



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

PREEKLAMPSİNİN ANOGENİTAL MESAFE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ayşe YAVUZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



**T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

PREEKLAMPSİNİN ANOGENİTAL MESAFE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Ayşe YAVUZ

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. FATMA FERDA VERİT ATMACA**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Tanımı ve Sınıflandırılması.....	1
2.1.1. Kronik Hipertansiyon	1
2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon.....	1
2.1.3. Kronik Hipertansiyon Varlığında Süperimpoze Preeklampsi	1
2.1.4. Preeklampsi	2
2.2. Preeklampsi insidansı ve risk faktörleri	2
2.3. Preeklampsi Patofizyolojisi.....	3
2.3.1. Anormal Plasental Gelişim.....	3
2.3.2. İmmünolojik faktörler	3
2.3.3. Genetik Faktörler.....	4
2.3.4. Çevresel Faktörler	4
2.4. Preeklampsi Tanımı ve Kriterleri	5
2.5. Eklampsi.....	6
2.6. Hellp Sendromu.....	6
2.7. Preeklampsi Yönetim	7
2.7.1. Bekleme Yönetimi ve Tedavi Planı	8
2.7.1.1. Antihipertansif Tedavi.....	8
2.7.1.2. MGSO4 Tedavisi.....	9
2.7.2. Doğumun Zamanlaması	10
2.8. Seks Steroidlerinin Sentezi.....	10

2.8.1. Maternal Seks Steroid Sentezi.....	10
2.8.2. Gebelikte Seks Steroid Sentezi.....	13
2.9.Anogenital Mesafe	14
MATERYAL VE METOD	15
BULGULAR	17
TARTIŞMA	19
SONUÇ VE ÖNERİLER	21
KAYNAKLAR.....	22



TEŞEKKÜR

İstanbul EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, asistanlarına her zaman destek olan ve bana vermiş olduğu özenli ve sabırlı eğitimlerden ve tez aşamasındaki desteklerinde dolayı klinik eğitim sorumlumuz değerli hocam Prof. Dr. Fatma Ferda Verit Atmaca' ya

Eđitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan ve bende emeği olan değerli uzmanlarıma

Asistanlığım boyunca yanımda olan arkadaşlarım ve zorlukları beraber göğüslediğim asistan arkadaşlarıma

Ekip olarak çalıştđım samimiyetlerini benden esirgemeyen sevgili hemşire, ebe ve personel arkadaşlarıma

Ve canım aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AGD: Anogenital mesafe

AGDCF: Klitoris-forchet arası anogenital mesafe

AGDFA: Forchet-anüs arası anogenital mesafe

AR: Androjen reseptörü

CD: Yüzey farklılaşma antijeni

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

EVT: Ekstravillöz trofoblast

FSH: Folikül stimulan hormon

GH: Gestasyonel hipertansiyon

HCG: Human koryonik gonadotropin

HLA: Human lökosit antijen

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

KIR: Killer inhibitory reseptör

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Luteinizan hormon

NK: Doğal öldürücü

OR: Olasılık oranı

PCOS: Polikistik over sendromu

SAI: Serbest androjen indeks

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin

StAR: Steroidojenik akut regülatör protein



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri

Tablo 2. Şiddetli preeklampsi kriterleri

Tablo 3. Antihipertansif Ajanlar

Tablo 4. Gruplar arası obstetrik verileri

Tablo 5. Katılımcıların genel verileri

Tablo 6. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması

Tablo 7. Korelasyon tablosu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İki hücre sisteminde andojen ve östrojenlerin sentezi

Şekil 2. Adrenal bez steroid hormon sentez basamakları

Şekil 3. Plasentada seks steroidlerinin sentez basamakları

Şekil 4. Anogenital uzunluk ölçümü

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı preeklampsinin anogenital mesafe ile ilişkisini incelemektir.

MATERYAL VE METOD: Sağlık Bakanlığı Üniveritesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine doğum için başvuran 41 preeklampsi tanısı almış ve 46 normotansif kontrol grubu gebe de serum androjen düzeyleri ve anogenital mesafeleri ölçülerek incelenmiştir.

BULGULAR: Kontrol grubunda anogenital mesafe ölçümü anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Preeklampsi grubunda total testosteron ve SAI düzeyi anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Her iki grup da estradiol, SHBG, DHEAS ve androstenedion düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Preeklampsi grubunda AGDac ve AGDaf 'nin total testosteron ve serbest androjen indeks arasında korelasyon izlenmemiştir.

SONUÇLAR: Çalışmamızda preeklampsi grubunda anogenital mesafeyi anlamlı olarak daha kısa izledik. İntrauterin androjen maruziyetinin göstergesi olan anogenital mesafe ve preeklampsi arasındaki ilişkinin çözülmesi preeklampsinin patofizyolojisi ve önlenmesinde bizlere yol gösterecektir.

ANAHTAR KELİMELEER: Preeklampsi, anogenital mesafe, androjen

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to examine the relationship between preeclampsia and anogenital distance.

MATERIAL AND METHODS: 41 preeclampsia who applied to the Ministry of Health University Istanbul Training and Research Hospital for delivery were diagnosed and 46 normotensive control group pregnant women were examined by measuring their serum androgen levels and anogenital distances.

RESULTS: Anogenital distance measurement was significantly higher ($p < 0.05$) in the control group. Total testosterone and FAI levels were significantly higher ($p < 0.05$) in the preeclampsia group. No significant difference was found between estradiol, SHBG, DHEAS and androstenedione levels in both groups ($p > 0.05$). No correlation was observed between total testosterone and free androgen index of AGDac and AGDaf in the preeclampsia group.

CONCLUSIONS: In our study, we observed a significantly shorter anogenital distance in the preeclampsia group. Resolving the relationship between anogenital distance, which is an indicator of intrauterine androgen exposure, and preeclampsia will guide us in the pathophysiology and prevention of preeclampsia.

KEYWORDS: Preeclampsia, anogenital distance, androgen

GİRİŞ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Hipertansif Hastalıkların Tanımı ve Sınıflandırılması

Kronik veya gebeliğe bağlı hipertansiyon, gebeliğin yaygın bir komplikasyonudur. Şiddetli olduğunda felç ve ölüm gibi şiddetli komplikasyonlara yol açabilir, ancak erken tanı ve müdahale bu komplikasyonların riskini azaltabilir (1).

Hamile kadınlarda ortaya çıkan başlıca hipertansif bozukluklar şunlardır:

- Preeklampsi
- Gestasyonel hipertansiyon
- Kronik hipertansiyon
- Kronik hipertansiyon superempoze preeklampsi

2.1.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikten önce veya gebeliğin 20. haftasından önce teşhis edilen veya mevcut olan hipertansiyon olarak tanımlanır. Bir diğer tanı kriteri; ilk olarak gebelik sırasında teşhis edilen ve doğumdan sonra en az 12 hafta devam eden hipertansiyon da kronik hipertansiyon olarak kabul edilir.

Kan basıncı kriterleri, sistolik kan basıncı 140 mmHg ve üzeri, diyastolik kan basıncı 90 mmHg ve üzeri olarak kabul edilir. Bu teşhis, en az 4 saat arayla alınan en az 2 yüksek kan basıncı ölçümüne dayanır. Şiddetli hipertansiyon (160/110 mmHg ve üzeri) durumunda, acil müdahale için tanı daha kısa bir aralıkta doğrulanabilir (2).

2.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gebelik öncesi normotansif bir kadında gebeliğin 20 haftasından sonra en az 2 kez sistolik kan basıncının 140mmHg, diastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek ölçülmesine ek proteinüri ve şiddetli preeklampsinin özelliklerinin (trombositopeni, böbrek yetmezliği, yüksek karaciğer transaminazları, pulmoner ödem, serebral veya görsel semptomlar) bulunmaması gestasyonel hipertansiyon olarak tanımlanır (2,3).

2.1.3. Kronik Hipertansiyon Varlığında Süperimpoze Preeklampsi

Kronik hipertansiyon tanılı gebenin, 20 haftalık gebeliğinden itibaren yeni başlangıçlı proteinüri, mevcut proteinürinin ağırlaşması, tansiyon değerlerinin daha yüksek seyretmesi, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması ve renal fonksiyonlarında kötüleşme olmasıyla tanı almaktadır. Preeklampsiyle kıyaslandığında süperimpoze preeklampsi, daha erken başlamakta, daha ciddi seyretmekte ve daha çok intrauterin gelişme kısıtlılığına neden olmaktadır. Ciddi süperimpoze preeklampsi, ciddi preeklampsi kriterlerini karşılayan kronik hipertansiyon üzerine gelişmiş preeklampsidir (3,4).

2.1.4. Preeklampsi

Daha önce normotansif bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra 4 saat ara ile en az 2 kez sistolik kan basıncı 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg izlenmesi ve tansiyon yüksekliğine aşağıdaki bulguların eşlik etmesi;

Proteinüri (24 saatlik idrar toplama başına ≥ 300 mg veya protein: kreatinin oranı ≥ 0.3 veya idrar dipstick ölçümünde $\geq 1 +$ [diğer kantitatif yöntemler mevcut değilse])

Veya proteinüri yokluğunda;

Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000 / mikrol)

Böbrek yetmezliği (serum kreatininini $> 1,1$ mg / dL [mikromol / L] veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)

Karaciğer transaminaz seviyelerinin normal serum konsantrasyonun en az iki katı ve üzerine yükselmesi (bozulmuş karaciğer fonksiyonu)

Pulmoner ödem

Kalıcı serebral veya görsel semptomlar (5)

2.2. Preeklampsi insidansı ve risk faktörleri

Çalışmalardan edinilen verilere göre dünya genelinde gebelerin %4,6'sı preeklampside dolaylı komplike olmuşlardır. (6). Preeklampsinin ABD'de deki gebelerde görülme oranı %3,4 olarak bildirilmiştir ayrıca nullipar gebe kadınlarda 1,5-2 kat daha fazla izlenmektedir. (7). Farklı bölgelerde, kadınların gebelik yaşlarındaki farklılık, nullipar gebe oranının değişkenliği nedeniyle preeklampsi görülme oranı değişkenlik göstermektedir. Preeklampsi 34. gebelik haftasından önce daha az oranda görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 34. gebelik haftasından önce görülme oranı %0,3 iken sonrasında %2,7 olarak izlenmiştir. (8). Bir gebede preeklampsi riskini artıran faktörler; nulliparite, çoğul gebelik, polikistik over sendromu (PCOS), geçirilmiş preeklampsi, kronik hipertansiyon, gebelik öncesi diyabet, gebelikte ortaya çıkan diyabet, molar gebelik, antifosfolipid antikör sendromu, sistemik lupus eritematozus, gebelik öncesi obezite, trombofili, yardımcı üreme teknikleri, maternal ileri yaş ve gebede kronik böbrek hastalığının olması şekilde belirlenmiştir. (9). Preeklampsinin genetik aktarılması veya çevresel etkenlerin preeklampsinin ortaya çıkmasındaki rolü ile ilgili kesin bir fikir birliği bulunmamaktadır.

2.3. Preeklampsi Patofizyolojisi

Preeklampsinin patofizyolojisi muhtemelen hem maternal hem de fetal / plasental faktörleri içerir. Gebeliğin erken dönemlerinde plasental vaskülarizasyonunda anormallikler görece plasental yetersiz perfüzyon / hipoksi / iskemi ile sonuçlanabilir, bu da antianjiyojenik faktörlerin maternal sistemik endotel fonksiyonunu değiştirerek hipertansiyona ve preeklampsinin sistemik diğer belirtilerine (hematolojik nörolojik, kardiyak, pulmoner, renal ve hepatik disfonksiyon) neden olur. Preeklampsi patofizyolojisinde rol oynayan faktörler aşağıda ayrı ayrı tartışılacaktır.

2.3.1. Anormal Plasental Gelişim

Preeklampside, sitotrofoblast hücreleri spiral arterlerin desidual kısmını infiltre eder ancak miyometriyal segmente giremez (10,11).

Spiral arterler büyük, kıvrımlı vasküler kanallara dönüşemez; bunun yerine damarlar dar kalır ve plasental hipoperfüzyona neden olur. Derin plasentasyondaki bu kusur, ikinci trimester fetal ölüm, abruptio placentae, intrauterin büyüme kısıtlaması olan veya olmayan preeklampsi, maternal hipertansiyon olmaksızın intrauterin büyüme kısıtlaması, preterm membran rüptürü ve preterm doğum gibi birçok olumsuz gebelik sonucunun gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir (12).

Anormal plasentasyonda etkili bir diğer mekanizma trofoblast farklılaşmasında ki bozukluktur. Endotelial invazyon sırasında trofoblast farklılaşması, sitokinler, adezyon molekülleri, hücre dışı matriks molekülleri, metaloproteinazlar ve sınıf Ib majör histokompatibilite kompleks molekülü, HLA-G dahil olmak üzere bir dizi farklı molekül sınıfının ekspresyonunda değişikliği içerir. (13). Preeklampsili kadınlardan elde edilen trofoblastlar, upregüle edilmiş adezyon molekülü ekspresyonu veya psödo-vaskülojeniz göstermez.

2.3.2. İmmünolojik faktörler

Anormal plasental gelişime olası bir katkı olarak immünolojik faktörlere odaklanma, kısmen, önceden paternal / fetal antijenlere maruz kalmanın preeklampsiye karşı koruma sağladığı gözlemine dayanmaktadır (14).

Nullipar kadınlar ve gebelikleri arasında eş değiştiren, uzun gebelik aralıkları olan, bariyer kontrasepsiyon kullanan veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu yoluyla gebe kalan kadınlar, bazı çalışmalarda baba antijenlerine daha az maruz kalmaktadır ve preeklampsi gelişme riski daha yüksektir. Buna ek olarak, meta-analizler, oosit bağışi yoluyla hamile kalan kadınların, diğer yardımcı üreme teknikleriyle gebe kalan kadınlara göre iki kattan daha yüksek preeklampsi oranına ve doğal gebe kalan kadınlara göre dört kat daha yüksek preeklampsi oranına sahip olduklarını bulmuştur. Anne ve fetus arasındaki immünolojik intoleransın preeklampsinin patogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (15).

Preeklampitik kadınlarda organ reddinde gözlenenlere benzer immünolojik anormallikler gözlenmiştir. Ekstravillöz trofoblast (EVT) hücreleri, HLA sınıf I antijenlerinin alışılmadık bir kombinasyonunu ifade eder: HLA-C, HLA-E ve HLA-G. Sınıf I molekülleri tanıdığı bilinen çeşitli reseptörleri (CD94, KIR) eksprese eden doğal öldürücü (NK) hücreler, EVT hücreleri ile yakın temas halinde maternal desidua'ya sızar. NK hücreleri ve EVT hücreleri arasındaki etkileşim, plasental implantasyonu kontrol etmek için varsayılmıştır. Preeklampside, maternal ve paternal genler arasındaki çatışmanın, artan NK hücre aktivitesi yoluyla anormal plasental implantasyonu indüklediğine inanılmaktadır (16).

Bir başka ilginç bulgu, preeklampsili hastaların anjiyotensin AT-1 reseptörüne karşı artan agonistik antikor seviyelerine sahip olmasıdır. Bu antikor hücre içi serbest kalsiyumu mobilize edebilir ve preeklampside görülen artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimi ve defektif trofoblast invazyonundan sorumlu olabilir. Ek olarak, anjiyotensin AT-1 reseptör antikoru sFlt-1 sekresyonunu uyarır. Bu değişikliklerin patojenik mi yoksa epifenomen mi olduğu belirsizdir (17).

2.3.3.Genetik Faktörler

Birçok hastada preeklampsinin sporadik olduğu bildirilsede, genetik olarak aktarıldığını düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. Preeklampsi tanısı olan gebelerin %20'sinin ailesinde preeklampsi öyküsü olması nedeniyle, genetik aktarımı açıklamak için birçok çalışma yapılmıştır. Yine de preeklampsinin, genetik aktarımında birçok faktörün etkisinden dolayı, patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (18).

2.3.4. Çevresel Faktörler

Düşük kalsiyum alımı; çeşitli diyet ve yaşam tarzı faktörleri, artmış preeklampsi riski ile ilişkilendirilmiştir; ancak nedenselliğin kanıtlanması zor olmuştur. Diyetle düşük kalsiyum alımı, genel popülasyonda hipertansiyon ile ilişkilidir. Preeklampsi için bir risk faktörü olarak diyetle düşük kalsiyum alımının olası bir rolü, yüksek riskli kadınlarda düşük kalsiyum alımının artan preeklampsi oranları etkisi ve preeklampsinin önlenmesinin kalsiyum takviyesi ile ilişkilendiren epidemiyolojik çalışmalar tarafından ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin mekanizması net değildir ancak preeklampside değişen kalsiyum düzenleyici hormonların immünolojik veya vasküler etkileri kaynaklı olabilir.

Yüksek vücut kitle indeksi; ileriye dönük bir çalışma, artan vücut kitle indeksi ile artan preeklampsi geliştirme riski arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu kohortta, vücut kitle indeksi 25 ila 30 kg / m² olan kadınlarda preeklampsi için olasılık oranı (OR) OR 1.65'ten vücut kitle indeksi ≥ 40 kg / m² olan kadınlarda OR 6.04'e yükseldi. Obezitenin, preeklampsinin mikroanjyopatik özelliklerini indüklemek için plasental anjiyojenik faktörlerle sinerji oluşturabilen kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonunu indükleyerek preeklampsiye duyarlılığı artırması muhtemeldir (19).

2.4.Preeklampsi Tanımı ve Kriterleri

Tablo 1: Preeklampsi tanı kriterleri

<i>Daha önce normotansif bir hastada gebeliğin 20 haftasından sonra en az 2 kez 140 mmHg sistolik kan basıncı veya 90 mmHg diyastolik kan basıncı ve aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasının yeni başlangıcı *</i>
24 saatlik idrar örneğinde $\geq 0,3$ g proteinüri veya protein / kreatinin oranı 0,3 (mg / mg) (30 mg / mmol) rastgele bir idrar dipstick testinde ≥ 2 + protein varlığı (kantitatif bir ölçüm mevcut değilse)
Trombosit sayısı < 100.000 / microL
Serum kreatinin $> 1,1$ mg / dL veya böbrek hastalığı yokluğunda kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
Karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonların az iki katı ve üzerine çıkması
Pulmoner ödem
Yeni başlayan ve kalıcı baş ağrısı, alternatif tanılarla açıklanamaz ve olağan analjezik dozlarına yanıt vermez. **
Görsel semptomlar (ör. Bulanık görme, yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar, skotomata)

* *Sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg ise dakikalar içinde doğrulama yeterlidir.*

** *Analjeziye yanıt, preeklampsi olasılığını dışlamaz.*

Tablo 2: Şiddetli preeklampsi kriterleri

Preeklampsili bir hastada, aşağıdakilerden biri veya daha fazlasının varlığı, "şiddetli özelliklere sahip preeklampsi" teşhisini gösterir.
Hasta yatar pozisyondayken en az 4 saat arayla 2 kez sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg olarak ölçülmesi
Yeni başlayan serebral veya görsel rahatsızlıklar, örneğin: Fotopsi, skotomata, kortikal körlük, retinal vazospazm Analjezik tedaviye rağmen devam eden ve ilerleyen ve alternatif tanılarla açıklanmayan şiddetli baş ağrısı (yani, güçsüzleştiren, "şimdiye kadar yaşadığım en kötü baş ağrısı")
Bozulmuş karaciğer fonksiyonu, serum transaminaz konsantrasyonu normal aralığın üst sınırının 2 katı ve üzeri veya ilaca yanıt vermeyen şiddetli kalıcı sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ile karakterize edilir ve alternatif bir tanı ile açıklanamaz.
<100.000 trombosit / microL
Böbrek yetmezliği (serum kreatinin $> 1,1$ mg / dL veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
Pulmoner ödem

(20)

2.5. Eklampsi

Eklampsi, nöbeti açıklayabilecek diğer nörolojik durumların yokluğunda, preeklampsili bir kadında grand mal nöbetin meydana gelmesi anlamına gelir.

2.6. Hellp Sendromu

HELLP sendromu (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombositler) muhtemelen hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeninin; hipertansiyon veya merkezi sinir sistemi veya böbrek fonksiyon bozukluğuna daha baskın izlendiği ciddi özelliklere sahip bir preeklampsi alt tipini temsil eder. Hastaların çoğunda hipertansiyon (yüzde 82 ila 88) ve / veya proteinüri (yüzde 86 ila 100) vardır. Nadir hastalarda hiçbiri yoktur; bu atipik hastalarda HELLP tanısı konmadan önce benzer laboratuvar anormallikleriyle ilişkili diğer tanılar dışlanmalıdır. (21)

2.7. Preeklampsi Yönetim

Preeklampsinin kesin tedavisi, hastalığın ilerlemesinden kaynaklanan maternal veya fetal komplikasyonların gelişmesini önlemek için doğumdur. Doğum zamanlaması gebelik yaşına, preeklampsinin ciddiyetine ve maternal ve fetal duruma bağlıdır.

Şiddetli hastalık özelliklerine sahip preeklampsi (tablo 2) ciddi maternal morbidite riski göz önüne alındığında, genellikle gebelik yaşına bakılmaksızın doğum için bir gösterge olarak kabul edilir. Bununla birlikte, üçüncü basamak bir bakım ortamında veya bir maternal-fetal tıp uzmanına danışarak uzun süreli antepartum yönetimi, termden uzak (<34 gebelik haftası) seçilmiş kadınlar için bir seçenektir.

24-34. Haftalar arasında maternal ve genel durum stabil ise bekleme yönetimi seçilebilir. Bekleme yönetimi seçilen 2. Trimester gebeliği olan hastalardan oluşan çalışma da ciddi maternal komplikasyon oranı %25-63, ortalama gebelik uzama günü 5 gün olarak bildirilmiştir. (22)

Erken 3. Trimester gebeliği olan hastalardan oluşan çalışma da 2. Trimestera göre daha az maternal ciddi komplikasyon izlenmiş olup ortalama gebelik uzaması 7-14 gün olarak bildirilmiştir. (23)

Bekleme yönetiminin kontraendike olduğu durumlar;

Fetal faktörler;

- Fetal ölüm, yaşamla bağdaşmayan anomali
- Anormal fetal testler
- Tahmini fetal ağırlığın 5. Persentilden az olması
- Oligohidroamnios

Maternal faktörler;

- Hemodinamik şok
- Tıbbi tedaviye dirençli hipertansiyon
- Şiddetli hastalık semptomları (progresif/analjeziye cevapsız baş ağrısı veya sağ üst kadrın ağrısı)
- Motor defisit
- Pulmoner ödem
- Böbrek yetmezliği
- İnme
- Miyokard infarktüsü
- Kc transaminazlarında progresif yükselme, trombosit sayısında kademeli azalma ve kreatin değerinin progresif artış, koagulasyon parametrelerinde bozulma
- Annenin bekleme yönetimini kabul etmemesi
- HELLP
- Eklampsi

Obstetrik faktörler

- Plasental dekolman
- Preterm eylem
- Preterm membran rüptürü

2.7.1. Bekleme Yönetimi ve Tedavi Planı

Ciddi hastalık özelliklerine sahip preeklampsi ciddi maternal morbidite riski göz önüne alındığında, genellikle gebelik yaşına bakılmaksızın doğum için bir gösterge olarak kabul edilir. Bununla birlikte, üçüncü basamak bir bakım ortamında veya bir maternal-fetal tıp uzmanına danışarak uzun süreli antepartum yönetimi, termden uzak seçilmiş kadınlar için (<34 gebelik haftası) bir seçenektir.

2.7.1.1. Antihipertansif Tedavi

Antihipertansif tedavi, inmeyi önlemek için inatçı şiddetli hipertansiyonun (sistolik kan basıncı ≥ 160 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncı 110 mmHg olarak tanımlanmıştır) tedavisi için endikedir; eklampsiyi engellemez. Hafif hipertansiyonu kontrol etmeye yönelik antihipertansif tedavi, preeklampsinin seyrini değiştirmez veya perinatal morbidite veya mortaliteyi azaltmaz bundan dolayı hafif hipertansiyonda tedavi önerilmez.

Tablo 3: Antihipertansif Ajanlar

İlaç	İlk doz	Takip
Labetolol	20 mg IV, 2 dakikada yavaş uygulama olarak.	KB ölçümünü 10 dakikalık aralıklarla tekrarlayın: <ul style="list-style-type: none">• KB 10 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakikada 40 mg IV verin.• KB 20 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakikada 80 mg IV verin.• KB 30 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakikada 80 mg IV verin.• KB 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, 2 dakika boyunca 80 mg IV verin.• Kümülatif maksimum doz 300 mg'dır. Hedef KB'na ulaşılamazsa, başka bir ajan sınıfına geçin
Hidralazin	5 mg IV, 1-2 dakikada yavaş uygulama olarak.	KB ölçümünü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlayın: <ul style="list-style-type: none">• KB 20 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, ilk yanıtı bağlı olarak 2 dakika boyunca 5 veya 10 mg IV verin.• KB 40 dakikada hedef seviyenin üzerinde kalırsa, önceki yanıtı bağlı olarak 2 dakikada 10 mg IV verin.• Kümülatif maksimum doz 30 mg'dır. Hedef KB elde edilemezse, başka bir ajan sınıfına geçin.
Nifedipin uzun salımlı	30 mg oral	<ul style="list-style-type: none">• Hedef KB 'na 1 ile 2 saat içinde ulaşılmazsa, başka bir doz uygulanabilir.• Hedef KB elde edilemezse, başka bir ajan sınıfına geçin.
Nifedipin hızlı salımlı*	10 mg oral	KB ölçümünü 20 dakikalık aralıklarla tekrarlayın: <ul style="list-style-type: none">• KB 20 dakikada hedefin üzerinde kalırsa, ilk yanıtı bağlı olarak oral olarak 10 veya 20 mg verin.• KB 40 dakikada hedefin üzerinde kalırsa, önceki yanıtı bağlı olarak oral olarak 10 veya 20 mg verin.• Hedef KB elde edilemezse, başka bir ajan sınıfına geçin.

(24, 25)

* Bazı kadınlarda kan basıncında ani düşüşlerle ilişkili olabilir ve bu durum acil sezaryen doğumun endike olabileceği FKH yavaşlamaları ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, bu rejim tipik olarak ilk seçenek olarak kullanılmaz ve genellikle sadece IV erişimi olmayan kadınlar için önerilmiştir. Kullanılırsa, kısa etkili nifedipin uygulanırken FKH izlenmelidir.

2.7.1.2. MGSO4 Tedavisi

Magnezyum sülfat tedavisinin eklampsi riskini azalttığını gösteren randomize çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak preeklampsili tüm kadınlara intrapartum ve postpartum nöbet profilaksisi uyguluyoruz. Şiddetli özellikleri olmayan preeklampside eklampsi insidansı düşük olmasına rağmen tedavinin maliyetinin az olması ve teropatik yan etkilerinin az olması nedeniyle profilaksi bu grupta da önerilmektedir. Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG), "şiddetli özellikleri olmayan preeklampsi hastalarında nöbet profilaksisi için magnezyum sülfat kullanıp kullanmama konusundaki klinik kararın,

hasta değerleri veya tercihleri dikkate alınarak doktor veya kurum tarafından belirlenmesi gerektiğini ve her stratejinin hastanın fayda zarar hesabı yapılarak karar verilmesini önerir (20).

Şiddetli özellikleri olan preeklampsili kadınlarda nöbetlerin önlenmesi için magnezyum sülfat kullanılmalıdır. 15 ila 20 dakika boyunca intravenöz olarak 6 g magnezyum sülfat yükleme dozu ve ardından sürekli infüzyon olarak 2 g / saat veriyoruz. İdame dozu sadece patellar refleks mevcutsa (septomatik hipermagnezeminin ilk belirtisi refleks kaybıdır), solunum sayısı dakikada 12'yi aştığında ve idrar çıkışı dört saat içinde 100 mL'yi aştığında verilir. Böbrek yetmezliği olan kadınlarda idame dozu (yükleme dozu değil) ayarlanmalıdır. Serum kreatinin > 1,2 ve <2,5 mg / dL ise 1 g / saat, serum kreatinin 2,5 mg / dL ve üzeri ise idame dozu kullanmıyoruz. Magnezyum toksisitesi böbrek fonksiyonu iyi olan kadınlarda nadirdir. Toksikite, serum magnezyum konsantrasyonu ile ilişkilidir: derin tendon reflekslerinin kaybı 7 ila 10 mEq / L'de, solunum felci 10 ila 13 mEq / L'de, kardiyak iletim > 15 mEq / L'de ve kardiyak arrest > 25 mEq / L'de meydana gelir. Magnezyum toksisitesi için klinik değerlendirme her bir ila iki saatte bir yapılmalıdır. Magnezyum sülfat alırken nöbet geçiren hastalarda, magnezyum toksisitesini düşündüren klinik belirti / semptomlar veya böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik değerlendirmeye ek olarak her altı saatte bir serum magnezyum seviyelerinin kontrolü önerilmektedir. Kalsiyum glukonat hipermagnezemiye bağlı kardiyak arest veya ciddi kardiyak toksisitesi olan kadınlara 2 ila 5 dakika süreyle intravenöz olarak 15 ila 30 mL yüzde 10 solüsyon uygulanır.

2.7.2. Doğumun Zamanlaması

Şiddetli özellikleri olmayan hafif preeklampsi durumunda 37. Haftada doğum önerilmektedir. Şiddetli özelliklere sahip preeklampsi durumunda 34. Haftada doğum önerilmektedir. Eęer annenin genel durumunda bozulma, labratuar parametrelerinde progresif bozulma izleniyorsa gebelik haftasına bakılmaksızın doğum önerilmektedir. Doğum şekli için obsetrik endikasyonlar belirleyicidir.

2.8. Seks Steroidlerinin Sentezi

2.8.1. Maternal Seks Steroid Sentezi

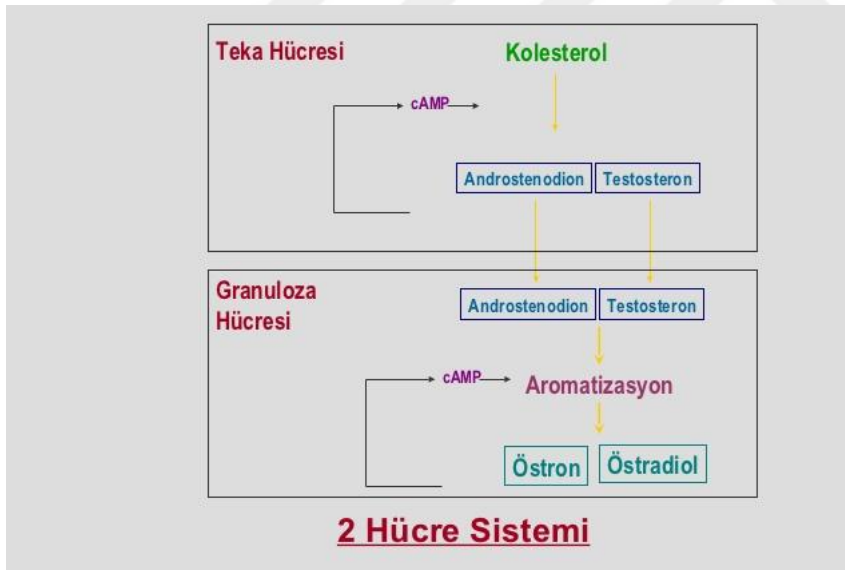
Steroid hormonlar; kolesterolden elde edilen, temel sentez yeri gonadlar ve adrenal bezlerden olmakla birlikte pek çok dokuda sentezlenebilen hormonlardır (26). Kolesterol, tüm steroid hormonlarının sentezi için bir substrattır. Steroid sentezi, kolesterolün hücreye alımı, taşınması ve kullanımının koordineli regülasyonunu ve ardından pek çok basamağı gerektirir (27).

Overler; östrojenler, progesterinler ve androjenleri içeren üç grup seks steroidini üretebilmektedirler. Overler, 21 hidroksilaz ve 11 beta hidroksilaz reaksiyonlarının defektif olması nedeniyle adrenal bezden farklıdır. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler normal over dokusunda üretilemezler.

Dolaşımdaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'den üretilen kolesterol genellikle tüm seks steroidlerinin sentezindeki ilk basamaktır (28). Steroid yapımında hız kısıtlayıcı basamak kolesterolün dış mitokondri membranından iç mitokondri membranına taşındığı basamaktır. Bu taşıma işleminde birkaç protein tanımlanmış olmakla birlikte en bilineni steroidojenik akut regülatör proteindir (StAR) (29). Mitokondride ilk olarak, tek bir enzim ile kolesterolden pregnonolan sentezlenir. Ardından, 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz enzimi ile pregnonolondan progesteron sentezlenir (30).

İki hücre sistemi; over foliküllerindeki steroid yapımının açıklamasıdır. Granuloza hücrelerinde bulunan folikül stimulan hormon (FSH) reseptörleri FSH ile uyarılır. Luteinizan hormon (LH) reseptörleri başlangıçta yalnızca teka hücrelerinde bulunur, fakat folikül geliştiğinde FSH uyarısı ile granuloza hücrelerinde de görünür. FSH ayrıca granuloza hücrelerinde aromataz enzimini de aktive eder (31).

Primordial folikülden preantral foliküle değişim hormon bağımsızdır. Bundan sonraki gelişim ise FSH uyarısı ile olur. Teka hücrelerinde androjen sentezi ile sonuçlanan steroid yapımı LH uyarısı ile başlar. Androjenlerin östrojenlere aromatazasyonu ise granuloza hücrelerinde FSH uyarısı ile olan bir süreçtir (Şekil 1). Aynı zamanda bu uyarıları düzenleyen çok sayıda otokrin ve parakrin peptid bulunmaktadır.

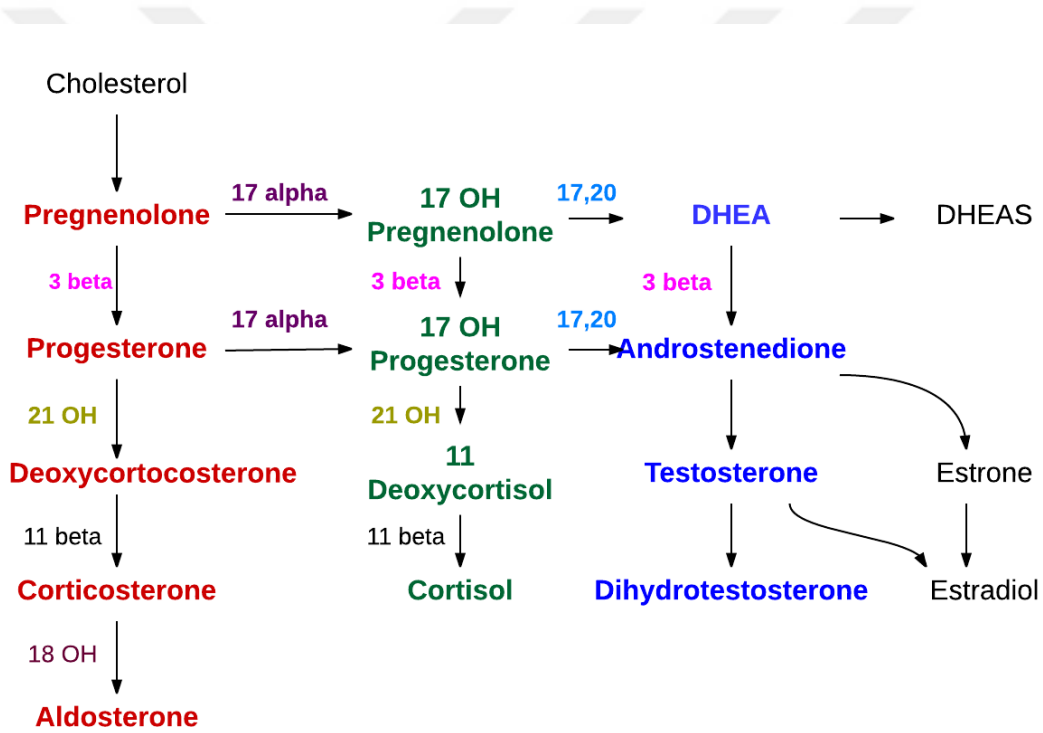


Şekil 1. İki hücre sisteminde androjen ve östrojenlerin sentezi

Kadınlarda dolaşımda bulunan androjenlerin ana kaynağı adrenal bezdir. Bu androjenlerin büyük kısmı periferik dokularda (cilt ve yağ doku) östrojenlere çevrilir. Overlerin ana androjenleri ise stromal dokudaki teka hücrelerinden sentezlenen dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenediondur. Çok az miktarda testosteron da overlerden salgılanır. Stromal

doku proliferasyonunda ya da androjen salgılayan tümör varlığında testosteron en önemli androjen haline gelir.

Adrenal korteks glukokortikoid, mineralokortikoid ve seks steroidleri olmak üzere üç grup steroid hormonu da üretebilmektedir. Adrenal seks steroidleri glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezindeki ara ürünlerdir ve sadece neoplastik hücreler varlığında ya da enzim eksikliklerinde aşırı salgılanır. 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktiviteleri ise öncülleri androjen ve östrojen sentezine yönlendirir. Adrenal bezlerden en çok DHEA ve DHEAS üretilir (32). DHEA ve androstenedion üretiminin yarısı adrenal bezden olurken, androstenedionun diğer yarısı overden, DHEA'nın ise over ve periferik dokulardan gelmektedir. Normal kadınlarda testosteronun %25 i overden, %25 i adrenal bezden salgılanırken, %50 si periferik dokularda androstenediondan dönüştürülür (31).



Şekil 2. Adrenal bez steroid hormon sentez basamakları

2.8.2. Gebelikte Seks Steroid Sentezi

Fetoplazental ünite de steroid yapımı, tek bir organda hormon üretiminden farklı mekanizmalarla meydana gelmektedir. Önemli enzim aktivitelerine tek başına sahip olmayan farklı organ sistemlerinin (fetal kompartıman, plazental kompartıman ve maternal kompartıman) etkileşimleri sonucunda son ürünler sentezlenmektedir. Plazenta 12. haftanın sonuna kadar steroid hormon üretiminde tek başına işlevsel hale gelmez ve bundan sonra bile maternal ve fetal öncüllere ihtiyacı vardır (33). Erken gebelikteki seks steroidlerinin konsantrasyonu fetoplazental-maternal ünitenin fonksiyonunu yansıtır.

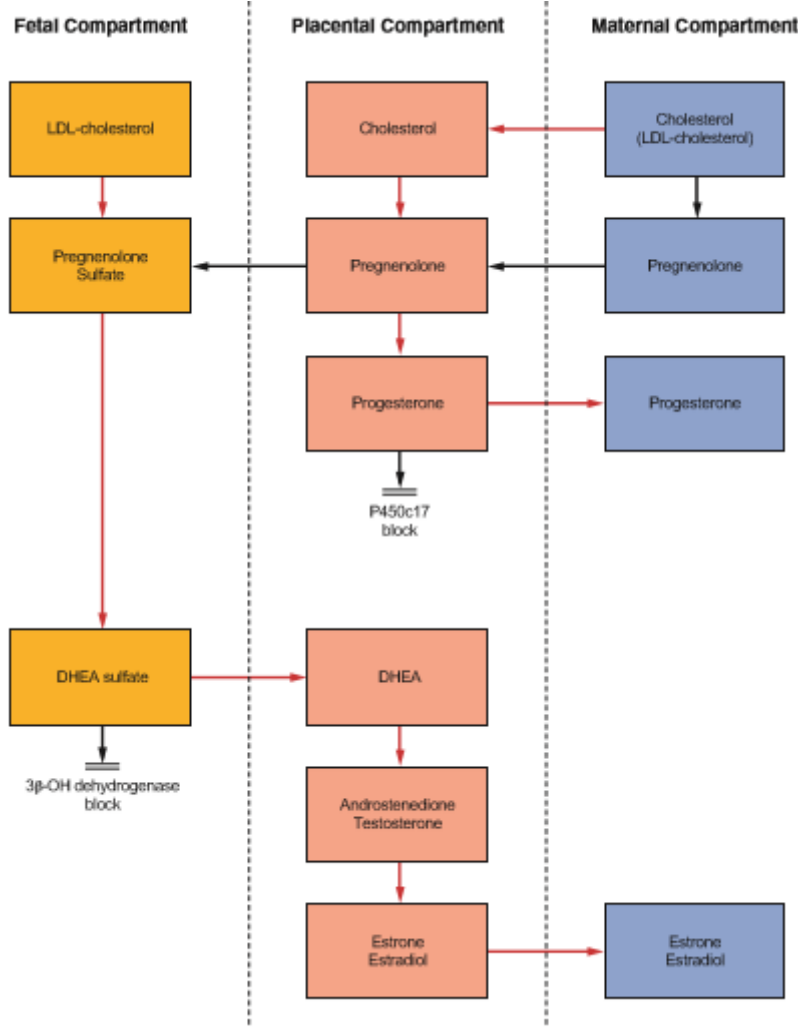
Progesteron 10.haftadan itibaren büyük oranda plazentadan ve öncül maddelerin çoğu maternal dolaşımdaki kolesterolden elde edilerek salgılanır. Fetüs önemli kortikosteroidleri üretmek için plazentadan progesteronu almak zorundadır.

Plazentada 17 alfa hidroksilaz ve 17-20 desmolaz aktivitesi olmadığından östrojen öncülü androjenler sentezlenemez. Gebeliğin ilk aylarında östrojen sentezi için gerekli androjenler maternal dolaşımdan elde edilir. Gebeliğin 20.haftasına ulaşıldığında ise östrojen sentezinin büyük kısmının fetal androjenlerden sağlandığı bilinmektedir. Plazenta; dolaşımdan fetal ve maternal adrenal bezden salgılanan DHEAS'ı androjen öncülü olarak alıp, sülfataz aktivitesi ile DHEA'a ve ardından da androstenedion ve testosterona dönüştürür. Bu androjenler de plazental aromataz ile östodiol ve östrona dönüştürülür (34). Özellikle gebeliğin 20 haftasından itibaren maternal dolaşımdaki östrojenlerin ana kaynağı fetal androjenlerdir (fetal adrenal bezde sentezlenen DHEAS). Fetal adrenal bezde ki herhangi bir işlev bozukluğunda maternal östrojen çok düşük düzeylerde kalır.

Fetal adrenal bez gebeliğin ilk aylarında adrenokortikotropik hormondan (ACTH) bağımsız işlev görürken (muhtemelen human koryonik gonadotropin (hCG) etkisi), gebeliğin 15-20. Haftalarından itibaren ACTH uyarısı ile hormon sentezi yapar. Ana hormonları DHEA ve DHEAS tır.

Fetal gonadal seks steroidlerinin üretimi 8. Gebelik haftasından sonra başlar. Erkek fetüste testiste Leydig hücrelerinden testosteron sentezi başlar, yaklaşık 15-18. haftalarda en yüksek düzeye ulaşır ve ardından düşüşe geçer (35).

Östrojen üretimi erken gebelikte maternal orjinlidir. 8.haftadan itibaren plazentanın direk kontrolünde adrenal androjenlerin aromatazasyonu ile sentezlenir ve gebelik boyunca düzeyleri giderek artar (36).



Şekil 3. Plasentada seks steroidlerinin sentez basamakları

2.9. Anogenital Mesafe

Anogenital mesafe (AGD), anüsten genital tüberküle ölçülen mesafedir. İnsanlarda ve hayvan modellerinde AGD'yi doğum öncesi androjen etkisinin hassas bir biyobelirteci ve üreme sağlığının bir yansıması olarak destekleyen önemli kanıtlar vardır (37).

Kadınlarda, hiperandrojenizm koşulları ile ilişkili olan konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'li kızlarda artmış AGD bildirilmiştir (38). Benzer şekilde, PKOS'lu kadınların yeni doğan kızları, PKOS olmayan kadınların kızlarına kıyasla önemli ölçüde daha uzun AGD'ye sahipti (39). Ek olarak, Mendiola ve ark. (2016), kadınlarda daha kısa AGD'nin antiandrojen / östrojen maruz kalma ile etiyolojik olarak ilişkili olduğu hipotez edilen endometriomaların varlığı ve derin infiltrate endometriozis ile ilişkili olduğunu bulmuştur (40).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Kasım 2020-Mart 2021 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Biz bu çalışmada preeklampitik gebelerde; maternal serum total testosteron, estradiol, androstenedion, SHBG, DHEAS düzeylerini ve anogenital mesafe ölçümünü amaçladık.

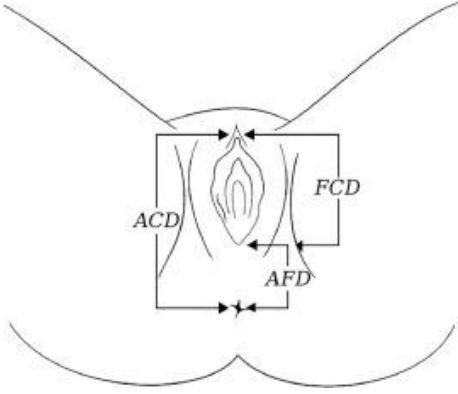
Kasım 2020-Mart 2021 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimize başvuran 41 preeklampsi tanısı almış gebe ve kontrol grubu olarak da 46 normotansif gebe; toplamda 87 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza 15-42 yaş arasındaki hastalar alınmıştır. Çalışmaya fetal intrauterin ölüm, çoğul gebelikler ve daha önce tanı konulmuş endokrin bozukluğu olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmamızda preeklampsi tanısı 'American College of Obstetrics and Gynecology' kriterlerine göre konuldu.

Hastalardan doğum öncesi veya postpartum ilk 24. Saatleri içerisinde toplamda 16 ml (4 adet SST II Advance jelli tüp) venöz kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinde total testosteron, estradiol, androstenedion, SHBG ve DHEAS seviyeleri bakıldı. Östradiol, total testosteron, DHEA-SO₄, SHBG serum düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemle c8000 modüler sistemde (Roche Diagnostics, Almanya); 1,4 delta androstenedion serum düzeyleri ise kemilüminesans yöntemle Maglumi 2000 plus cihazında (Snibe Co. Ltd., Çin) çalışıldı.

(Total testosteron / SHBG) X 100 işlemi ile serbest androjen indeks (SAI) hesaplandı.

Hastalarda anogenital mesafe ölçümünde kullandığımız method; litotomi pozisyonunda bacaklar yanlara doğru 45⁰ açılacak şekilde jinekolojik masada anogenital uzunluk ölçümü alındı. Tek kullanımlık bir cetvel kullanarak klitoris-forchet arası mesafe (AGDCF) ve forchet-anüs arası mesafe (AGDFA) ölçümü alındı.

A Girls AGD



Şekil 4. Anogenital uzunluk ölçümü

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 46 kontrol grubundan, 41 Preeklampsi grubundan olmak üzere toplam 87 kişi katılmıştır. Fetal cinsiyet oranları incelendiğinde ise 45'i erkek, 41'i kızdır. 26 normal doğum, 60 sezaryen doğum gerçekleşmiştir. Preeklampsi olan grupta 20 kişi hafif geçirirken, 21 kişi ağır geçirmiştir.

Tablo 4. Gruplar arası obstetrik veriler

		n	%
Grup	Preeklampsi	41	(47,13)
	Kontrol	46	(52,87)
Fetal cinsiyet	Erkek	45	(52,33)
	Kız	41	(47,67)
Doğum şekli	NSD	26	(30,23)
	Sezaryen	60	(69,77)
Preeklampsi tipi	Hafif	20	(48,78)
	Ağır	21	(51,22)

Katılımcıların BMI, Gravida, Parite, Geçirilmiş doğum sayısı, Gebelik haftası, Total testosteron, Estradiol, Dheas, Shbg, Androstenedion, Serbest androjen index, AGDac, AGDaf, Sistolik kb, Diastolik kb ve Maternal yaş ortalamaları Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Katılımcıların genel verileri

	Ort.	s.s	Medyan
Maternal yaş	29,05	±6,67	28,00
BMI	30,20	±5,18	30,00
Gravida	2,89	±1,47	3,00
Parite	1,48	±1,13	1,00
Geçirilmiş doğum sayısı	,82	±1,17	,00
Sistolik kb	139,15	±34,19	128,00
Diastolik kb	85,29	±18,45	80,00
Gebelik haftası	36,78	±3,00	37,43
T testosteron	1,24	±1,81	,88
Estradiol	4303,81	±7581,93	779,00
Dheas	118,39	±70,95	112,50
Shbg	387,58	±124,43	383,00
Andros	3,34	±2,23	2,86
Serbest androjen index	2,98	±3,32	2,41
AGDac	10,87	±1,78	11,00
AGDaf	3,47	±,86	3,00

Kontrol ve Preeklampsi gruplarında BMI, Gravida, Parite, Geçirilmiş doğum sayısı, Gebelik haftası, Total testosteron, Estradiol, Dheas, Shbg, Androstenedion, Serbest androjen index, AGDac, AGDaf, Sistolik kb, Diastolik kb ve Maternal yaş ortalamaları karşılaştırılmıştır. Preeklampsi grubunda BMI, Total testosteron değeri, Serbest androjen index değeri, Sistolik kb, Diastolik kb ve Maternal yaş değerleri Kontrol grubuna göre daha yüksektir. Kontrol grubunda ise Parite, Gebelik haftası, AGDac değeri, AGDaf değeri ve Doğum kilosu ortalaması Preeklampsi grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 6. Gruplar arası verilerin karşılaştırılması

	Preeklampsi			Kontrol			p
	Ort.	s.s	Medyan	Ort.	s.s	Medyan	
Maternal yaş	30,98	±6,22	29,00	27,37	±6,66	26,00	0,015
BMI	31,76	±5,58	31,00	28,80	±4,42	28,50	0,003
Gravida	2,59	±1,36	2,00	3,15	±1,52	3,00	0,085
Parite	1,20	±1,12	1,00	1,74	±1,08	2,00	0,022
Geçirilmiş doğum sayısı	,56	±,95	,00	1,04	±1,30	,50	0,053
Sistolik kb	169,63	±24,66	170,00	111,98	±9,61	110,00	<0,001
Diastolik kb	102,17	±10,95	100,00	70,24	±7,26	72,50	<0,001
Gebelik haftası	34,87	±3,13	35,57	38,49	±1,49	38,57	<0,001
T testosteron	1,60	±2,44	,93	,91	±,81	,67	0,031
Estradiol	4371,69	±7356,49	672,00	4241,97	±7864,20	882,00	0,439
Dheas	109,89	±66,63	125,00	126,13	±74,56	103,00	0,373
Shbg	399,63	±141,10	400,00	376,60	±107,49	360,00	0,527
Andros	3,08	±2,39	2,33	3,58	±2,07	3,27	0,089
Serbest androjen index	3,59	±4,28	2,70	2,42	±2,00	1,86	0,034
AGDac	10,34	±1,48	11,00	11,35	±1,91	11,00	0,018
AGDaf	3,20	±,72	3,00	3,72	±,91	3,75	0,008

Mann Whitney U Testi

Preeklampsi grubunda AGDaf ile Shbg arasında ters yönlü korelasyon vardır. Kontrol grubunda AGDaf ile T testosteron, Andros ve Shbg arasında aynı yönlü korelasyon vardır.

Tablo 7. Korelasyon tablosu

		Preeklampsi		Kontrol	
		AGDac	AGDaf	AGDac	AGDaf
T testosteron	r	0,013	0,171	0,200	0,331
	p	0,938	0,284	0,187	0,026
Estradiol	r	0,048	-0,106	0,036	0,289
	p	0,767	0,509	0,812	0,054
Andros	r	0,098	0,174	0,098	0,402
	p	0,544	0,277	0,523	0,006
Dheas	r	-0,003	0,145	0,026	0,048
	p	0,984	0,367	0,866	0,752
Shbg	r	-0,015	-0,344	0,068	0,323
	p	0,926	0,028	0,657	0,031
Serbest androjen index	r	-0,032	0,266	0,167	0,207
	p	0,840	0,093	0,274	0,172

Spearman Korelasyon Testi

TARTIŞMA

Preeklampsi ülkeler arasında ırksal, anne yaş dağılımı ve nullipar gebe oranları açısından farklılık gösterse de dünya genelinde gebeliklerin % 4,6 komplike etmektedir (7).

Preeklampsi patogenezi aydınlatmak ve erken tanı belirteçleri belirlemek amacıyla bugüne kadar çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Patogenezi sorumlu tutulan anormal plasental gelişim, genetik faktörler, anjiotensin II sensivitesinde artış ve sistemik endotelial disfonksiyon gibi mekanizmaların yanında androjenlerin rolü de ortaya çıkmaktadır. Androjenler ile maternal kardiyovasküler ve plasental fonksiyon arasındaki ilişki, özellikle dikkate alınmayı hak etmektedir çünkü preeklampşik kadınların dolaşımındaki testosteron seviyeleri yaklaşık olarak iki ila üç kat artmıştır ve vasküler disfonksiyon ile pozitif olarak ilişkilidir. Preeklampsi ayrıca artmış plasental androjen reseptörü (AR) gen ekspresyonu ile ilişkilidir. Yetişkin kadın testosteron düzeylerinin artışının taklit edildiği hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, preeklampşik gebeliklerde gözlenen gebelik hipertansiyonu, endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II'ye abartılı vazokonstriksiyon, azalmış spiral arter yeniden şekillenmesi, plasental hipoksi, besin transportunda azalma ve fetal büyüme kısıtlaması dahil olmak üzere preeklampsinin temel özelliklerini kopyalar. Birlikte alındıklarında, bu veriler, AR aracılı testosteron etkisini, preeklampsinin patogenezi katkısında bulunan önemli bir yol olduğunu güçlü bir şekilde ima etmektedir (41).

Preeklampsinin anogenital mesafe ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda; preeklampsi ve kontrol grupları arasında demografik özellikler ve obstetrik öykü açısından yapılan karşılaştırmada bulgularımız güncel literatür ile uyumlu izlenmiştir. Preeklampsi grubunda BMI, maternal yaş ve doğum şeklinin sezaryan olması anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. Yine preeklampsi grubunda parite sayısı, gestasyonel hafta ve fetal ağırlık anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Maternal ileri yaş, nulliparite ve BMI yüksekliği preeklampsi risk faktörlerindedir. Bu risk faktörlerini içeren parametrelerde elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumlu izlenmiştir. Gestasyonel hafta, fetal ağırlık ve doğum şekli ile ilgili elde ettiğimiz bulgular preeklampsi kliniğiyle uyumlu izlenmiştir.

Çalışmamızda anogenital mesafe ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Preeklampsi patogenezi androjenlerin rolü üzerine birçok çalışma mevcuttur. Biz ise inutero androjen maruziyetinin önemli göstergesi olarak kabul edilen anogenital mesafe ile ilişkisini araştırmak istedik. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, doğumdaki AGD'nin rahim içi hormonal maruziyet ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (42,43). Bu nedenle, daha yüksek bir androjen içeriği daha uzun bir AGD ile sonuçlanırken, daha yüksek östrojen veya anti-androjen maruziyeti daha kısa bir AGD ile ilişkilidir (44,45, 46).

PCOS olan annelerin yeni doğan kızlarının AGD'si daha uzun olup, bu da intrauterin testosterona yüksek maruziyete işaret etmektedir (47). Aynı kanıtlar doğrultusunda, yetişkin kadınlarda daha uzun AGD, daha yüksek serum testosteron içeriği ile ilişkilendirilmiştir (48,49,50). Biz çalışmamızda preeklampsi grubunda anogenital mesafeyi anlamlı olarak daha kısa izledik. Preeklampsi grubunda serum androjen düzeyleri ve anogenital mesafe arasında

korelasyon izlemedik. Mira-Escolano ve ark. '1 gebe olmayan kadınlarda testosteron düzeyi ve anogenital mesafe arasında pozitif korelasyon izlemişlerdir. Biz çalışmamızda yüksek düzeyine rağmen kısa anogenital mesafe izlememizin nedeni; androjen düzeyinin sadece gebelik sırasında yüksek izlenmesinden kaynaklı olabilir. Benzer şekilde androjen yüksekliğinin preeklampside sadece gebelik sırasında arttığını tespit etmek için Serin ve ark. yaptığı çalışmada preeklamsi grubunda doğumdan 6 hafta sonra bakılan testosteron düzeyi anlamlı olarak azalmış ve normal sınırlara gerilemiş izlenmiştir (51).

Tamar ve ark.'ın 300 gebenin yaklaşık 17 yıl boyunca prospektif olarak inceledikleri çalışmada kısa anogenital mesafe ile jinekolojik morbidite (ovaryan kanser, over torsiyonu, spontan abort, vajinit ve vb) arasında anlamlı bir ilişki izlemişlerdir. Yine aynı çalışmada kısa anogenital mesafe ve kardiyovasküler hastalık arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (52) Anogenital mesafe ve preeklampsisi arasında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalıştığımız androjen parametrelerinden sadece total testosteron ve serbest androjen indexinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik izlendi. Total testosteron düzeyinin ortalaması preeklampsisi grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık 1,5-2 kat daha yüksek izlenmiştir. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı 14 çalışmayı içeren sistematik derlemeden 12' sinde testosteron seviyeleri yüksek izlenmiştir. Testosteron seviyelerindeki yükseklik çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile uyumlu olarak 1,5-2,4 kat düzeyinde izlenmiştir. Çalışmamızda maddi nedenlerden dolayı serbest testosteron düzeyine bakılamamıştır. Serbest testosteron düzeyini en yakın yansıtabilecek parametre olarak serbest androjen indeks hesaplanmıştır. Serbest androjen indeksi, biyolojik olarak aktif testosteron miktarını yansıtan bir orandır. "Testosteron free index (TFI)" olarak da isimlendirilir. (53). Carlsen ve ark. çalışmasında 17. ve 33. gebelik haftasında maternal testosteron, DHEAS, SHBG, androstenedion ve SAI düzeyleri 29 preeklampitik gebede incelenmiştir. SHBG düzeyinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da SHBG düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. DHEAS ve androstenedion düzeylerinde ise sadece 17. haftada alınan kan örneklerinde preeklampsisi grubunda anlamlı yükseklik izlenmiştir fakat aynı yüksekliği 33. haftada izlememişlerdir (54). Bizim çalışmamızda preeklampsisi grubumuzda iki parametre içinde anlamlı bir fark izlemedik. Bunun sebebi vaka grubumuzda ortalama gebelik haftasının 34 olmasından kaynaklı olabilir. Ayrıca preeklampside testosteron yükseliği nedeni olarak kurulan hipotezlerden biride plasental aromataz enzim defektidir. Plasental aromataz enzimi testosteronun estradiole dönüşüm basamağında görevlidir. DHEAS seviyesinde değişim olmaması bu hipotezle açıklanabilir. Aynı çalışmada testosteron ve SAI değerleri hem 17 hemde 33. haftada preeklampsisi grubunda anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Ancak bu yüksekliği 33. haftada yalnız erkek fetüs taşıyan preeklampitik gebelerde izlemişlerdir. Bizim çalışmamızda total testosteron ve SAI düzeylerini fetal cinsiyete göre karşılaştırdığımızda anlamlı bir farklılık izlemedik. Örneğin Çöllüoğlu ve ark. 51 preeklampitik gebe üzerinde yapılan çalışmasında serbest testosteron seviyesini anlamlı olarak yüksek tespit etmişlerdir. Testosteron düzeyindeki artış fetal cinsiyetten bağımsız olarak izlenmiştir. Fetal cinsiyete bağlı değişim izlenen birkaç sınırlı çalışma mevcut, literatürde ki çalışmaların çoğunluğunda fetal cinsiyetin etkisi gözlenmemiştir. Çöllüoğlu ve ark. Çalışmalarında inceledikleri diğer androjen DHEAS' dur. DHEAS seviyesi bizim çalışmamızdakine benzer şekilde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (55).

Çalışmamızda diğer incelediğimiz androjenler estradiol ve SHBG' dir. Bu iki parametrede gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ACOG kriterlerine göre preeklampsi tanısı almış 41 vaka grubu ve 46 kontrol grubu olmak üzere 87 gebede yaş, gravida, parite gibi demografik verileri, anogenital mesafe ölçümü, total testosteron, androstenedion, estradiol, SHBG, DHEAS ve SAI araştırılmıştır.

Buna göre;

- Anogenital mesafe ölçümünü preeklamptik gebelerde anlamlı olarak daha kısa tespit ettik. Anogenital mesafe in utero andorejen maruziyetinin önemli göstergelerindedir. Preeklampsi ve anogenital mesafe arasındaki ilişki için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Preeklampsi grubunda total testosteron ve SAI değerleri anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksek izlenmiştir. Gözlemlenen testosteron yüksekliğinin preeklampsi patofizyolojisini endotel disfonksiyonu, anjiyotensin II'ye abartılı vazokonstriksiyon, azalmış spiral arter yeniden şekillenmesi, plasental hipoksi üzerinden etkilediği hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1) Clark SL, Christmas JT, Frye DR, Meyers JA, Perlin JB, Maternal mortality in the United States: predictability and the impact of protocols on fatal postcesarean pulmonary embolism and hypertension-related intracranial hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;211(1):32.e1-9. Epub 2014 Mar 14.
- 2) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):S1-S22.
- 3) Creasy Robert, et al. Creasy and Resnik's Maternal and Fetal Medicine 7th Ed. Pregnancy Related Hypertension. Saunders 2013:756-781.
- 4) Hypertensive Disorders. In Ed: F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom et al. Williams Obstetrics. 24th Edition. New York, McGraw-Hill-2014;728-79.
- 5) UpToDate, *Courtesy of Arun Jeyabalan, MD, MSCR, and Jacob Larkin, MD*
- 6) Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *Bmj.* 2013;347:f6564
- 7) Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph K. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2011;25(4):391-403
- 8) Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph K. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology.* 2014;124(4):771-81
- 9) Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj.* 2016;353:i1753.
- 10) Roberts JM, Redman CW Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1993;341(8858):1447
- 11) Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A, A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Obstet Gynaecol.* 1994;101(8):669
- 12) Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R ,The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193. Epub 2010 Nov 20
- 13) Cross JC, Werb Z, Fisher SJ, Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science.* 1994;266(5190):1508.
- 14) Koelman CA, Coumans AB, Nijman HW, Doxiadis II, Dekker GA, Claas FH Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid, *Reprod Immunol.* 2000;46(2):155

- 15) Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou, Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720. Epub 2018 May 8.
- 16) Gleicher N, Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Obstet Gynecol.* 2007;196(1):5.e1.
- 17) Xia Y, Wen H, Bobst S, Day MC, Kellems RE, Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells. *Soc Gynecol Investig.* 2003;10(2):82.
- 18) Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics, 24e:* McGraw-hill; 2014. 728 p.
- 19) Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, Lim KH, Parry SI, McElrath TF, The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):247.e1-7.
- 20) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.
- 21) Sibai BM, Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981.
- 22) van Oostwaard MF, van Eerden L, de Laat MW, Duvekot JJ, Erwich J, Bloemenkamp K, Bolte AC, Bosma J, Koenen SV, Kornelisse RF, Rethans B, van Runnard Heimel P, Scheepers H, Ganzevoort W, Mol B, de Groot CJ, Gaugler-Senden, Maternal and neonatal outcomes in women with severe early onset pre-eclampsia before 26 weeks of gestation, a case series. *BJOG.* 2017;124(9):1440. Epub 2017 Jan 27.
- 23) Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, CôtéAM, Chen I, von Dadelszen P, Expectant management of severe preeclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(3):312
- 24) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 767: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2019.
- 25) Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol* 2017; 130:347.
- 26) Biason-Lauber A, Boscaro M, Mantero F, Balercia G. Defects of steroidogenesis. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33: 756-766
- 27) Papadopoulos V, Miller WL . Role of mitochondria in steroidogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(6): 771-790
- 28) Faust JR, Goldstein JL, Brown MS. Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. *J Biol Chem.* 1977; 252: 4861-4871

- 29) Lin D, Sugawara T, Strauss JF, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995; 267: 1828-1831
- 30) Chung BC, Matteson KJ, Voutilainen R, Mohandas TK, Miller WL. Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450_{scc}: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83(23):8962-8966
- 31) Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011
- 32) Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(10): 3558- 3565
- 33) Strauss JF III, Barbieri RL. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009
- 34) Levitz M, Young BK. Estrogens in pregnancy. *Vitam. Horm.* 1977; 35: 109–14
- 35) Bammann BL, Coulam CB, Jiang NS. Total and free testosterone during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(3):293–298
- 36) Siiteri PK, MacDonald PC. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1966; 26(7): 751–761
- 37) Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect*. 2009 ;117:1786–1790
- 38) Callegari C, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr* 1987; 111:240 – 243.
- 39) Barrett ES, Parlett LE, Sathyanarayana S, Liu F, Redmon JB, Wang C, Swan SH. Prenatal exposure to stressful life events is associated with masculinized anogenital distance (AGD) in female infants. *Physiol Behav* 2013;114–115:14–20.
- 40) Maria L. Sánchez-ferrer, Jaime Mendiola presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult mediterranean women; :August 9,2017
- 41) Sathish Kumar, Geoffrey H Gordon, David H Abbott and Jay S Mishra, Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis
- 42) Wolff EF, Sun L, Hediger ML, Sundaram R, Peterson CM, Chen Z, Buck Louis GM. In utero exposures and endometriosis: the Endometriosis, Natural History, Disease, Outcome (ENDO) study. *Fertil Steril* 2013;99:790–795.

- 43) 43) Dean A, Smith LB, Macpherson S, Sharpe RM. The effect of dihydrotestosterone exposure during or prior to the masculinization programming window on reproductive development in male and female rats. *Int J Androl* 2012;35:330–339.
- 44) 44) Hotchkiss AK, Lambright CS, Ostby JS, Parks-Saldutti L, Vandenberg JG, Gray LE. Prenatal testosterone exposure permanently masculinizes anogenital distance, nipple development, and reproductive tract morphology in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2007;96:335–345.
- 45) 45) Dean A, Sharpe RM. Clinical review: Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2230–2238.
- 46) 46) Schwartz CL, Christiansen S, Vinggaard AM, Axelstad M, Hass U, Svingen T. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders. *Arch Toxicol* 2019;93:253–272.
- 47) Barrett ES, Hoeger KM, Sathyanarayana S, Abbott DH, Redmon JB, Nguyen RHN, Swan SH. Anogenital distance in newborn daughters of women with polycystic ovary syndrome indicates fetal testosterone exposure. *J Dev Orig Health Dis* 2018;9:307–314.
- 48) Mendiola J, Roca M, Mínguez-Alarcón L, Mira-Escolano M-P, López-Espín JJ, Barrett ES, Swan SH, Torres-Cantero AM. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women: a cross-sectional study. *Environ Health* 2012;11:90.
- 49) Mira-Escolano M, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Melgarejo M, Cutillas-Tolín A, Roca M, López-Espín J, Noguera-Velasco J, Torres-Cantero A. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2014;121:1359–1364.
- 50) Wu Y, Zhong G, Chen S, Zheng C, Liao D, Xie M. Polycystic ovary syndrome is associated with anogenital distance, a marker of prenatal androgen exposure. *Hum Reprod* 2017b;32:1–7. 51)
- 51) Serin IS, Kula M, Basbug M, Ünlühizarci K, Gücer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1009–13. DOI: [10.1034/j.1600-0412.2001.801107.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2001.801107.x)
- 52) Tamar Wainstock, Israel Yoles, Ruslan Sergienko, Asnat Walfisch, The association between anogenital distance, reproductive and general health in adult females- a prospective cohort of 17 years, *Reproductive Toxicology* 90 (2019) 77–81
- 53) 53) Vermeulen, Verdonck, Kaufman: *Journal of Clinical Endocrinology*; 1999;84:3666
15-Leo Vankrieken: Testosterone and the Free Androgen Index; www.dpcwep.com
DPC, 1997

- 54) Carlsen SM, Romundstad P & Jacobsen G 2005 Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 84 117–121. (<https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00493.x>)
- 55) Çağdaş Çöllüoğlu, Cenk Gezer, Atalay Ekin, Sefa Kurt, Ulaş Solmaz, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Özeren The role of maternal free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in preeclampsia, *Cukurova Medical Journal* 2016;41(1):41-46.

