



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

GEBELİKTE VE YENİDOĞANLARDA SERUM PİRİMİDİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ

Zeynep Gözde SÖZER

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Bursa-2014



T. C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

GEBELİKTE VE YENİDOĞANLARDA SERUM PİRİMİDİN DÜZEYLERİNİN
İNCELENMESİ

Zeynep Gözde SÖZER

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Danışman: Doç. Dr. Mehmet CANSEV

Bursa-2014

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	III
İNGİLİZCE ÖZET	IV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Pirimidin Bileşikleri	3
2.1.1. Pirimidin Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları	3
2.1.2. Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi	7
2.1.2.1. <i>De novo</i> Pirimidin Biyosentezi	7
2.1.2.2. <i>Kurtarma Yolağı</i>	9
2.1.3. Pirimidin Nükleotidlerinin Parçalanması	9
2.2. Gebeliğin Tanımı ve Fizyolojisi	10
2.2.1. Gebelikte Oluşan Fizyolojik Değişiklikler	11
2.2.2. Hamilelikte Optimum Kilo Artışı	12
2.3. Pirimidinlerin Fizyolojik Konsantrasyonu	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Çalışmaya Alınan Gönüllüler	16
3.2. Serumların Elde Edilmesi	16
3.3. Serum Üridin Konsantrasyonlarının Ölçülmesi	17
3.3.1. Serum Ekstraksiyonu	17
3.3.2. Tampon Çözelti Hazırlanması	17
3.3.3. Stok Çözelti Hazırlanması	17

3.3.4. HPLC ile Üridin Analizi	18
3.4. Serum Glukoz ve İnsülin Düzeylerinin Ölçülmesi	20
3.5. Demografik Bilgilerin Elde Edilmesi	21
3.6. İstatistiksel Analizler	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	27
6. KAYNAKLAR	32
7. TEŞEKKÜR	36
8. ÖZGEÇMİŞ	37

ÖZET

Pirimidin nükleozidleri üridin ve sitidin, vücutta serbest halde bulunabildiği gibi nükleotidlerin, nükleotid şekerlerin ve nükleik asitlerin yapısına girerek çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda da yer alırlar. Farklı çalışmalarda insan serum üridin konsantrasyonları erişkinlerde 3-6 mikromolar arasında bildirilirken, sitidin düzeyleri ise 0.1 mikromolar kadar düşük, hatta bazen tespit edilemeyecek düzeydedir.

Çalışmamızın amacı literatürde ilk kez gebeliğin çeşitli dönemlerinde ve yenidoğanlarda serum üridin ve sitidin konsantrasyonlarını analiz etmektir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve herhangi bir hastalığı olmayan 20-40 yaş arası 1., 2., ve 3. trimester gebeler ile aynı polikliniğe gebelik dışı bir nedenle başvuran 20-40 yaş arası kadınlar, sırasıyla gebe ve kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapan gebeler (anne grubu) ve bu gebelerin normal yolla doğan term (38-42 hafta) bebekleri (yenidoğan grubu) çalışmamıza dahil edildi. Kontrol, gebe ve anne gruplarından rutin tahlil için alınan kanlardan serum örneği elde edilirken, yenidoğan serum örnekleri doğum esnasında umbilikal kord kanı alınarak toplandı. Alınan örneklerden pirimidin ölçümleri Tıbbi Farmakoloji laboratuvarında, glukoz ve insülin analizleri ise Biokimya Merkez Laboratuvarında yapıldı. Gönüllülerin demografik bilgileri Avicenna HBYS üzerinden dosya taraması yapılarak elde edildi.

Bulgularımız kontrol grubundaki gönüllüler ile gebeliğin herhangi bir dönemindeki ve doğum yapan annelerdeki serum üridin konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir. Ancak yenidoğan serum üridin konsantrasyonlarının annelerinkine ve dolayısıyla sağlıklı erişkin kadın ve gebelerinkine göre iki kat yüksek olduğu bulunmuştur. Anne ve yenidoğan serum üridin konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur.

Anahtar Sözcükler: Üridin, Gebe, Yenidoğan

SUMMARY

INVESTIGATION OF SERUM PYRIMIDINE LEVELS DURING PREGNANCY AND IN NEWBORNS.

The pyrimidine nucleosides uridine and cytidine could either present freely or play roles in several physiological functions by incorporating into nucleotides, nucleotide sugars, and nucleic acids. Various studies reported human serum uridine concentrations in 3-6 micromolar range, while cytidine levels are generally lower than 0.1 micromolar, and below detection limits in most conditions.

The aim of the present study was to analyze serum uridine and cytidine concentrations during pregnancy and in newborns, for the first time in the literature.

Pregnant subjects at the age of 20-40 in their 1st, 2nd and 3rd trimesters as well as age-matched women without pregnancy who admitted to Uludag University Medical School Department of Obstetrics and Gynecology were included in the study as pregnant and control groups, respectively. In addition, mothers who gave birth in the maternity ward of the same department and their newborns born at term (38-42 weeks) via normal vaginal route were included in the study as mother and newborn groups, respectively. Serum samples were extracted from control, pregnant and mother blood they donated for routine analyses and from newborns by obtaining blood from the umbilical cord. Pyrimidine analyses were performed in Pharmacology Department while glucose and insulin analyses were performed in Biochemistry Core Laboratory. Demographic data of the subjects were derived from Avicenna HBYS system.

Our data show that serum uridine concentrations are comparable between subjects in control, pregnant and mother groups. However, uridine concentrations in newborns were twice as much as those in mothers, as well as control and pregnant subjects. In addition, a correlation was present with regard to serum uridine between mothers and newborns.

Key Words: Uridine, Pregnant, Newborn

1. GİRİŞ

Pirimidin nükleozidleri olan üridin ve sitidin, kanda ve dokularda serbest halde bulunabildiği gibi, dokularda mono-(UMP ve CMP), di- (UDP ve CDP) ve tri-fosfatlı (UTP ve CTP) halleri olan nükleotidlerin, nükleotid şekerlerin (UDP-glukoz ve UDP-galaktoz), fosfolipid ara metabolitlerinin (CDP-kolin) ve nükleik asitlerin (RNA ve DNA) yapısına da katılırlar (3,4). Üridin ve sitidin, glikojen biyosentezi, protein ve lipid glikozilasyonu ve pirimidinerjik transmisyon gibi birçok fizyolojik fonksiyonda rol oynar (4,5). Vücutta bu kadar farklı işlevlerde görevli olan bu endojen bileşiklerin dolaşımdaki konsantrasyonları insanda ve çeşitli hayvan türlerinde ölçülmüştür (1). Bu ölçümler serum pirimidin düzeylerinin tüm omurgalılarda aynı olmadığını ve türler arasında bazı farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Örneğin, sıçanlarda dolaşımdaki major pirimidin nükleozidi sitidin iken, insanlarda üridindir (1). Ayrıca insanlara dışarıdan verilen sitidin, sitidin deaminaz enziminin etkisiyle büyük oranda üridine dönüşmektedir (2).

Farklı çalışmalarda insan serum üridin ve sitidin düzeyleri sırasıyla 3-6 mikromolar ve 0.1-0.6 mikromolar aralığında bildirilmiştir (1). İnsanlarda serum sitidin düzeyleri çok düşük bulunduğundan çok fazla araştırmanın konusu olmamış, ancak başlıca pirimidin nükleozidi olan üridinin normal ve bazı patolojik durumlardaki kan konsantrasyonları bazı çalışmalarda belirlenmiştir. Örneğin, sağlıklı bireylerde 3.75 mikromolar olarak belirlenen kan üridin konsantrasyonu, yaş ve cinsiyet uyumlu Tip II diyabetli hastalarda 4.32 mikromolar olarak ölçülmüştür (6). Benzer şekilde Tip I Diyabeti olan çocuklarda serum üridin konsantrasyonu (6.1 mikromolar) yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerin serum üridin konsantrasyonuna (2.95 mikromolar) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (7).

İnsanlarda pirimidin düzeyleri kan dışında serebrospinal sıvı (8), seminal sıvı (9) ve anne sütü (10) gibi sıvılarda da incelenmiştir. Bu anlamdaki ilgi çekici bulgulardan biri, seminal sıvıdaki üridin miktarının (2.97 milimolar) normal vücut sıvılarında bulunan üridin konsantrasyonlarının yaklaşık 1000 katı kadar olmasıdır (9). Bu bulgu nükleozidlerin üreme fonksiyonlarında henüz ortaya çıkarılmamış bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Üridin ve sitidinin anne sütündeki mevcudiyeti de bebeğin büyüme ve gelişiminde pirimidin bileşiklerinin anlamlı katılımı olduğunu akla getirmektedir. Nitekim daha önceki çalışmalarımız anne sıçanların diyetine bir üridin kaynağı olan üridin monofosfat (UMP) eklenmesinin yavru sıçanların beyinde kontrollere göre daha fazla miktarda sinaptik yapının oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (11). Bu bulgu üridinin plasenta ve anne

sütü yollarıyla bebeğe geçip beyin gelişimini desteklediğini düşündürmektedir. Bunun yanı sıra anne sütünde bulunan pirimidinlerin, yenidoğanın immün sistem gelişimine yararlı etkisi olduğu bilinmektedir (12, 13). Bu nedenle günümüzde pirimidin bileşikleri bebek mamalarına eklenmektedir.

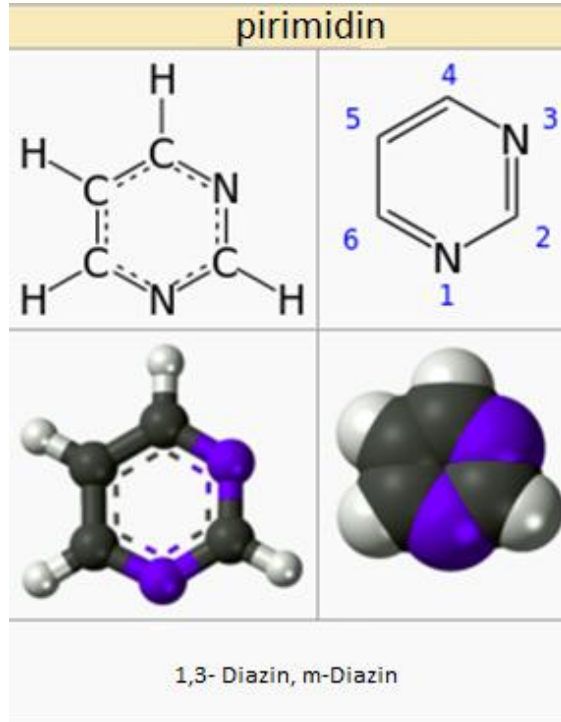
Ancak bütün bu bilinenlere rağmen, gebelerde ve yenidoğan bebeklerdeki serum pirimidin düzeyleri henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı literatürde ilk kez gebeliğin çeşitli dönemlerinde ve yenidoğanlarda serum üridin ve sitidin konsantrasyonlarını analiz etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pirimidin Bileşikleri

2.1.1. Pirimidin Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

Pirimidin bileşikleri kimyasal olarak benzen ve piridine benzeyen heterosiklik organik aromatik bileşiklerdir ve iki nitrojen atomu altı üyeli kimyasal halkanın 1 ve 3 numaralı pozisyonlarında bulunur. Yapısında pirimidin bulunan bileşikler doğada oldukça çok görülmektedir (örn: nükleotidler, B1 vitamini, alloksan vb.). Ayrıca barbitüratlar ve zidovudin gibi sentetik bileşiklerin de yapısına katılırlar.

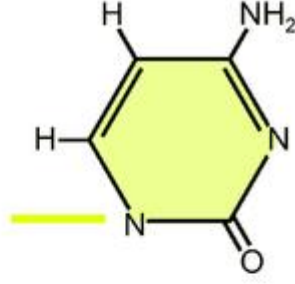


Şekil-1: Pirimidin bileşiğinin yapısı ve numaralandırılması

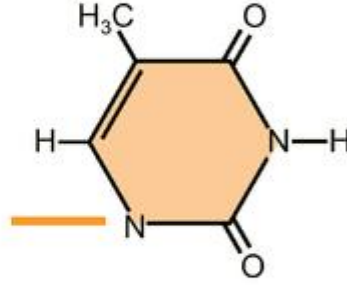
Pirimidinler baz, nükleozid ve nükleotid formlarında bulunurlar. Pirimidin bazları esas olarak DNA ve RNA'nın yapısına katılırlar. Sitozin hem DNA hem de RNA'nın yapısında bulunurken, timin sadece DNA'nın, urasil ise sadece RNA'nın yapısında bulunur. Pirimidin bazlarının kimyasal yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir.



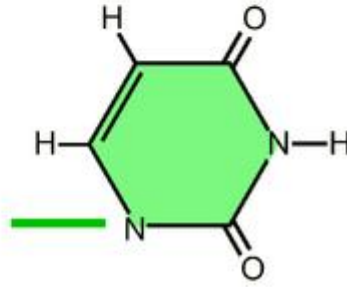
Sitozin



Timin

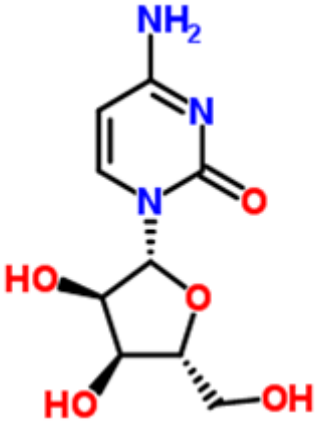
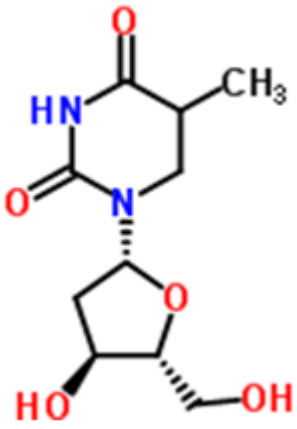
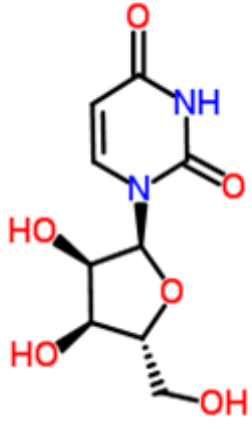


Urasil



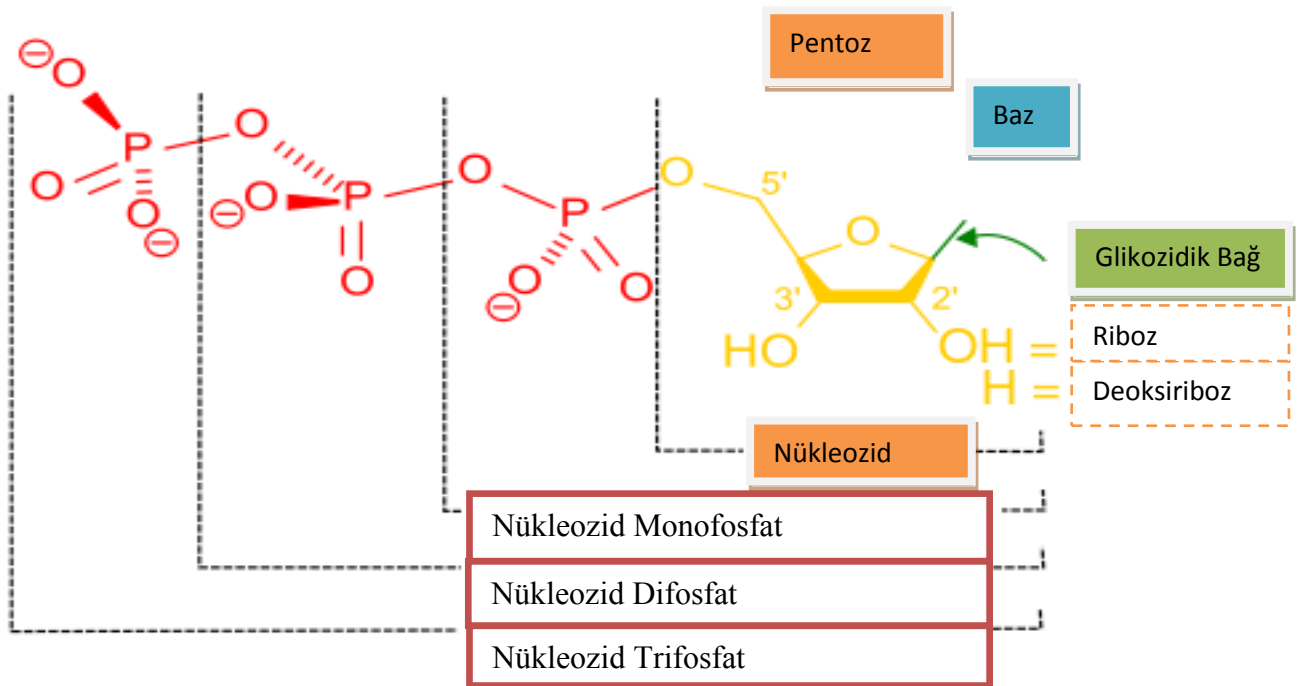
Şekil-2: Pirimidin bazlarının kimyasal yapıları

Pirimidin bazlarına, riboz veya 2-deoksiriboz formunda bir şeker molekülünün, β -N-glikozit bağı ile eklenmesi (pirimidin bazının, 1 numaralı azotu ile şeker molekülünün 1 numaralı karbonu birleşir) sonucu pirimidin nükleozidleri oluşur. Oluşan pirimidin nükleozidi baz isminin sonuna “-idin” takısının getirilmesi ile isimlendirilir (örneğin; üridin, sitidin). Bazlara riboz eklendiğinde oluşan nükleozidler herhangi bir takı almaz, ancak 2-deoksiriboz eklendiğinde ismin önüne “d-“ takısı getirilir. Pirimidin nükleozidlerinin kimyasal yapıları Şekil 3’de verilmiştir.

		
Sitidin	Timidin	Üridin

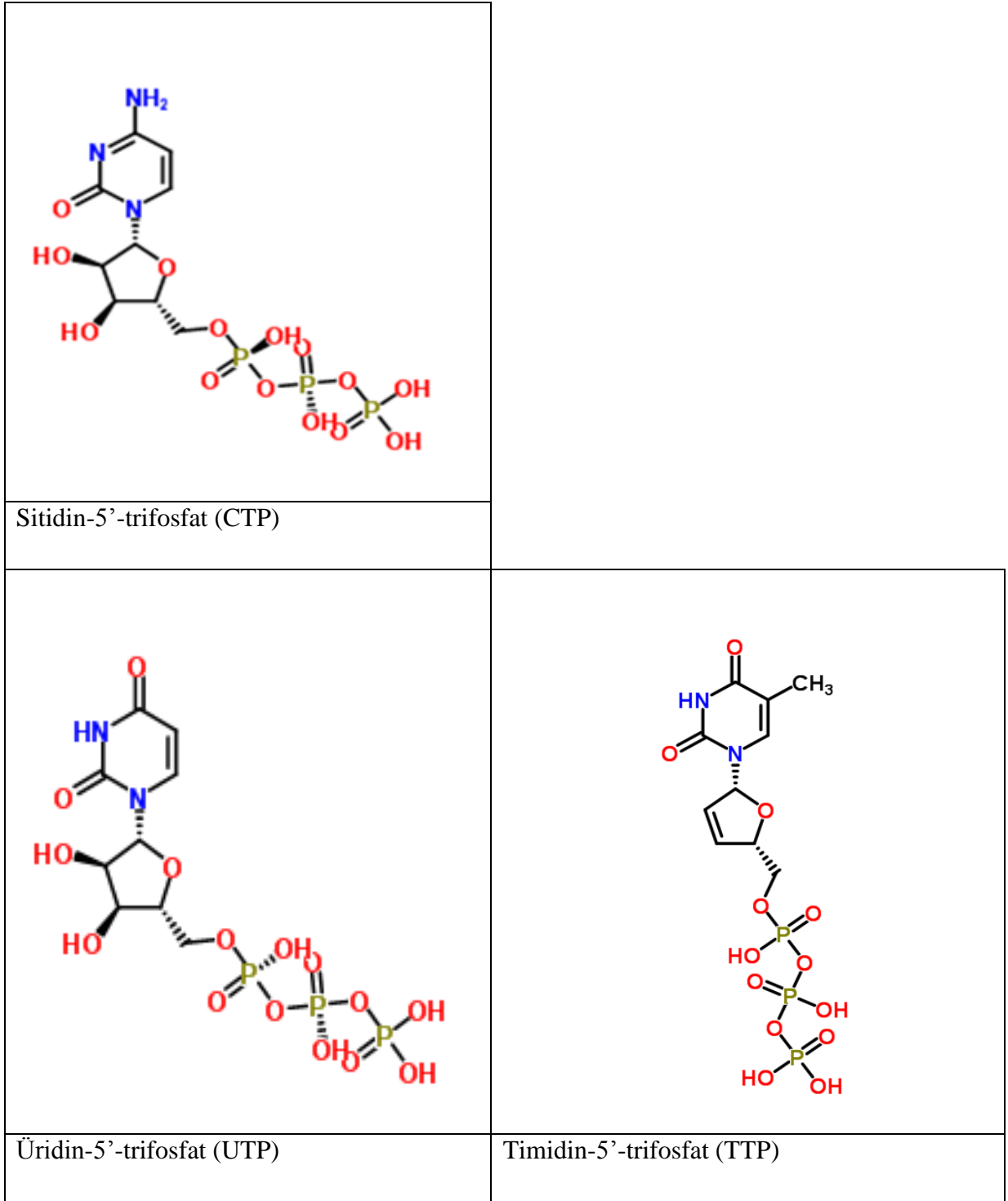
Şekil-3: Pirimidin nükleozidlerinin kimyasal yapıları

Pirimidin nükleotidleri, bir azotlu baz+bir şeker (nükleozid) ve şekerin 5'-hidroksil grubuna kovalent bağ ile bağlanmış bir veya daha çok sayıda fosfat grubunun eklenmesiyle oluşurlar. İsimlendirilmeleri, nükleotide eklenen fosfat gruplarının sayısına göre yapılır. Nükleozid ismine; bir fosfat grubu eklendiğinde -monofosfat, iki fosfat grubu eklendiğinde -difosfat, üç fosfat grubu eklendiğinde -trifosfat eki getirilir (Şekil-4).



Şekil-4: Pirimidin nükleozitlerinin kimyasal yapıları

Pirimidin nükleozidlerine üç fosfat grubu eklendiğinde oluşan nükleotidler Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil-5: Üç fosfat grubu içeren pirimidin nükleotidlerinin kimyasal yapıları

2.1.2. Pirimidin Bileşiklerinin Sentezi

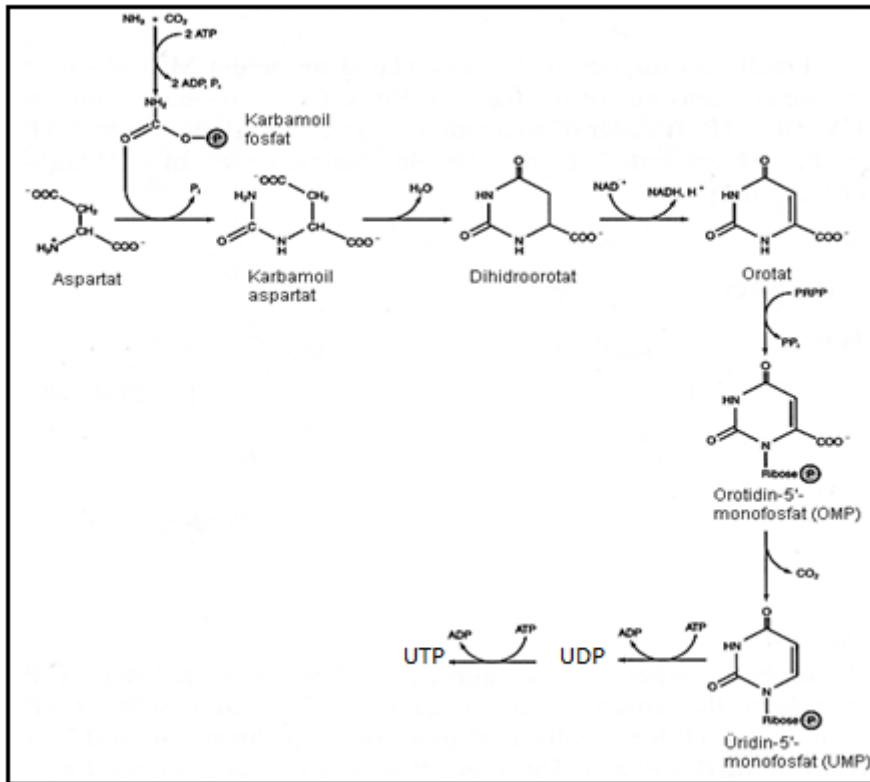
Vücutta pirimidin bileşikleri sentezi, *de novo yolak* ve *kurtarma yolağı* adlı mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir (14).

Pirimidin nükleotid sentezinin *de novo yolağı*, büyüme ve gelişme boyunca oldukça aktiftir. Böbrek ve birçok dokuda *kurtarma yolağına* göre daha önemli bir sentez şeklidir (15).

2.1.2.1. De novo Pirimidin Biyosentezi

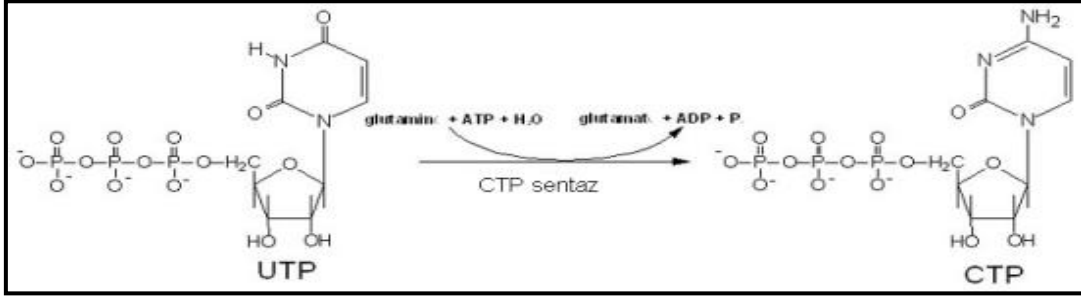
'De novo' yeni baştan anlamına gelen latince bir kelimedir. Moleküllerin degradasyonu sonucu geri kazandırılmasının ardından, bu küçük moleküllerden büyük moleküller elde edilir. *De novo yolağı* ile pirimidinler başta karaciğer olmak üzere dalak, timus, gastrointestinal sistem gibi bölgelerde bulunan çeşitli hücrelerin sitozolünde sentezlenir. (16)

Pirimidin biyosentezi karbomoil fosfat'ın üretimi ile başlar (16). Daha sonra dihidroorotat, orotat ve ardından, üridin-5'-monofosfat (UMP) oluşur (Şekil-6). Nükleotid kinaz enziminin katalizlediği ardışık reaksiyonlarla ATP'den elde edilen fosfat grupları UMP'ye aktarılarak sırasıyla UDP ve UTP sentezi gerçekleşir (Şekil-6).



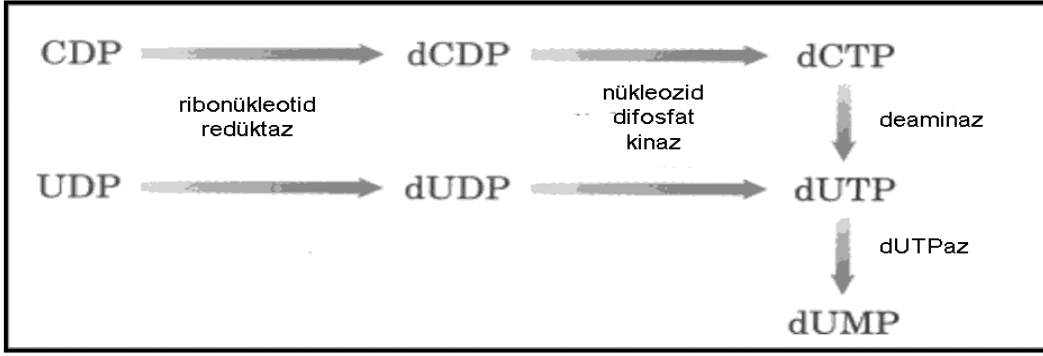
Şekil-6: Pirimidin bileşiklerinin 'De Novo Sentez Yolağı' (14)

Uridin-5'-trifosfat'dan (UTP) CTP sentaz enzimi ve glutamin (amin grubu için) varlığında Sitidin-5'-trifosfat (CTP) sentezlenir (Şekil-7).



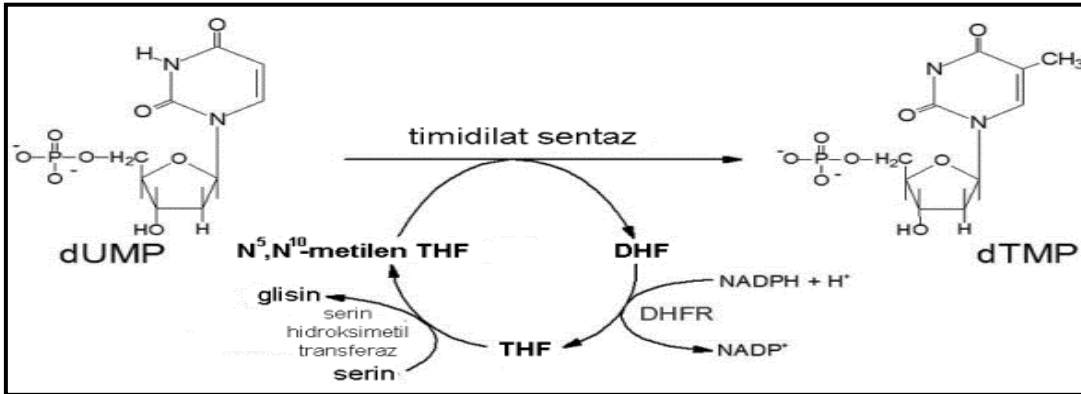
Şekil-7: UTP'den CTP sentezi

DNA'nın yapısına katıldıkları için Timin nükleotidleri deoksi formunda sentezlenir. İlk olarak UDP ya da Sitidin difosfat'tan (CDP) dUMP sentezlenir (Şekil-8).



Şekil-8: dUMP sentezi

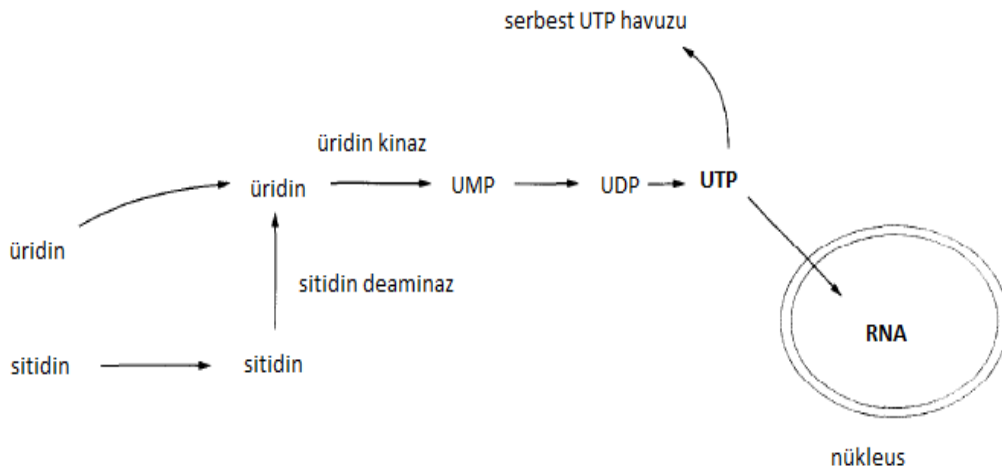
Timidilat sentaz enzimi dUMP'yi dTMP'ye dönüştürür. Sentez için gereken -CH₃ grubu, N⁵, N¹⁰-metilen tetrahidrofolat'tan sağlanır (Şekil-9).



Şekil-9: dUMP'den dTMP sentezi

2.1.2.2. Kurtarma Yolağı

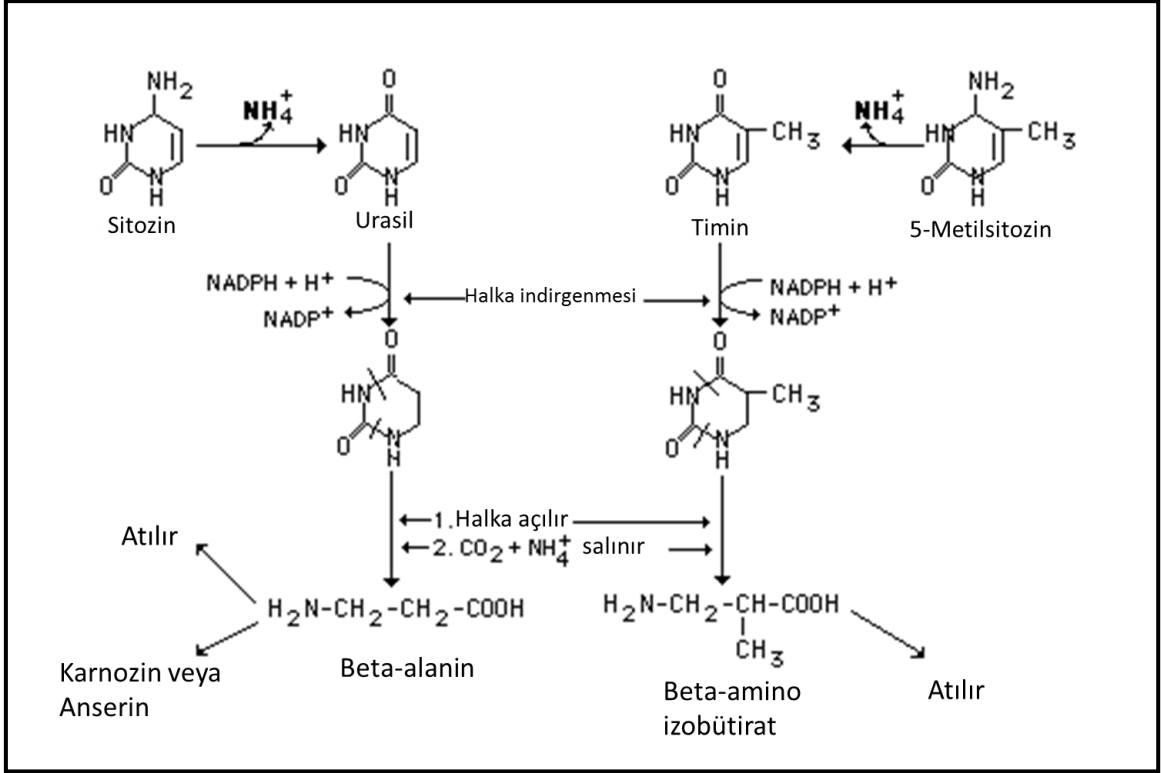
Kurtarma yolağı, DNA ve RNA degradasyonu sırasında açığa çıkan çıkan baz ve nükleozitlerin geri kazanılmasını sağlar ve hücre içi nükleotid havuzlarını yerine koymanın daha az enerji harcanarak yapılan yoludur (Şekil-10). *Kurtarma Yolağı* pirimidin nükleozidlerinin (üridin, sitidin, timidin) kandan dokulara alınması ve nükleotidlerin bu nükleozidlerden dokuda sentezlenmesini içerir. Bu yolak, bazı dokularda *de novo sentezi* yapılamadığı için çok önemlidir. Özellikle merkezi sinir sistemi gibi *de novo sentezinin* çok kısıtlı olduğu, buna karşın nükleotid ihtiyacının çok fazla olduğu (17) dokularda, kandan alınan pirimidin nükleozidleri dokunun ana pirimidin kaynağını oluşturur.



Şekil-10: Pirimidin nükleotidlerin kurtarma yolağı (17)

2.1.3. Pirimidin Nükleotidlerinin Parçalanması

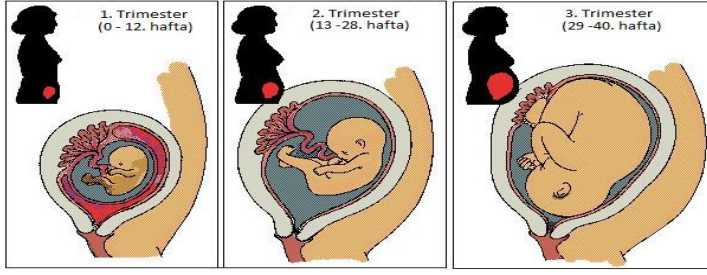
Pirimidin nükleotidleri, defosforilasyon, deaminasyon ve glikozidik bağ kırılması ile bazlara parçalanırlar. 5'-nükleotidaz enzimlerinin katalizlediği reaksiyonla, pirimidin nükleotidleri fosfat gruplarını kaybeder ve nükleozidlerine parçalanırlar. Nükleozidler ise pirimidin nükleozid fosforilaz enzimi ile riboz-1-fosfat ve serbest bazlara parçalanır. Pirimidinlerin degradasyonunun son ürünü olarak (CMP ve UMP'nin parçalanmasından) β -alanin, (dTMP'nin parçalanmasından) β -aminoizobütirat oluşur. β -aminoizobütirat ve β -alanin vücuttan atılır. Ayrıca, β -alanin beyin ve kaslarda bulunan dipeptidler olan karnozin ve anserinin yapılarına katılabilir (Şekil-11).



Şekil-11: Pirimidin bileşiklerinin yıkımı

2.2. Gebeliğin Tanımı ve Fizyolojisi

Gebelik, yeni bir canlının meydana gelmesi için kadın ve erkek üreme hücrelerinin birleşmesi sonucu başlayan ve doğumla sona eren bir olaydır. İnsanlarda ortalama gebelik süresi 40 hafta ya da 280 gündür. Fertilizasyondan hemen sonra başlayıp bütün bir gebelik süresince kadınlarda anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşmaktadır. Bu değişiklikler, gelişen fetüsün korunması, metabolik ihtiyaçların karşılanması, oluşan atıkların uzaklaştırılması, doğum eylemi için gerekli anatomik değişikliklerin olması, eylemde harcanacak enerjinin hazırlanması ve bu dönemde hem annenin hem de dünyaya gelecek bebeğin sağlığının en iyi şekilde korunması açısından son derece önemlidir (18).



Şekil-12: Gebelikte 1. 2. 3. Trimester

2.2.1. Gebelikte Oluşan Fizyolojik Değişiklikler

Gebelik kadın için diabetojenik bir risk taşır (19). Östrojen (20), progesteron (21), ve plasental laktojen (22) pankreasın β hücrelerinde hipertrofi ve hiperplaziye neden olur; insülin salgılanmasındaki artışla hiperinsülinizm meydana gelir. Gebelikte insüline karşı periferik dokularda direnç artar (23). Açlık süresinde annede plazma serbest yağ asitleri, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde artış meydana gelir. 12 saatlik açlık sonrası kan şekeri gebe kadınlarda 10 mg/ml daha düşüktür (24).

Kardiyovasküler sistemde kan hacmi, kalp debisi, nabız basıncı ve kalp hızında artış gerçekleşir (25). Sistemik ve pulmoner damar direncinde azalma olur (26).

Fibrinojen (Faktör I) %50'ye varan oranlarda artar, bu da sedimentasyon hızında yükselmeye neden olur (27). Faktör XI ve XIII dışındaki tüm faktörler artar. Antitrombin III aktivitesi azalmıştır (28).

Gebelikte demir hariç diğer minerallerin metabolizmasında çok değişiklik olmaz. Günlük demir gereksinimi 6-7 mg'a yükselir, gereksinim gebeliğin 2. yarısında artar ve diyetle karşılanamaz, bu nedenle mutlaka dışarıdan demir preparatı verilmelidir (28).

Her iki böbrekte de %30 hacim artışı görülür, bu durum hidronefroza ziyade böbrek boyut artışına bağlıdır. Sağ tarafta daha fazla olmak üzere ureterler uzar, genişler ve kıvrımlanır. Günlük idrar hacmi % 25 artar ve idrar osmolalitesi anlamlı düzeyde değişmez (28).

Gebe kadınların yaklaşık olarak % 90'ında ciltte pigmentasyonda fizyolojik bir artış gözlenir (29). Bu değişimlerin çoğu geçicidir, doğumu takip eden kısa zamanda kaybolur. Pigmentasyon artışı nedeniyle yüzde gebelik maskesi (kloasma), karın duvarında çatlaklar (stria gravidarum), karın ön duvarı orta hattında uzanan koyu renkli bir çizgi (linea nigra), yüz, boyun, göğüs ve kollarda oluşan kırmızı renkte anjioma (vasküler spider) ve palmar eritem görülür (18). Gebelikte ter ve yağ bezleri de çok aktiftir (25).

Gebeliğin ilk üç ayında bazal metabolizmada değişiklik görülmez. Gebelikte oksijen ihtiyacının artmasına bağlı olarak metabolizma hızında artış olur. Gebelik ilerledikçe, özellikle son üç ayda bazal metabolizma hızında %20 artış olur.

Gebelik sırasında endokrin sistemde meydana gelen değişiklikler, temel olarak, fetusun büyüme ve gelişmesini kolaylaştırmak amacıyla oluşması gereken metabolik değişimi sağlar (30). Gebelik esnasında, tiroid bezinde tiroksin bağlayıcı globulin düzeyi artar. İnsan Koryonik Gonadotropin Hormon sayesinde tiroid hormonu sentezi artar. Serbest T3 ve T4, ilk trimesterde artar, ancak 3. trimesterde normal alt sınırına yakındır. Parathormon, kalsitonin ve D vitamini miktarında artış gözlenir. Adrenal bezde, renin miktarı gebeliğin başından beri yüksektir, ACTH ve kortizol yükselir (28).

2.2.2. Hamilelikte Optimum Kilo Artışı

Kilo artışı gebelikteki en göze çarpıcı fizyolojik değişiktir (30). Uterus ve meme kitlesinde artış, devamlı olarak büyüyen fetüs ve plasenta ile bunlara eşlik eden amniyon sıvısı, kan hacminde, damar dışı ve hücre dışı sıvı miktarındaki yükselme nedeniyle gebelikte kilo alımı gerçekleşir (Tablo 1) (18).

Tablo-1: Doku ve sıvılara göre kilo dağılımı

	Kitle Miktarı (gr)
Fetüs	3500
Plasenta	650
Amniyon sıvısı	800
Uterus	1000
Meme	400
Kan	1500
Ekstravasküler sıvı	1450
Maternal yağ ve protein depoları	3250
Toplam	12550

Geçen yüzyılın ilk yarısında, toksemi ve maternal obezite riskinden kaçınmak için gebelerin, gebelik dönemi sonunda 7-8 kilo almaları gerektiğine ve bu şekilde daha kolay doğum yapacaklarına inanılmıştır. Bu görüş Amerika'da, bebek ölümlerinin, sakat doğumların ve zeka geriliği ile doğan bebeklerin sayısındaki artışın düşük ağırlıklı doğumlardan kaynaklandığının anlaşılması ile geçerliliğini yitirmiştir (31).

Gebelik öncesi kilo, annenin ve bebeğin sağlığını etkileyen ve gebelikte alınması gereken kiloyu belirleyen başlıca faktördür. Fetal büyüme ve gebelik yaşına göre doğum ağırlığı, gebelik öncesi ağırlık ve gebelikte alınan kilo ile uyumlu bulunmuştur (30). Örneğin; obez veya yüksek kilolu kadınlar gebe kaldıklarında diğer hamilelere göre daha yüksek sezaryen riskine sahiptirler, üstelik bu annelerin bebeklerinin de obez olma riski çok daha yüksektir. Düşük kilolu kadınlar hamile kaldıklarında ise erken doğum veya düşük ağırlıklı bebek doğurma riski artmaktadır (32).

Gebelik esnasında alınması gereken kilo, 1970 yılında 9-11 kg, 1983 yılında 10-12 kg, 1990 yılında 11-14 kg olarak belirlenmiştir. Buradan görülmektedir ki zaman içerisinde toplum davranışına göre, gebelikte alınması gereken kilo değişmektedir (32). Yaş, doğum sayısı, sigara öyküsü, ırk ve etnik köken göz ardı edilerek, Dünya Sağlık Örgütü'nün zayıf (düşük), normal, toplu (hafif şişman, fazla kilolu) ve şişman (obez) sınıflandırmasına göre gebelikte alınması gereken kilo, Amerikan Tıp Enstitüsü tarafından 2009 yılında revize edilmiştir (32).

Tablo-2: DSÖ'ye göre uluslar arası obezite sınıflandırması

<i>Vücut Ağırlığı</i>	<i>Beden Kitle İndeksi</i>
Zayıf	18,5
Normal	18,5-24,9
Hafif şişman	25-29,9
1. derecede şişman	30-34,9
2. derecede şişman	35-39,9
3. derecede şişman	40 ve üzeri

Tablo-3: Amerikan Tıp Enstitüsü'ne göre gebelikte optimum kilo artışı

<i>Gebelik Öncesi Ağırlık</i>	<i>Alınması Gereken Kilo Miktarı</i>
Zayıf	12,5-18 kg
Normal	11,5-16 kg
Hafif şişman	7-11,5 kg
Obez	5-9 kg

Bir gebenin 1. trimester sonunda alması gereken ağırlık 1-2 kgdır. Gebe, 2. ve 3. trimesterde haftada ortalama 500 g almalıdır (32).

2.3. Pirimidinlerin Fizyolojik Konsantrasyonu

Serum pirimidin düzeyleri tüm omurgalılarda aynı olmayıp türler arasında değişiklikler gösterir. Örneğin, sıçanlarda dolaşımdaki başlıca pirimidin nükleozidi sitidin iken insanlarda üridindir (1). Ayrıca insanlara dışarıdan verilen sitidin, sitidin deaminaz enziminin etkisiyle büyük oranda üridin'e dönüşür (2).

Farklı çalışmalarda insan serum üridin ve sitidin düzeyleri sırasıyla 3-6 mikromolar ve 0.1-0.6 mikromolar aralığında bildirilmiştir (1). İnsanlarda özellikle majör pirimidin nükleozidi olan üridin'in normal ve patolojik durumlardaki kan konsantrasyonları bazı çalışmalarda belirlenmiştir. Örneğin, sağlıklı bireylerde kan üridin konsantrasyonu 3.75 mikromolar olarak belirlenen bir çalışmada Tip II Diyabeti olan yaş ve cinsiyet uyumlu hastalardaki kan üridin konsantrasyonu 4.32 mikromolar olarak ölçülmüştür (6). Benzer şekilde Tip I Diyabeti olan çocuklarda serum üridin konsantrasyonu (6.1 mikromolar) yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerin serum üridin konsantrasyonuna (2.95 mikromolar) göre anlamlı olarak daha yüksektir (7).

İnsanlarda pirimidin düzeyleri kan dışında serebrospinal sıvı (8), seminal sıvı (9) ve anne sütü (10) gibi sıvılarda da incelenmiştir. Bu anlamdaki ilgi çekici bulgulardan biri, seminal sıvıdaki üridin miktarının (2.97 milimolar) normal vücut sıvılarında bulunan üridin konsantrasyonlarının yaklaşık 1000 katı kadar olmasıdır (9). Bu bulgu nükleozidlerin üreme fonksiyonlarında henüz ortaya çıkarılmamış bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Üridin ve sitidin'in anne sütündeki mevcudiyeti de bebeğin büyüme ve gelişiminde pirimidin bileşiklerinin anlamlı katılımı olduğunu akla getirmektedir. Anne sıçanların diyetine bir üridin kaynağı olan üridin monofosfat (UMP) eklenmesinin yavru sıçanların beyinde kontrollere göre daha fazla miktarda sinaptik yapının oluşumuna neden olmaktadır (11). Ayrıca anne sütünde bulunan pirimidinlerin yenidoğanın immün sistem gelişimine yararlı etkisi bilinmektedir (12, 13). Bu nedenle günümüzde pirimidin bileşikleri bebek mamalarına eklenmektedir.

Ancak bütün bu bilinenlere rağmen, gebelerde ve yenidoğan bebeklerdeki serum pirimidin düzeyleri henüz araştırılmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı literatürde ilk kez gebeliğin çeşitli dönemlerinde ve yenidoğanlarda serum üridin ve sitidin konsantrasyonlarını analiz etmektir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınan Gönüllüler

Bu çalışma için U.Ü. Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (Karar No: 2012-3/35).

Çalışmamızda gebe, anne ve kontrol grupları için hariç bırakılma kriterleri 20-40 yaş arasında olmamak; kronik, metabolik veya kalıtsal hastalıklara sahip olmak; ve özgeçmişinde kronik ilaç veya alkol kullanımını bulunması olarak belirlendi. Ayrıca, Merkez Biokimya Laboratuvarı'nda yapılan glukoz (normal: 70- 100 mg/dl) ve insülin (normal: 2.6-24.9 µU/ml) tayinleri ve Avicenna HBYS sistemi üzerinde dosya taraması yapılarak ulaşılan AST (5-34 U/l) ve ALT (3-55 U/l) değerleri normal sınırların dışında olan gönüllüler de çalışmaya alınmadı.

Yenidoğan grubu için hariç bırakılma kriterleri ise yenidoğanın preterm (38 haftalıktan önce doğan) veya postterm (42 haftalıktan sonra doğan) olması ve zor doğum, ölü doğum, kalıtsal sendromlu doğma, annede eklampsi/preeklampsi, kronik, metabolik, kalıtsal hastalık varlığı ve annenin kronik ilaç veya alkol kullanım hikayesi bulunması olarak belirlendi.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve herhangi bir hastalığı olmayan 20-40 yaş arası 1., 2., ve 3. trimester gebeler ve aynı polikliniğe gebelik dışı bir nedenle başvuran 20-40 yaş arası kadınlar, sırasıyla gebe ve kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. 50'şer gönüllüden serum örneği alındı ancak, dışlama kriterleri nedeniyle 1., 2. ve 3. trimester gebeler ve kontrol gruplarından sırasıyla 26, 19, 18, 26 gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Bunun yanı sıra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapan 50 adet gebeden (anne grubu) alınan kan ve bu gebelerin 50 adet normal yolla doğan term (38-42 hafta) bebeklerinden (yenidoğan grubu) doğum esnasında umbilikal kord kanı alınarak çalışmamızda kullanıldı. Dışlama kriterleri nedeniyle, anne grubu için 20, yenidoğan grubu için 20 gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje No: HDP(T)-2012/54).

3.2. Serumların Elde Edilmesi

Gebe grubu için 1., 2. ve 3. trimesterde olan, kontrol grubu için ise gebelik dışında herhangi bir nedenle hastaneye başvuran kadınlardan rutin tahlil için alınan ve Biyokimya Merkez Laboratuvarına gönderilen kanlardan elde edilen 100 mikrolitre serum çalışmamızın materyalini oluşturdu.

Ayrıca doğum için doğumhaneye gelen anneden kan ve yenidoğandan doğum esnasında 1 ml umbilikal kord kanı alındı. Bu kanlar beklemeden 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Elde edilen bu serum örnekleri derhal üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'na transfer edilerek, analiz edilene kadar -20 °C'de dondurularak saklandı.

3.3. Serum Üridin Konsantrasyonlarının Ölçülmesi

3.3.1. Serum Ekstraksiyonu

-20 °C'de dondurulmuş haldeki serumlar, oda sıcaklığında bekletilerek çözüldü. Vorteks karıştırıcıda karıştırılmasının ardından, 100 µl serum örneklerinin üzerine 400 µl metanol eklenerek vorteks karıştırıcıda karıştırıldı. Örneklerin 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmesi sonrası vakum altında kurutuldu. Kurutulan örnekler 100 µl distile suda çözüldü ve mikrofüjde santrifüj edildikten sonra HPLC sistemine enjekte edildi.

3.3.4. HPLC ile Üridin Analizi

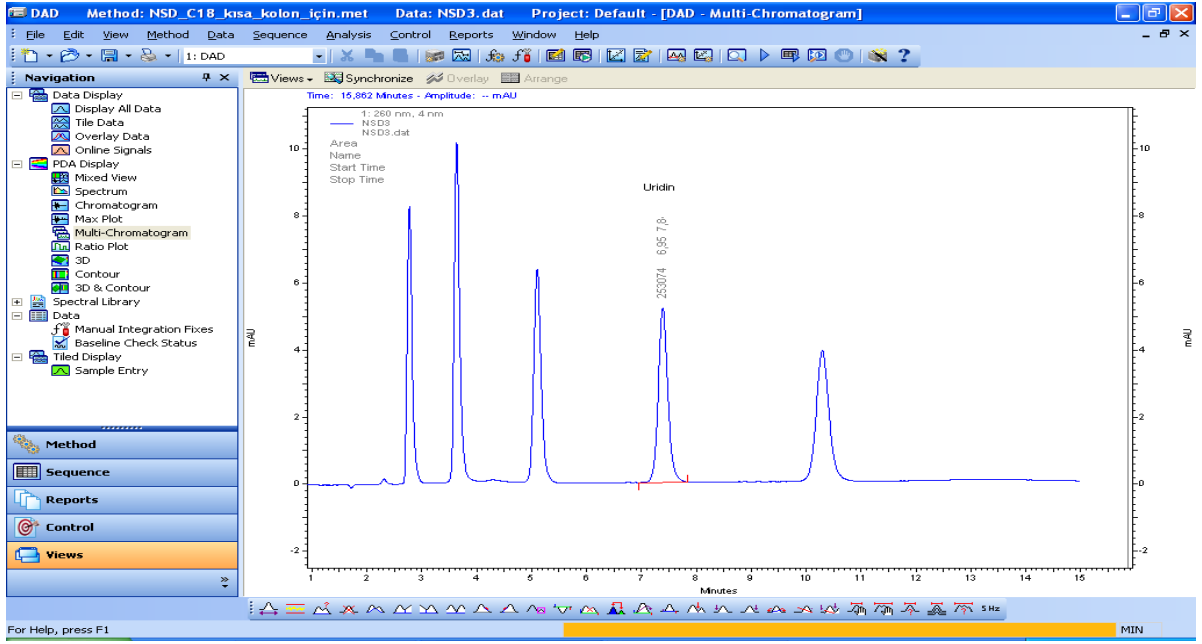
Örneklerin üridin analizi, DAD bağlantılı HPLC sistemi (Hitachi, Tokyo, Japonya) kullanılarak yapıldı. Sistemde analitik kolon olarak (Thermo Scientific Hypersil ODS, 5µm, 150 mmx4,6mm I.D) ve mobil faz olarak (%0.1 metanol içeren 4 mM' lik K₂HPO₄, pH: 5.5) kullanıldı. Sistemin akış hızı 1 ml/dk'ya ayarlandı ve örneklerdeki üridin pikleri 260 nm boyunda dedekte edildi. Piklerin analizi eş zamanlı olarak çalışılan standart piklerle karşılaştırılarak yapıldı.



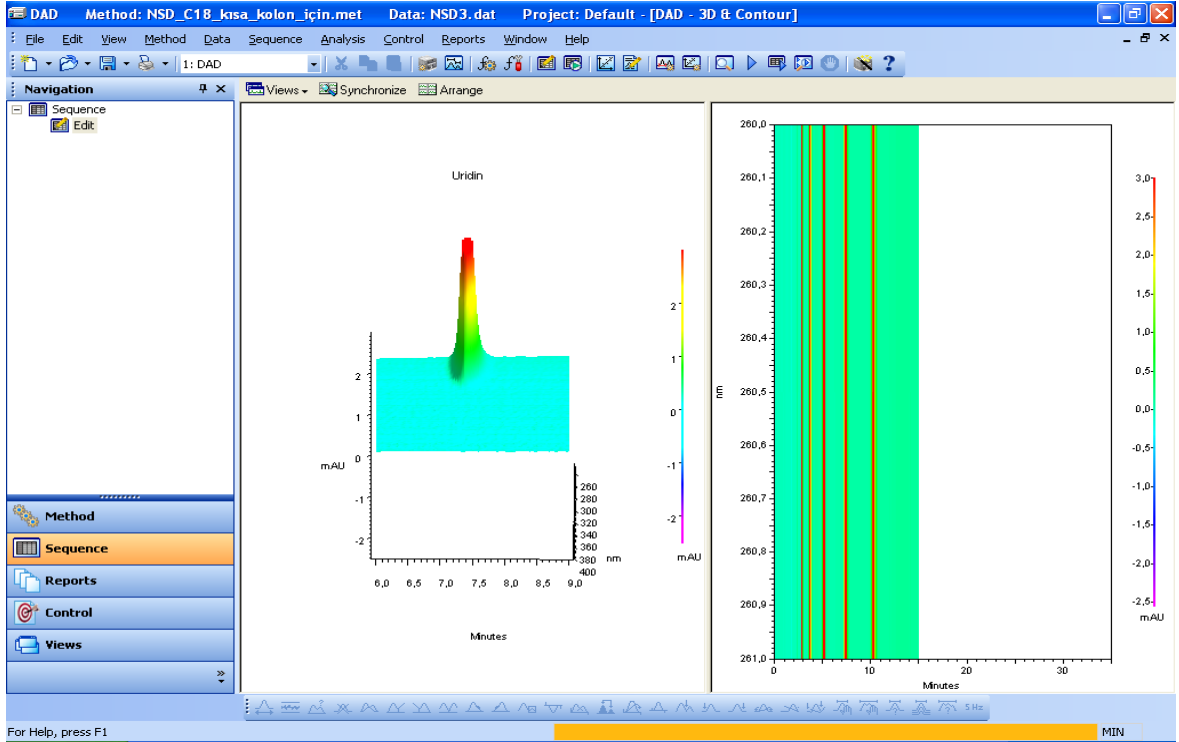
Şekil-13: HPLC Sistemi

İnsanlarda serum sitidin düzeyleri 0.1 mikromolar kadar düşük, hatta bazen tespit edilemeyecek düzeydedir (2). Bizim çalışmamızda serum sitidin konsantrasyonları da analiz edilmeye çalışılmış, ancak ön denemelerimizde örneklerin birçoğunda tespit sınırlarımızın altında kaldığından sitidin ile ilgili veri sunulamamıştır.

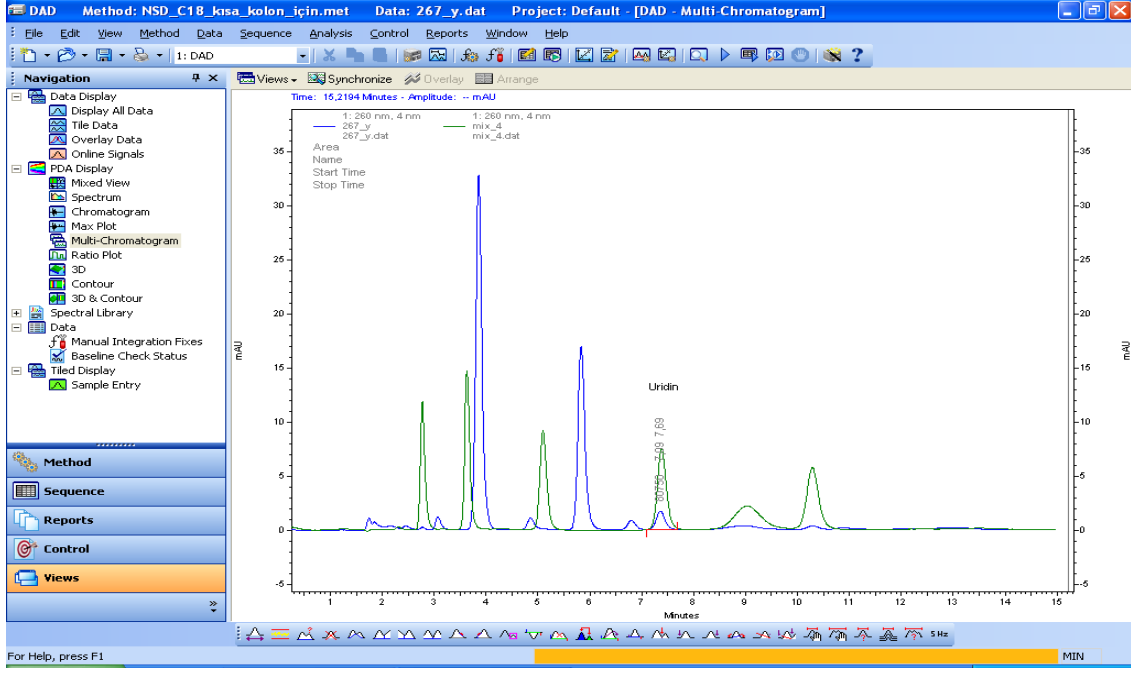
Üridin standardının tespitine dair temsili bir kromatogram aşağıda sunulmuştur.



Şekil-14: Üridin standardına ait temsili bir kromatogram



Şekil-15: Üridin standardına ait temsili bir kromatogram (üç boyutlu)



Şekil-16: Standart baz alınarak serumda üridin tespitine dair temsili kromatogram

3.4. Serum Glukoz ve İnsülin Düzeylerinin Ölçülmesi

Toplanan serumların herbiri için Bilgi İşlem Merkezi'nden birer barkod numarası alındı, yapılacak olan glukoz ve insülin tahlillerinin tahakkuk işlemi sağlandı. Serumlar, alınan barkod numaralarıyla eşleştirildi, Biokimya Merkez Laboratuvarına götürülerek glukoz ve insülin ölçümleri yapıldı.

Biokimya Merkez Laboratuvarı glukoz ve insülin değerleri ölçümü için gerekli tüm masraflar Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılanmıştır (Proje No: HDP(T)-2012/54).

3.5. Demografik Bilgilerin Elde Edilmesi

Gönüllülerin, boy, kilo, yaş, kronik hastalık, doğum sayısı, AST ve ALT değerleri için Avicenna HBYS üzerinden dosya taraması yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmada istatistiksel analizler için SigmaPlot® (versiyon 12.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler 'Tek Yönlü Değişkenlik Analizi (ANOVA)' kullanılarak yapıldı. İkili karşılaştırmalar için Student's t testi ve korelasyon analizi için Pearson's

korelasyonu kullanıldı. Çalışmadaki tüm analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Gebe, Anne ve Kontrol Grubuna Dahil Edilen Gönüllü Sayısı, Yaş Ortalaması, Doğum Sayıları

Çalışmamızın başlangıcında her gruptan 50'şer olmak üzere toplam 300 gönüllüden serum örneği alınmıştır. Ancak Merkez Biyokimya Laboratuvarında yapılan analizlerde, bazı gönüllülerin insülin ve glukoz değerleri normal sınırlar dışında bulunmuştur. Bu gönüllülere, Avicenna HBYS sisteminden elde edilen demografik verilere göre hariç bırakılan gönüllüler de eklendiğinde, toplam 171 gönüllü çalışmadan çıkarılmış ve çalışmaya 129 gönüllü dahil edilmiştir. Dahil edilen 1. trimester, 2. trimester, 3. trimester, doğumhaneye doğum için gelen gebe sayısı sırasıyla 26, 19, 18 ve 20'dir. Kontrol grubuna dahil edilen gönüllü sayısı 26 ve doğum esnasında umbilikal korddan alınan serum örneği sayısı ise 20'dir (Tablo 4).

Tablo-4: Gebe, anne ve kontrol grubuna dahil edilen gönüllü sayısı, yaş ortalaması

Gruplar	Gönüllü Sayısı	Yaş
1. trimester	26	25,96 ± 4,44
2. trimester	19	28,76 ± 5,46
3. trimester	18	27,77 ± 4,62
Anne	20	29,52 ± 5,37
Kontrol Grubu	26	27,66 ± 6,42

Serum örnekleri alınan gebe, anne ve kontrol gruplarındaki gönüllülerin gebelik sayıları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 5).

Tablo-5: Gönüllülerin gebelik sayısı

Gebelik sayısı	0	1	2	3	3+
1.trimester gönüllüler	0	8	10	6	2
2.trimester gönüllüler	0	7	5	5	2
3.trimester gönüllüler	0	12	3	2	1
Anne grubu	0	6	8	4	2
Kontrol Grubu	3	10	7	5	1

4.2. Gebelik Öncesi Vücut Kitle Endeksi ve Gebelikte Alınan Tartı

Kontrol ve gebe gruplarındaki gönüllülerin, hasta değerlendirme formundan elde edilen verilerine göre, kontrol grubunun hastaneye başvuru sırasındaki ve gebelerin hamilelik öncesi ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) Institute of Medicine of the National Academies 2009 kılavuzunda (32) gebe olmayan üreme çağındaki kadınlar için belirtilen normal sınırlar (18.5 – 24.9) arasındaydı (Tablo 6).

Gebe gönüllülerin, üridin analizleri için kan alındığı tarihte gebelik öncesi vücut ağırlıklarına ek olarak almış oldukları ortalama tartı birinci trimester, ikinci trimester, üçüncü trimester gönüllüleri ve annelerde sırasıyla 2 ± 0.1 kg, 8.5 ± 0.4 kg, 12.5 ± 0.5 kg, 13.3 ± 0.6 kg idi (Tablo 6). Bu ortalama ağırlık kazanımları kanın alındığı trimester için Institute of Medicine of the National Academies 2009 kılavuzundaki ortalama tartı alımına uygun idi.

Tablo-6: Gebelik öncesi vücut kitle indeksi ve gebelikte alınan tartı

	1.trimester gönüllüler	2.trimester gönüllüler	3.trimester gönüllüler	Anne grubu	Kontrol grubu
Gebelik öncesi VKİ (kg/m^2)	22.22 ± 2.35	23.04 ± 2.73	23.26 ± 2.04	22.15 ± 2.80	23.7 ± 0.5
Gebelik sırasında alınan tartı (kg)	2 ± 0.1	8.5 ± 0.4	12.5 ± 0.5	13.3 ± 0.6	Hesaplanamaz

4.3. Yenidoğan Boy, Kilo ve Hamilelik Yaşı

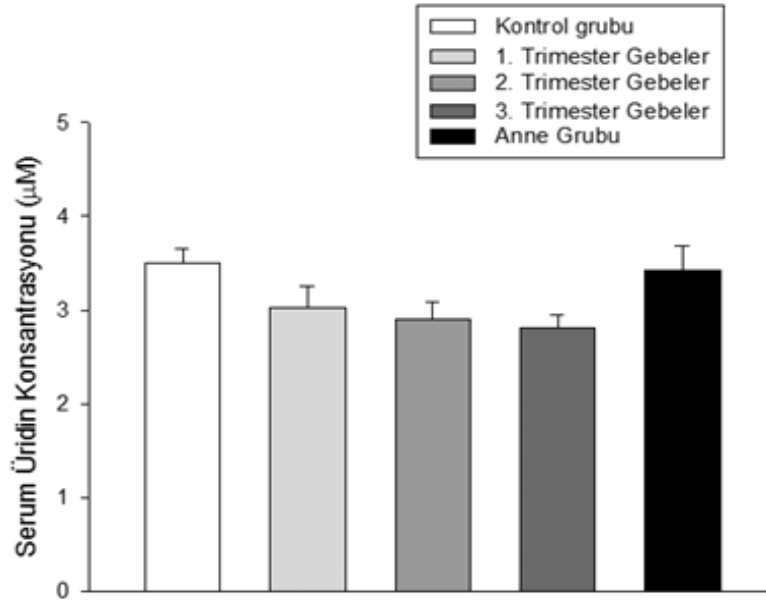
Doğumhaneye doğum için gelen gebelerden, doğum esnasında umbilikal kord kanı alındı. Bu yenidoğanlardan 11'i erkek ve 9'u kız bebektir. Bebekler ortalama $39+4.2 \pm 7.19$ (gün) doğum haftasında doğmuş olup hiç birisi prematüre veya postmatüre değildi. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3326.31 ± 459.93 g, boy ortalamaları 51.15 ± 1.97 cm ve tümü sağlıklı idi (Tablo 7).

Tablo-7: Yenidoğan boy, kilo ve hamilelik yaşı

	Boy (cm)	Kilo (g)	Hamilelik yaşı (hafta)
N= 20	51.15 ± 1.97	3326.31 ± 459.93	39+4.2 ± 7.19 (gün)
E= 11	51.54 ± 1.80	3361.81 ± 399.92	39+4 ± 7.02 (gün)
K= 9	50.62 ± 2.19	3277.5 ± 557.462	39+5 ± 7.86 (gün)

4.4.Kontrol Grubu, 1., 2., 3. Trimester Gebe ve Anne Grubu Üridin Konsantrasyonunun Karşılaştırılması

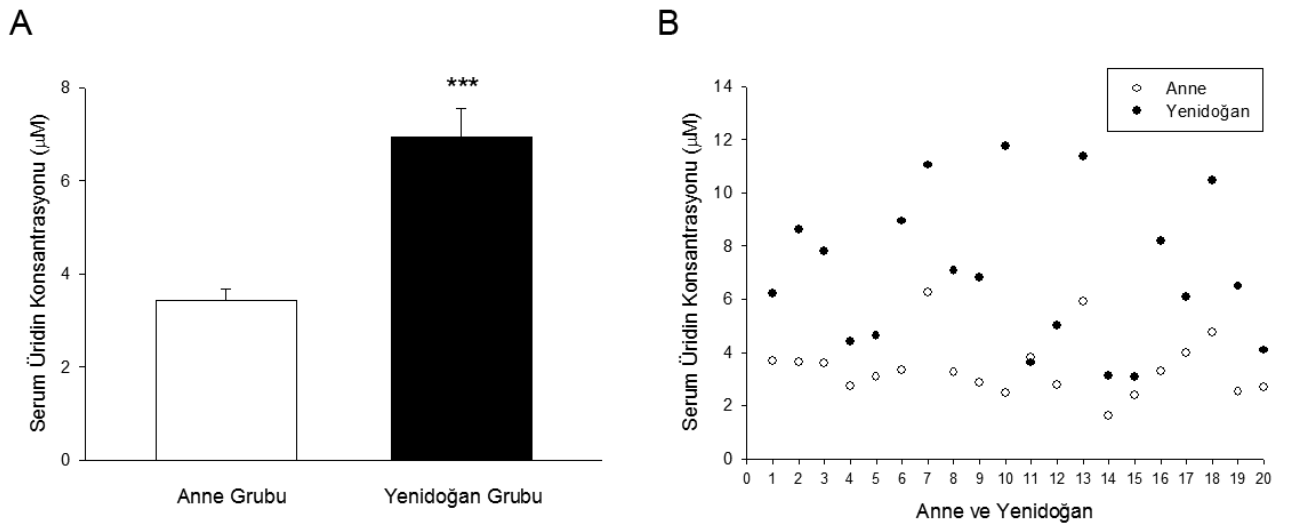
Çalışmamızda, kontrol grubu, 1., 2., 3. trimester gebe ve anne grubunun üridin konsantrasyonu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil-17).



Şekil-17: Kontrol grubu, 1., 2., 3. trimester gebe gönüllüler ve anne grubunun üridin konsantrasyonu. (İstatistiksel değerlendirme Tek Yönlü ANOVA ile yapılmış ve gruplar arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır.)

4.5. Anne ve Yenidoğan Gruplarında Serum Üridin Konsantrasyonları

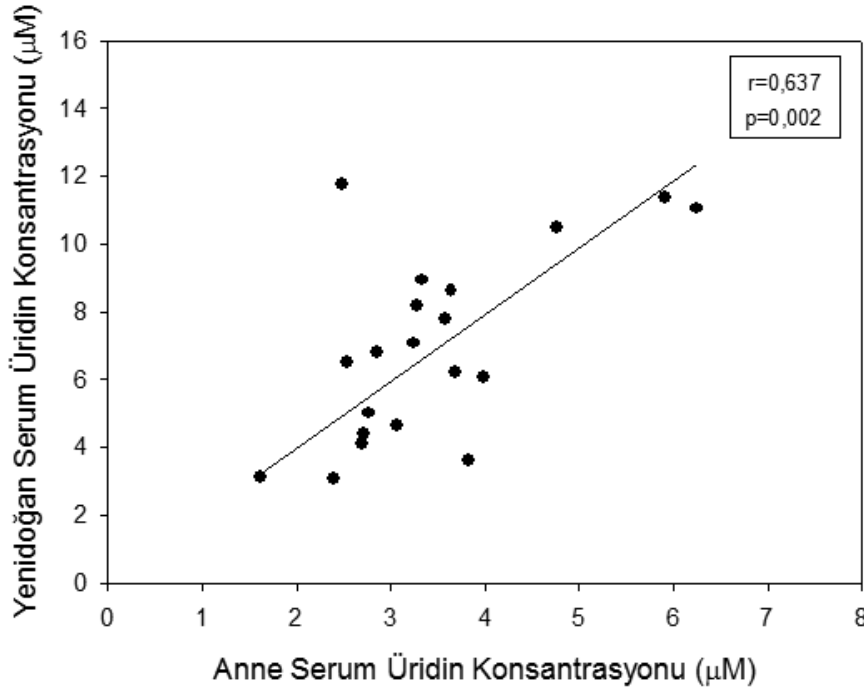
Doğumhanede normal vajinal yolla doğum yapan anne gönüllülerden elde edilen serumlarda ve bu annelerin bebeklerinden (yenidoğan grubu) kordon kanı alınmak suretiyle elde edilen serumlarda üridin konsantrasyonları analiz edilmiş ve anne ile yenidoğanlar arasında serum üridin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Şekil-18A). Ayrıca her annenin ve yenidoğanına birden yirmiye kadar bir numara verilmiş ve bu numaralar kullanılarak serum üridin konsantrasyonları tek tek grafik üzerinde sunulmuştur (Şekil-18B).



Şekil-18: Anne ve yenidoğan gruplarında ortalama serum üridin konsantrasyonu (A) ve her anne ile yenidoğanının tek tek verilen serum üridin konsantrasyonu grafiği (B). (Student's t testi ile karşılaştırıldığında anne grubuna göre ***p < 0,001.)

4.6. Anne ve Yenidoğan Grupları Arasındaki Korelasyon

Anne ve yenidoğan grupları arasında serum üridin konsantrasyonları bakımından Pearson yöntemine göre anlamlı ($p=0.002$) korelasyon bulunmaktadır (Şekil-19).



Şekil-19: Anne ve yenidoğan grupları arasındaki serum üridin konsantrasyonları bakımından korelasyonu gösteren grafik. (İstatistiki değerlendirme Pearson korelasyonu kullanılarak yapılmıştır.)

4.7. Yenidoğanlarda Serum Üridin Konsantrasyonunun Erkek ve Kız Cinsiyet Arasında Karşılaştırılması

Yirmi anneden doğan 11 erkek ve 9 kız yenidoğan arasında serum üridin konsantrasyonları bakımından küçük bir fark gözlenirse de Student's t testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede bu fark istatistiksel anlam arz etmemiştir ($p=0.23$) (Tablo-8).

Tablo-8: Yenidoğan erkek ve kız üridin konsantrasyonu

Yenidoğan Cinsiyet	n	Serum Üridin Konsantrasyonu (µM)	P değeri
Erkek	11	7.6 ± 0.9	0.23
Kız	9	6.1 ± 0.1	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada literatürde ilk kez farklı trimesterlerdeki gebelerde ve yenidoğanlarda serum üridin konsantrasyonları incelenmiştir. Bulgularımız yaş-uyumlu gebe olmayan kontrol grubuna göre gebeliğin herhangi bir döneminde ve doğum esnasında annelerde serum üridin konsantrasyonlarının anlamlı olarak değişmediğini göstermiştir. Ancak kordon kanından elde edilen serumlar kullanılarak analiz edilen, yenidoğan serum üridin konsantrasyonlarının, annelerinkine ve dolayısıyla normal erişkin ve gebelere göre iki kat yüksek olduğu bulunmuştur. Anne ve yenidoğan serum üridin konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Bulgularımız yenidoğanlarda dolaşımdaki üridinin metabolik bir ihtiyaç olabileceğini düşündürmektedir.

Pirimidin bileşiklerinin dolaşımdaki konsantrasyonları insanda ve çeşitli hayvan türlerinde ölçülmüştür (1). Farklı çalışmalarda insan serum üridin konsantrasyonları 3-6 mikromolar arasında bildirilmiştir (1). İnsanlarda serum sitidin düzeyleri 0.1 mikromolar kadar düşük, hatta bazen tespit edilemeyecek düzeydedir (2). Bizim çalışmamızda serum sitidin konsantrasyonları da analiz edilmeye çalışılmış, ancak örneklerin birçoğunda tespit sınırlarımızın altında kaldığından sitidin ile ilgili veri sunulamamıştır.

İnsanlarda pirimidin düzeyleri kan dışında seminal sıvı (9), serebrospinal sıvı (33) ve anne sütü (34) gibi vücut sıvılarında da incelenmiştir. Bu anlamdaki ilgi çekici bulgulardan biri, seminal sıvıdaki üridin miktarının (2.97 milimolar) normal vücut sıvılarında bulunan üridin konsantrasyonlarının yaklaşık 1000 katı kadar olmasıdır (9). Bu bulgu nükleozidlerin üreme fonksiyonlarında henüz ortaya çıkarılmamış bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Serebrospinal sıvının üridin içeriği ise hem yenidoğan hem de erişkin gönüllülerde analiz edilmiş ve anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir, serebrospinal sıvıdaki üridin konsantrasyonları yenidoğanda 3.5 mikromolar iken erişkinde bu değer 1.8 mikromolar olarak bildirilmiştir (33).

Anne sütünün nükleotid içeriği 68 mikromolar olarak bildirilmiştir (34). Bu miktarın %90-95 kadarının (yaklaşık 63 mikromolar) ribonükleotid olduğu ve bu ribonükleotid içeriğinin yaklaşık yarısının (32 mikromolar) üridin ve sitidin'den oluştuğu bilinmektedir (34). Buna ilaveten toplam üridin monofosfat (UMP) ve sitidin monofosfat (CMP) içeriği 84 mikromolar, toplam serbest üridin ve sitidin içeriği de 10 mikromolar

olarak bildirilmiştir (34). Anne sütünün UDP-glukoz ve UDP-galaktoz gibi nükleotid kalıntısı olan içeriği (17 mikromolar) de göz önüne alınırsa, anne sütünün pirimidin içeriği yaklaşık 143 mikromolar civarında olarak hesaplanabilir.

İnsanlarda başlıca pirimidin nükleozidi olan üridinin patolojik bazı durumlardaki kan konsantrasyonları da çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir. Özellikle diyabet hastalarında kan üridin konsantrasyonlarının anlamlı miktarda değiştiği rapor edilmiştir. Örneğin, sağlıklı bireylerde kan üridin konsantrasyonu 3.75 mikromolar olarak bulunan bir çalışmada Tip II diyabeti olan yaş ve cinsiyet uyumlu hastalarda 4.32 mikromolar olarak ölçülmüştür (6). Benzer şekilde Tip I Diyabeti olan çocuklarda serum üridin konsantrasyonu (6.1 mikromolar) yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerin serum üridin konsantrasyonuna (2.95 mikromolar) göre anlamlı olarak daha yüksektir (7). Kan pirimidin konsantrasyonları kronik bazı hastalıklarda da değişiyor olabilir. Örneğin, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beyinde pürin ve pirimidin metabolizmasının bozulduğu, serebrospinal sıvıda psödoüridin ve sitidin miktarının arttığı ve periton diyalizi sonrasında bu durumun düzelmediği gözlenmiştir (8).

Bu nedenle bizim çalışmamızda sağlıklı gönüllülerden ve gebelerden elde edilen serum örneklerinde glukoz ve insülin düzeyleri ölçülerek gestasyonel diyabeti olan gönüllüler çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca, kronik renal yetmezlikte kan üridin seviyelerinin değiştiğini bildiren çalışma (8) referans alınarak kronik, metabolik veya kalıtsal hastalıklara sahip olan, özgeçmişinde kronik ilaç veya alkol kullanımı bulunan ve Avicenna HBYS taramasıyla AST ve ALT değerleri normal sınırların dışında olan gönüllüler çalışmaya alınmamıştır. Bu sayede serum üridin konsantrasyonunu etkileyebilecek olası durumlardan kaçınılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamıza 1., 2., ve 3. trimesterde sırasıyla 26, 19, ve 18 gebe gönüllü, doğumhanede doğum yapan 20 anne gönüllü, ve gebe gönüllüler ve annelerle yaş-uyumlu 26 gebe olmayan gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 4). Çalışmaya dahil edilenler içinde 3 tane kontrol gönüllüsü hariç diğer tüm gönüllülerin geçmişte en az 1 kez gebelik yaşadığı kaydedilmiştir (Tablo 5). Kontrol grubundaki gönüllülerin hasta değerlendirme formundan elde edilen hastaneye başvuru sırasındaki verilere göre ve ayrıca gebe ve anne grubundaki gönüllülerin gebelik değerlendirme formlarından elde edilen gebelik öncesi vücut kitle indeksleri Institute of Medicine of the National Academies 2009 kılavuzunda (32) gebe olmayan üreme çağındaki kadınlar için

belirtilen normal sınırlar (18.5 – 24.9) arasındaydı (Tablo 6). Ayrıca çalışmamız için kan örneği alındığı tarihte gebe ve anne grubundaki gönüllülerin gebelik trimesterlerine uyumlu miktarda tartı aldıkları tespit edilmiştir (Tablo 6). Bunun yanı sıra, çalışmaya dahil edilen anne grubundaki gönüllülerin tümü normal gebelik haftası sınırları (38-42 hafta) içinde, bir başka deyişle term gebelik sonucu (Tablo 7), normal vajinal doğum ile sağlıklı bebekler dünyaya getirmiştir. Bu bebeklerin tümü boy ve kilo olarak normal sınırlar içinde doğmuştur (Tablo 7) (35). Çalışmaya dahil edilen bu bebekler yenidoğan grubunu oluşturmuş ve tümünden kordon kanı alınması suretiyle yenidoğan serum üridin konsantrasyonları incelenmiştir.

Serum üridin konsantrasyonları kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen gönüllülerde 3.5 ± 0.1 mikromolar olarak tespit edilmiş iken, 1., 2., 3. trimester gebelerde ve doğum yapan annelerde sırasıyla 3.03 ± 0.2 , 2.9 ± 0.1 , 2.8 ± 0.1 ve 3.4 ± 0.2 mikromolar olarak bulunmuştur (Şekil 17). İkinci ve üçüncü trimester gebelerde serum üridin konsantrasyonları hafif azalma eğilimi gösterse de, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 17). Bulgularımız yaş-uyumlu kontrol gönüllülerle kıyaslandığında serum üridin konsantrasyonlarının gebeliğin herhangi bir trimesterinde veya doğum yapan annelerde anlamlı farklılık göstermediğine işaret etmektedir. Gebelikte insülin de dahil olmak üzere fizyolojik olarak birçok hormonun kandaki seviyeleri değişmesine rağmen (36), serum üridin konsantrasyonlarının kararlı bir seviyede seyrettiği gözlenmiştir.

Üstteki bulgularımızın yanı sıra, çalışmamızda literatürde ilk kez yenidoğanlardaki serum üridin konsantrasyonları incelenmiş ve annelerinkine ile kıyaslanmıştır. Çalışmamızda yenidoğanlarda serum üridin konsantrasyonları 6.9 ± 0.6 mikromolar olarak tespit edilmiştir (Şekil 18A). Yenidoğan serum üridin konsantrasyonlarının annelerinkine (3.4 ± 0.2 mikromolar) göre 2 kat yüksek olduğu gözlenmiştir (Şekil 18A). Ayrıca, yenidoğan ve anne serum üridin konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 19). Ancak, serum üridin konsantrasyonları bakımından kız (6.1 ± 0.1 mikromolar) ve erkek (7.6 ± 0.9 mikromolar) yenidoğanlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 8). Bu bulgu kan üridin düzeylerinin yenidoğanın cinsiyeti ile değişmediğini göstermektedir.

Kandaki bazı metabolitlerin konsantrasyonları ile ilgili literatürde daha önce yapılan çalışmalarda da benzer bulgulara ulaşılmıştır. Örneğin, membran fosfolipidlerinden fosfatidilkolin'in ve bir nörotransmitter olan asetilkolinin ön maddesi ve bir esansiyel amin

olan kolinin yenidoğanlarda kordon kanından elde edilen serum konsantrasyonu 27.6 ± 1.7 mikromolar olarak bildirilmiştir (37). Bu düzey, annelerdeki serum serbest kolin konsantrasyonunun (12.1 ± 0.5 mikromolar) iki katından biraz fazladır (37). Buna benzer şekilde, yenidoğanların plazma dokozahekzaenoik asit (DHA) düzeyleri (toplam yağ asitlerine göre $\% 3.5 \pm 1.1$) annelerden alınan plazma örneklerindeki DHA düzeylerinin ($\% 1.72 \pm 0.4$) iki katıdır (38). Yenidoğanlardaki total omega-3 çoklu doymamış yağ asiti düzeyleri (toplam yağ asitlerine göre $\% 4.4 \pm 2.1$) de annelerinkine ($\% 3.0 \pm 0.6$) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (38).

Üridin, kolin ve DHA gibi omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri membran fosfolipid sentezinde Kennedy yolağı olarak bilinen sentez mekanizmasının ön maddeleridir (39). Bu maddelerin deney hayvanlarına oral yolla kronik olarak verilmesinin beyinde fosfolipid ve dolayısıyla membran sentezini arttırdığı (40) gösterilmiştir. Bu tedavinin ayrıca erişkin deney hayvanlarının beyinde sinaptik oluşumları karakterize eden dendritik çentik sayısını ve dolayısıyla, birim alana düşen sinaps miktarını da arttırdığı bildirilmiştir (41). Fosfolipid ön maddelerini içeren tedavinin yenidoğan sıçanların beyindeki etkisi de önceki bir çalışmada test edilmiştir (11). Bu amaçla gebeliğinin son on gününde ve doğumdan sonraki 21. güne kadar üridin, kolin ve DHA içeren yem ile beslenen hamile sıçanların yavruları 21 günlük iken sakrifiye edilmiş ve beyinlerinde fosfolipid ve sinaptik protein miktarlarının ve ayrıca birim alana düşen sinaps miktarının arttığı gözlenmiştir (11).

Bu bulgular, erişkinlere kıyasla yenidoğanlarda daha önceki çalışmalarda gösterilen kolin ve DHA yüksekliğinin ve bu çalışmada literatürde ilk kez gösterdiğimiz üridin yüksekliğinin nedeni hakkında fikir verebilir. Mekanizması bilinmese de, fosfolipid ön maddelerinin yenidoğan kanında erişkinlerinkine göre yaklaşık 2 kat yüksek olması, yenidoğanlarda özellikle beyin gelişimi bakımından bu metabolitlere yüksek bir ihtiyacın bulunduğunu düşündürmektedir. Bu hipotez, serebrospinal sıvı üridin düzeylerinin yenidoğanlarda (3.5 mikromolar) erişkinlerinkine (1.8 mikromolar) göre yaklaşık iki kat yüksek olarak bildiren önceki bir çalışmanın sonuçları ile de desteklenmektedir (33).

Anne sütünde yoğun miktarda üridin (34), kolin (42) ve omega-3 yağ asitleri (43) bulunması bu öneriye kanıt olarak gösterilebilir. Bebeklerin en az 6 ay süre ile anne sütü ile beslenmesinin mental gelişime anlamlı katkıda bulunduğu ve bebeklik ve erken çocukluk dönemlerindeki bilişsel fonksiyonlarını arttırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir

(43, 44). Bu anlamda, anne sütünün üridin (11), kolin (45) ve DHA (44) gibi fosfolipid ön maddesi içeriğinin de katkısı kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda literatürde ilk defa farklı trimesterlerdeki gebelerin serum üridin konsantrasyonları incelenmiş ve gebe olmayan yaş-uyumlu kontrol gönüllülerinden farklı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, çalışmamızda yine literatürde ilk kez kordon kanı örnekleri kullanılmak suretiyle yenidoğanların serum üridin konsantrasyonlarının annelerinkine - ve dolayısıyla gebe ve gebe olmayan sağlıklı kadınlarinkine - kıyasla iki kat yüksek olduğu ortaya çıkarılmıştır. Membran fosfolipid ön maddeleri olan kolin ve DHA gibi üridinin de yenidoğan kanında erişkinlerdekine kıyasla yüksek bulunması, yenidoğanların gelişimsel ihtiyaçlarının karşılanması ve özellikle de beyin gelişiminin normal olarak sürdürülebilmesi için gelişimsel bir özellikleri olarak değerlendirilmiştir. Buna anne sütünde bulunan pirimidinlerin yenidoğanın immün sistem gelişimine olan katkısı (12,13) da eklenebilir. Böylece, kandaki pirimidin düzeylerinin yenidoğanların metabolik gereksinimlerini karşılamak adına yüksek olduğu ve anne sütünde bu bileşiklerin varlığının bebeklerinin mental ve immün gelişimlerini destekleyici nitelikte olduğu değerlendirilmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. TRAUT W. Physiological concentrations of purines and pyrimidines. *Mol Cell Biochem*, 140(1):1-22, 1994.
2. WURTMAN RJ, REGAN M, ULUS I, YU L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine in humans. *Biochem Pharmacol*, 60: 989-992, 2000.
3. CANSEV M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. *Brain Res Rev*, 52(2):389-397, 2006.
4. LECCA D, CERUTI S. Uracil nucleotides: from metabolic intermediates to neuroprotection and neuroinflammation. *Biochem Pharmacol*, 75:1869-1881, 2008.
5. CANSEV M. Involvement of uridine-nucleotide-stimulated P2Y receptors in neuronal growth and function. *Cent Nerv Sys Agent Med Chem*, 7: 223-229, 2007.
6. YAMAMATO T, INOKUCHI T, KA T, YAMAMATO A, TAKAHASHI S, TSUTSUMI Z, TAMADA D, OKUDA C, MOIWAKI Y. Relationship between plasma uridine and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nucleos Nucleot Nucl*, 29: 504-508, 2010.
7. DUDZINSKA W. Uridine correlates with the concentration of fructosamine and HbA1c in children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr*, 100: 712-716, 2011.
8. GERRITS G, MONNENS L, DE ABREU RA, SCHRODER CH, TRIJBELS J, GABREELS F. Disturbances of purine and pyrimidine metabolism in young children with chronic renal failure. *Nephron*, 58: 310-314, 1991.
9. RONQUIST G, NIKLASSON F. Uridine, xanthine and urate contents in human seminal plasma. *Arch Androl*, 13: 63-70, 1984.
10. DUCHEN K, THORELL L. Nucleotide and polyamine levels in colostrum and mature milk in relation to maternal atopy and atopic development in the children. *Acta Paediatr*, 88: 1338-1343, 1999.
11. CANSEV M, MARZLOFF G, SAKAMOTO T, ULUS IH, WURTMAN RJ. Giving uridine and/or docosahexaenoic acid orally to rat dams during gestation and nursing increases synaptic elements in brains of weanling pups. *Dev Neurosci*, 31: 181-192, 2009.
12. NAGAFUCHI S, HACHIMURA S, TOTSUKA M, TAKAHASHI T, GOTO M, YAJIMA T, KUWATA T, HABU S, KAMINOGAWA S. Dietary nucleotides can up-regulate antigen-specific Th1 immune responses and suppress antigen-specific IgE responses in mice. *Int Arch Allergy Immunol*, 122: 33-41, 2000.
13. MASHIKO T, NAGAFUCHI S, KANBE M, OBARA Y, HAGAWA Y, TAKAHASHI T, KATOH K. Effects of dietary uridine 5'-monophosphate on immune responses in newborn calves. *J Anim Sci*, 87: 1042-1047, 2009.
14. BARNES LA. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th edition, McGraw-Hill, New York, page 4605, 1995.
15. TRAUT TW, JONES ME. Uracil metabolism UMP synthesis from orotic acid or uridine and conversion of uracil to beta-alanine: enzymes and cDNAs. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 53:1-78, 1996.
16. YAMAMOTO T, KOYAMA H, KURAJOH M, SHOJI T, TSUTSUMI Z, MORIWAKI Y. Biochemistry of uridine in plasma. *Clin Chim Acta*, 412: 1712-1724, 2011.

17. GEIGER A, YAMASAKI S. Cytidine and uridine requirement of the brain. *J Neurochem*, 1:93-100, 1956.
18. VEYSEL F. Maternal Fizyoloji. Editörler: ÇİÇEK N, AKYÜREK C, ÇELİK Ç, HABERAL A. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, 2. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, sayfa 187-196, 2006.
19. KUHL C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 21:19-26, 1998.
20. FAURE A, SUTTER- DUB MT, SUTTER BCJ, ASSAN R. Ovarian adrenal interactions in regulation of endocrine pancreatic function in the rat. *Diabetologia*, 24: 122-127, 1983.
21. BENDER HS, CHICKERING WR. Minireview: Pregnancy and diabetes: The maternal response. *Life Sci*, 37:1-9, 1985.
22. NEILSEN JH. Effects of growth hormone, prolactin and placental lactogen on insulin content and release, and deoxyribonucleic acid synthesis in pancreatic islets. *Endocrinology*, 110:600-606, 1982.
23. CATALANO P, TYZBIR E, ROMAN N. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 165:1667-1672, 1991.
24. TYSON J, AUSTIN K, FARINHOLT J. Endocrine metabolic response to acute starvation in human gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 125:1073-1084, 1976.
25. NALBANT S. Gebelikte gelişen fizyolojik değişiklikler, 10. İç Hastalıkları Kitabı, 3. Baskı, İstanbul, sayfa 97-100, 2010.
26. DUVEKOT J, PEETERS L. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 49: 1-14, 1994.
27. OZANNE P, LINDERKAMP O, MILLER F. Erythrocyte aggregation during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 147: 576-583, 1983.
28. ÇELİK O, TEZCAN B. Kadın doğum 2000, 1. baskı, Asya Tıp Kitabevi, İzmir, sayfa 334-338, 2000.
29. WONG R, ELLIS C. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, 10:929-940, 1984.
30. CENGİZ C, KİMYA Y. Maternal Fizyoloji. Editörler: AYHAN A, DURUKAN A, GÜNALP S, GÜRGAN T, ÖNDEROĞLU L, YARALI H, YÜCE K. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, 2. baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, sayfa 163-177, 2008.
31. ABRAMS B, ALTMAN SL, PICKETT KE. Pregnancy weight gain; still controversial. *Am J Clin Nutr*, 71(suppl): 1233-1241, 2000.
32. RASMUSSEN KM, YAKTINE AL. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. The National Academies Press, 12:1-4, 2009.
33. HARKNESS R, LUND R. Cerebrospinal fluids concentrations of hypoxanthine, xanthine, uridine and inosine: high concentrations of the ATP metabolite, hypoxanthine, after hypoxia. *J Clin Pathol*, 36: 1-8, 1983.
34. THORELL L, SJOBERG L, HERNELL O. Nucleotides in human milk: Sources and metabolism by the newborn infant. *Pediatric Research*, 40:845-852, 1996.
35. DONAHUE M. Trends in birth weight and gestational length among singleton term births in the United States, 1990-2005. *Obstetrics & Gynecology*, 115: 357-364, 2010.

36. GUYTON AC, HALL J. Medical physiology (Tıbbi Fizyoloji). Çeviren: ÇAVUŞOĞLU H, YEĞEN B. 11. baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, sayfa 1031-1034, 2007.
37. İLÇÖL Y, UNCU G, ULUS H. Archives of Physiology and Biochemistry, 110: 393-399, 2002
38. ZHAO J, LEVY E, FRASER W, JULIEN P, DELVIN E, MONTOUDIS A, SPAHIS S, GAROFALO C, NUYT A, LUO Z. Circulating docosahexaenoic acid levels are associated with fetal insulin sensitivity. Plos One, 9:1-7, 2014.
39. KENNEDY EP, WEISS SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. J Biol Chem, 222:193-214, 1956.
40. WURTMAN R, ULUS IH, CANSEV M, WATKINS CJ, WANG L, MARZLOFF G. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. Brain Research, 1088:83-92, 2006.
41. SAKAMOTO T, CANSEV M, WURTMAN R. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. Brain Research, 1182: 50-59, 2007.
42. İLÇÖL Y, OZBEK R, HAMURTEKİN E, ULUS İ. Choline status in newborns, infants, children, breast feeding women, breast fed infants and human breast milk. Journal of Nutritional Biochemistry, 16: 489-499, 2005.
43. KOLETZKO B, LIEN E, AGOSTONI C, BÖHLES H, CAMPOY C, CETIN I, DECSI T. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. J Perinat Med, 36:5-14, 2008.
44. GUXENS M, MENDEZ M, MOLTO-PUIGMARTÍ C, JULVEZ J, GARCÍA-ESTEBAN R, FORNS J, FERRER M, VRIJHEID M, LOPEZ-SABATER MC, SUNYER J. Breastfeeding, long-chain polyunsaturated fatty acids in colostrum and infant mental development. Official Journal of the American Academy of Pediatrics, 128:880-889, 2011.
45. ZEISEL S. Choline: Critical role during fetal development and dietary requirements in adults. Annu Rev Nutr, 26: 229-250, 2006.

7. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim boyunca benden hiçbir emek ve yardımını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Mehmet CANSEV'e, başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL olmak üzere, Prof. Dr. Vahide SAVCI, Prof. Dr. Mine Sibel GÜRÜN, Prof. Dr. Sinan ÇAVUN, Doç. Dr. Gökhan GÖKTALAY, Doç. Dr. M. Sertaç YILMAZ ve Kimyager Sami Aydın'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sunulan bu çalışmanın gerçekleşmesinde bilgi ve yardımlarıyla katkıda bulunan Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Öğretim Üyesi Doç. Dr. Kemal ÖZERKAN ve asist. Dr. Pınar KÖYLÜ TÜRK'e teşekkür ederim.

Berber çalıştığım ve yardımlarını gördüğüm arkadaşlarım Mesut TÜRKYILMAZ, Fulya ORHAN, Esra ÖRENLİLİ YAYLAGÜL ve tüm araştırma görevlileri, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamım boyunca bana destek olan, hayatımın her döneminde maddi ve manevi desteklerini, ilgilerini ve sevgilerini esirgemeyen sevgili aileme ve canım eşime, teşekkür ederim.

8. ÖZGEÇMİŞ

21 Ağustos 1986 yılında Bursa'da doğdum. İlk Öğrenimimi Dörtçelik İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime devam etmekteyim.