



T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

İNTRAUTERİN GELİşME GERİLİğİ VE GESTASYONEL YAşA GÖRE DÜşÜK DOğUM AğIRLIğI TANISI İLE MATERNAL SERUMDA DHEA-S, TOTAL TESTOSTERON, ESTRADİOL, ANDROSTENADİON, SHBG DÜZEYİ İLE İLİşKİSİ

Dr. Mediha Kübra CEYLAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021



T. C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**İNTRAUTERİN GELİşME GERİLİğİ VE GESTASYONEL YAşA
GÖRE DÜşÜK DOğUM AğIRLIğI TANISI İLE MATERNAL
SERUMDA DHEA-S, TOTAL TESTOSTERON, ESTRADİOL,
ANDROSTENADİON, SHBG DÜZEYİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Mediha Kübra CEYLAN

Prof. Dr. Fatma Ferda VERİT ATMACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2021

İÇİNDEKİLER

<i>İÇİNDEKİLER</i>	<i>I</i>
<i>TEŞEKKÜR</i>	<i>III</i>
<i>KISALTMALAR</i>	<i>IV</i>
<i>TABLolar DİZİNİ</i>	<i>V</i>
<i>ŞEKİLLER DİZİNİ</i>	<i>VI</i>
<i>ÖZET</i>	<i>VII</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>VIII</i>
1. <i>GİRİŞ VE AMAÇ</i>	<i>1</i>
2. <i>GENEL BİLGİLER</i>	<i>2</i>
2.1. Normal Fetal Büyüme	<i>2</i>
2.2. IUGR Tanımlama ve Sınıflandırılması	<i>2</i>
2.2.1. Tanım	<i>2</i>
2.2.2. Kısıtlamalar	<i>2</i>
2.2.3. Sınıflandırma	<i>3</i>
2.3. Tarama	<i>3</i>
2.3.1. Symphysis Pubis-Fundus Mesafe Ölçümü ve Selektif USG	<i>3</i>
2.3.2. USG	<i>4</i>
2.4. Tanı	<i>5</i>
2.5. IUGR SONOGROFİK BULGULARI	<i>6</i>
2.5.1. EFW	<i>6</i>
2.5.2. AC	<i>6</i>
2.5.3. Biometrik Oranlar	<i>7</i>
2.5.4. Amniyotik Sıvı Volümü	<i>7</i>
2.5.5. Doppler Velocimetry	<i>7</i>
2.6. Yönetim	<i>8</i>

2.6.1. Hastaneye Yatış	8
2.6.2. Umbilikal Arter Doppler Takibi	8
2.6.3. NST ve BPP Takibi	9
2.6.4. Antenatal Kortikosteroidler	9
2.6.5. Maternal Müdahaleler.....	9
2.6.6. Doğum Zamanlaması-ACOG Önerileri.....	10
2.6.7. Doğum Şekli	10
2.7. Sex Steroidlerinin Sentezi	10
2.7.1. Östrojenler	12
2.7.2. Progesteron	13
2.7.3. Androjenler	13
2.7.4. Sex Hormon Bağlayıcı Globulin	14
2.7.5. Gebelikte Sex Steroidlerinin Sentezi	15
3. <i>GEREÇ VE YÖNTEM</i>	16
3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	16
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ.....	16
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ.....	16
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ..	17
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI.....	17
3.6. VERİLERİN ANALİZİ.....	18
3.7 ETİK KURUL İZİNİ	18
4. <i>BULGULAR</i>	19
5. <i>TARTIŞMA</i>	21
6. <i>SONUÇLAR</i>	23
7. <i>KAYNAKLAR</i>	24
8. <i>ÖZGEÇMİŞ</i>	28

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

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

Asistanlığım boyunca yanımda olan arkadaşlarım ve zorlukları beraber göğüslediğim asistan arkadaşlarıma

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

Ve canım aileme

Sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AC: abdominal circumference

ACOG: American College of Obstetricians Gynecologists

AFV: amnion fluid volume

BPD: biparietal diameter distance

BPP: biophysical profile

CPR: cerebroplacental ratio

DHEAS: dehydroepiandrosteron

EFW: estimate fetal weight

FL: femur length

FGR: fetal growth restriction

HC: head circumference

IUGR: intrauterin growth retardation

MCA: middle cerebral artery

NICHD: National Institute Of Child Health And Human Development

NST: nonstress test

PI: pulsatility index

SHBG: sex hormone binding globuline

USG: ultrasonogram

WHO: world health organization

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1 IUGR Risk Faktörleri	5
Tablo 2 Genel Veriler	19
Tablo 3 Vaka ve Kontrol Gruplarında AC Persantili ile Doğum Kilosu Persantilinin Labaratuar Parametreleri Karşılaştırılması	20



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Steroid Biosentez Yolağı	11
Şekil 2 Östrojen Kaynakları	13
Şekil 3 Plasental Sex Steroidlerinin Sentezi	15



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda ultrasonografik olarak IUGR tanısı konulmuş gebelerin maternal biyokimyasal belirteçlerle tanının desteklenebileceği ve ayırıcı tanıda bu biyokimyasal belirteçlerin kullanılabilmesi araştırılmaktadır.

Yöntem: İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran ve doğumu gerçekleşen 46 fetal gelişim kısıtlılığı tanılı ve 51 sağlıklı olmak üzere toplamda 97 gebenin prepartum ve postpartum 24 saat içinde maternal serum total testosteron, estradiol, SHBG, androstenedion ve DHEAS düzeyleri tetkik edilerek incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda fetal büyüme kısıtlılığı için iki farklı tanı kriteri kullanılmış olup vaka grubunun doğum kilosu persantili medyan değeri 5 persantil, AC persantili medyan değeri 5 persantil, BPD persantili medyan değeri 3 persantil, FL persantili medyan değeri 9 persantil idi. Vaka grubuna tüm grubun doğum kilosu persantili ve ac persantili 10persantil altında idi. Buna göre vaka grubunda doğum kilosu persantili ile SHBG arasında aynı yönlü($p=0.034$, $r=0.324$) korelasyon tespit edildi. Yine vaka grubunda AC persantili ve total testosteron arasında ters yönlü korelasyon ($p=0.050$, $r=-0.298$) tespit edildi.

Sonuç: IUGR tanısında sonografik incelemenin yetersiz kaldığı durumlarda ayırıcı tanıda SHBG düzeyi ve total testosteron düzeyinin maternal kanda tetkiki kullanılabilir, ancak kesin tanı aracı olarak bu biyokimyasal markerların kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: sex hormone binding globülin (SHBG), total testosteron, fetal gelişim kısıtlılığı, IUGR.

ABSTRACT

Aim: In our study, it is investigated that maternal biochemical markers can support the diagnosis of pregnant women diagnosed with IUGR ultrasonographically and these biochemical markers can be used in the differential diagnosis.

Methods: Maternal serum total testosterone, estradiol, SHBG, androstenedione and DHEAS levels were examined prepartum and within 24 hours of postpartum period of a total of 97 pregnant women, 46 of whom were diagnosed with FGR and 51 healthy, who applied to and were delivered Istanbul Education and Research Hospital.

Results: In our study, two different diagnostic criteria were used for fetal growth retardation, and the median value of birth weight percentile was 5th percentile, AC percentile median value was 5th percentile, BPD percentile median value was 3th percentile, and FL percentile median value was 9th percentile. In the case group, each patient's birth weight percentile and ac percentile were below the 10th percentile. Accordingly, a positive correlation ($p=0.034$, $r=0.324$) was found between birth weight percentile and SHBG in the case group. However, in the case of group AC percentile and total testosterone in an inverse correlation ($P = 0.050$, $r = -0.298$) has been detected.

Conclusion: In cases where sonographic examination is insufficient in the diagnosis of IUGR, maternal blood examination of SHBG level and total testosterone level can be used in the differential diagnosis, but more studies are needed to use these biochemical markers as a definitive diagnostic tool.

Key Words: sex hormone binding globulin (SHBG), total testosterone, fetal growth restriction (FGR), IUGR.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal gelişme kısıtlaması aynı zamanda IUGR (intrauterine growth restriction) olarak da isimlendirilmektedir. Fetusun büyüme potansiyelinin gerisinde kalmasını tanımlamaktadır. Birçok çevresel faktör etkin olabilir. Temel sorun fetal, plasental ya da maternal olabilir.

Asıl önemli olan IUGR tanısını ve riskini öngörebilmektir. IUGR tanılı fetus perinatal morbidite açısından artmış risk taşır. Barker hipotezine göre erişkin başlangıçlı hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalıkları gibi birçok metabolik bozukluk IUGR ilişkilidir.

En yaygın IUGR tanımlaması ultrasonografik (USG) tanımlamadır; EFW (estimated fetal weight) gestasyonel yaşa göre 10 persantilin altında olması, 10 persantilin altında AC (abdominal circumference) yaygın tanı yöntemleridir. İUGR ve konstitüsyonel olarak küçük fetus ayırımını kesin olarak yapmak her zaman mümkün değildir.

Biz bu çalışmada sonografik olarak İUGR tanılı ve gestasyonel yaşa göre normal büyüme eğrisi olan fetusların ayırımını yapmak üzere maternal serumda DHEAS, total testosteron, estradiol, androstenadion, SHBG düzeyi kullanmayı amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Fetal Büyüme

Fetal büyüme multifaktöriyel etkilenime sahiptir, yapılan çalışmalar bunun yaklaşık %30-50 oranda genetik etkilenimle olduğunu öne sürmektedir. Maternal genetik etkilenim paternal etkilenimden daha baskındır.

Fetal büyümede ilk 15 haftada 5g/gün, 15-20 hafta arasında 10g/gün, 20-30 hafta arasında 35g/gün ağırlık artışı beklenir. Bu ağırlık artışı 35. Hafta civarında pik yapar.

2.2. IUGR Tanımlama ve Sınıflandırılması

2.2.1. Tanım

En yaygın tanım 10 persantilin altındaki tahmini ağırlıktır. Çeşitli kriterlerin kullanıldığı pek çok tanımlama mevcuttur.

Gebelik yaşına göre persantil hesaplanması için doğru gebelik yaşının tayini önem taşır.

2.2.2. Kısıtlamalar

IUGR tanısında persantil kullanmanın bazı kısıtlayıcı yanları mevcuttur. Konstitüsyonel olarak küçük fetus ve IUGR ayrımının veya 10 persantil üzerinde olduğu halde patolojik büyüme faktörleri taşıyan fetusun ayrımının yapılmasına dikkat edilmelidir. 10 persantilin altında olan fetusların yaklaşık %70'inde konstitüsyonel olarak büyüme geriliği mevcuttur bu nedenle perinatal mortalite artışı beklenmez.

Referans aralığı belirlemede (3p, 5p ya da 10p) net bir konsensus yoktur. Referans standartlarının en büyük kısıtlaması patolojik temele sahip büyüme geriliği olan fetusların altta yatan neden ile erken doğmasıdır.

2.2.3. Sınıflandırma

- Erken IUGR: 32. Gebelik haftasından önce gelişen ve konjenital anomalinin eşlik etmediği.
- Geç IUGR: 32. Gebelik haftası ve sonrası gelişen ve konjenital anomalinin eşlik etmediği.
- Simetrik IUGR: IUGR'ların yaklaşık %20-30 kadarını oluşturur. Erken başlangıçlı olması nedeni ile fetusta diffüz olarak bir büyüme geriliği olmasını tanımlar
- Asimetrik IUGR: IUGR tanılarının %70-80 kadarını oluşturur. Fetal büyüme gebelik sürecinin bir kısmından sonra kısıtlanması nedeni ile AC BPD ölçümüne göre daha fazla etkilenmiş bulunur. Asimetrinin temeli evrimsel olarak hayati organlara (beyin, kalp, plasenta) rölatif kan akımını arttırmaya dayanır.

2.3. Tarama

2.3.1. Symphysis Pubis-Fundus Mesafe Ölçümü ve Selektif USG

Basit, ucuz ve yaygın bir tekniktir. Gestasyonel yaşın doğru belirlenmesi önem taşır. Diskordans hafta olarak gebelik yaşının 3 birim altının cm olarak alt sınır kabul edilmesidir. Diskordans mevcutsa IUGR şüphesi düşünülebilir. Diskordans tanımlaması için The INTERGROWTH-21st projesi uluslararası standart belirlemiştir.

Fundal yükseklik ölçümünün sensitivitesi geniş bir aralığı işaret eder ; %13 ila 86 gibi bir oranda küçük fetusu tespit eder. Ölçüm maternal BMI (body mass index), dolu mesane, parite, etnik köken gibi pek çok faktörden etkilenir. Tekniği iyileştirmek için aynı klinisyen tarafından üzeri işaretli olmayan bir mezura ile ölçüm önerilir.

2.3.2. USG

Sonografik muayenenin sayısı ve zamanlaması konusunda bir konsensus yoktur. Tarama muayenesi genel olarak 2 adet yapılacaksa 18-20. haftalarda fetal anomali taramasının ardından 32. ve 36. haftalarda USG önerilir. Eğer tek sonografik inceleme yapılacaksa 32 ve 36. gebelik haftaları arasında usg muayenesi önerilir.

Büyüme değerlendirilmesinin bireyselleştirilebilmesi için en az 3 ölçüm gerekir. Fetal büyümenin lineer seyrettiği 2. trimesterde multi biyometrik parametrenin kullanıldığı en az 2 ölçümle fetal standart belirlenmelidir. Böylece 3. trimesterde yapılacak ölçüm fetusun kendi büyüme persantil eğrisinin değerlendirmesini de içereceğinden daha kıymetli olacaktır. 2. Trimesterdeki ölçümlerden önce başlamış büyüme kısıtlaması toplum parametreleriyle kıyaslanmak zorunda olduğundan yine de gelişim geriliği tanısında eksiklik olabilir.

Genel olarak yaklaşım IUGR açısından yüksek risk taşıyan gebelerin 3 ayda bir USG ile muayenesini içermelidir. Maternal sebeple (maternal obezite, uterin fibroidler) fundus yüksekliği ölçümü doğru yapılamayacaksa USG ile tarama ön planda önerilir.

Tablo 1 IUGR Risk Faktörleri

Fetal genetik anomaliler	Maternal medikal ve obstetrik hastalık <ul style="list-style-type: none">● Preeklampsi● Ablasyo plasenta● Kronik böbrek hastalığı● Kronik hipertansiyon● Sistemik lupus, Antifosfolipid sendromu● Pregestasyonel diyabet● Kronik akciğer hastalığı● Siyanotik kalp hastalığı● Kronik anemi● Uterin malformasyonlar● Sigara, alkol● Önceki ölüdoğum öyküsü● Önceki IUGR öyküsü● Şiddetli ilk trimester kanaması● Gebelikte pelvik radyoterapi öyküsü
Fetal enfeksiyon	
Fetal yapısal anomaliler	
Multipl gestasyon	
Plasental mosaizm	
İskemik plasental hastalık	
Gross plasenta ve kord anomalileri	
Maternal genetik faktörler	
Teratojenler	
Yardımcı üreme teknikleriyle gebelik	
Gebelikte zayıf nutrisyonel durum	
Yüksek irtifada yaşam	
İki gebelik arası kısa interval	
Extrem maternal yaş	

2.4. Tanı

Tanı için en temel bulgu sonografik olarak alınan EFW ve AC ölçümünün 10 persantilin altında olmasıdır. Populasyon bazlı fetal gelişim standartları belirlenmesinde Hadlock formülü, INTERGROWTH-21st, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) yada World Health Organization(WHO) standartları kullanılabilir.

Persantil ne kadar düşükse konstitüsyonel olarak küçük fetus olma olasılığı o kadar düşüktür.

Vücut oranlarındaki diskordans asimetrik fetus tanısını destekler ve IUGR tanılarının yaklaşık%70-80 kadarını asimetrik IUGR oluşturur.

Maternal risk faktörünün olması, bireyselleştirilmiş persantil eğrisinde takip eden sonografik ölçümlerde kayıp olması ve amniyotik sıvı volümünde azalma tanıyı destekleyici bulgulardır.

Umblikal arter doppleri sensitivitesi düşük bir test olarak sınıflandırılır. 10 persantilin altında amniyotik volümü yeterli, maternal risk faktörü taşımayan 3 haftalık ara ile büyüme persantilinde kayıp olmayan fetusun normal umblikal arter

doppleri perinatal mortalitenin azlığını işaret eder. Fakat zaten risk faktörü taşıyan, amniyotik sıvısında azalma izlenen persantil eğrisinde kayıp olan fetus umbilikal arter (UA) dopplerinde bozulma da izleniyorsa fetus yüksek risk taşır.

Fetal gelişim geriliği denebilmesi için EFW ölçümü ile AC ölçümünün birbirlerine üstünlükleri yoktur (1)

2.5. IUGR SONOGRAFİK BULGULARI

2.5.1. EFW

Pediatristler bebekte büyüme kısıtlamasında birincil değişken olarak doğum ağırlığı kullandığından tanımlamaya en uygun yöntemdir. Yapılan 595 hastalı ve 1116 hastalı iki çalışmada 3 persantil ve altındaki EFW değerinin kesin olarak perinatal mortalite ile ilişkisi bulunmuştur (2) (3).

Dünya çapında standardizasyon çalışmaları mevcuttur;

- The Fetal Growth Longitudinal Study; 4000'den fazla İUGR riski olmayan, sağlıklı, iyi beslenmiş, gestasyonel yaşı doğrulanmış canlı doğum yapan gebe 5 haftada bir sonografik inceleme yapılarak 3, 50, 97 persantilleri belirlemiştir (4).
- WHO 10 ülkeden elde edilen verilerle biyometrik ölçümler için çizelge yayımlamıştır (5).

2.5.2. AC

Fetal büyüme tehlikeye girdiğinde karın yağ dokusunun azalması ve karaciğerdeki glikojenin tükenmesi nedeni ile karın çevresi beklenenden küçüktür. AC gestasyonel yaşa göre 5 persantilin altında olduğunda hipoksi ve asidemi biyokimyasal belirteçleri daha yaygındır (6).

3600 vakalık bir çalışmada 25 hafta üzerinde doğumdan önce tek seferlik yapılan AC ölçümüyle asimetric ölçüldüğünde ve terme yakın dönemde sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada AC için optimal zamanlama 34. hafta olarak belirtilmiştir (7).

2.5.3. Biometrik Oranlar

HC (head circumference)/AC ve FL(femur length)/AC biometrik oranların kullanımını asimetrik IUGR'da en sensitif yöntemdir.

- **HC/AC Oranı;** gebelik boyunca lineer olarak azalır. Gebelik yaşı ortalamasının 2 standart sapma üzerinde olması anomali olarak tanımlanır. Makrosefalisi olan fetusta oran yüksek çıkacağından IUGR sensitivitesi düşecektir. 47 vakalık prospektif bir çalışmada HC/AC oranı bakılarak IUGR fetuslar doğru olarak tespit edilmiştir (8).
- **FL/AC Oranı;** hem ağırlık hemde uzunlukla ilgili biometrik parametreleri kullanır. Gebeliğin ikinci yarısından sonra gebelik yaşından bağımsızdır. Simetrik IUGR tanımlamasında yetersizdir. 1900 vakalık bir çalışmada negatif prediktif değeri %96 olarak saptanmıştır (9).

2.5.4. Amniyotik Sıvı Volümü

Oligohidramnios IUGR sekellerinden biridir fetal böbreklerin yetersiz kanlanmasına bağlı oligüri sonucu olduğu düşünülür. Oligohidramniosun bulunduğu gebeliklerde perinatal mortalitede, konjenital anomalilerde ve IUGR riskinde ciddi artış izlenir (10).

Oligohidramniosu doğru olarak değerlendirmek zordur (boya dilüsyon çalışmaları). IUGR fetusların yaklaşık %15-80 'inde oligohidramnios yoktur. IUGR için duyarsız olmasına rağmen membran rüptürü, postterm gebelik ve konjenital anomali dışlandığında oligohidramniosta IUGR en yaygın etyolojidir (11) (12).

2.5.5. Doppler Velocimetry

Plasental damar yatağının anormalliğine bağlı gelişen IUGR olgularında maternal damarlar (uterin arter) ve fetal damarlarda (umblikal arter, middle serebral arter, ductus venozus) anormal doppler dalga paternleri izlenebilir.

- **Umblikal arter;** villöz damar sisteminin %30'u işlev yitirdiğinde diyastol sonu akım kaybına yol açan direnç artışı izlenir. İşlev kaybı

%60'ı geçtiğinde diyastolik akım tamamen kaybolur veya ters akım başlar bu durumda fetal prognoz ciddi kötüleşir.

- **Uterin arter;** normal gebeliklerde 26. haftadan sonra sistol/diyastol oranı(S/D) 2.7'nin altında olmalıdır. Diyastol sonu akım olmazsa ya da sistol sonunda çentiklenme izlenirse kötü fetal sonuçla ilişkilendirilebilir (13).
- **Fetal inen aort;** yüksek pulsativite indeksi (PI) IUGR' la ilişkilendirilir (14) (15).
- **Fetal middle serebral arter (MCA);** normal gelişen fetusta beyin düşük empedansa sahip bir alandır ki sürekli kan akımı sağlanabilsin. Zaten az izlenen direnç IUGR olgularında daha da azalmış izlenir. Buna bağlı artmış end-diyastolik akım ve azalmış S/D oranı izlenir
- **Cerebroplasental ratio (CPR);** MCA PI/ Umblikal arter PI formülü ile elde edilir. Düşük CPR beyin koruyucu etkiyi gösterir bu da kötü neonatal sonuç habercisidir.
- **Fetal venöz dopler;** geç dönemde bozulma gösterir.

2.6. Yönetim

IUGR olgularında hafif veya orta düzeyde fetal kronik hipoksi izlenebilir.

2.6.1. Hastaneye Yatış

Her IUGR tanısında yatış önerilmemesine karşın hasta bazlı değerlendirme yapılması ve kararın klinisyene bırakılması önerilir. Genel yaklaşım 350 gr altında EFW öngörülen ve umblikal arterinde diyastolik akım kaybı veya yokluğu olan hastalar yatış önerilir (16).

2.6.2. Umblikal Arter Doppler Takibi

IUGR tanısı konulduktan sonra umblikal arter doppleri haftalık ardışık iki ölçümde de normal ise muayene aralığı 2 haftaya çıkarılır.

5 persantil üzeri, maternal risk faktörü taşımayan, amniyotik mayisi yeterli olan fetuslarda ardışık ilk izlemler normale doppler takipleri 2 ila 4 hafta aralarla yapılabilir (17).

Umbilikal arterde akım azalması mevcutsa akımın terse dönmesinin takibi haftalık doppler incelemesi ile yapılır.

Umbilikal arterde diyastolik akım yokluğu veya terse dönmesi izlenirse doğum planlanabilir. Bu durumda doğum kararı günlük nonstres test (NST) ve biyofizik profil (BPP) normal olduğu sürece gebelik yaşına bağlıdır (18). Ductus venozus akımında bozulma (akımın olmaması veya tersine dönmesi ters a dalgası) olmadığı sürece BPP ve NST takibi normal gebeliği 32-34. gestasyonel haftalara kadar sürdürme kararı alınabilir (19) (20).

2.6.3. NST ve BPP Takibi

Hafif IUGR (EFW 5-10 persantil arası) olgularında amniyotik sıvı yeterli ve doppler akımları doğalsa rutin nst ve bpp takibine ihtiyaç yoktur.

Şiddetli IUGR'da ya da oligohidramnios, yavaşlayan büyüme hızı, preeklampsi, umbilikal arter PI artışı varlığında haftada 2 kez takip önerilir.

Umbilikal arterde akım yokluğu veya ters akım izlenen gebeliklerde günlük BPP ve 12 saatte bir NST takibi önerilir (21).

2.6.4. Antenatal Kortikosteroidler

Preterm doğum beklenmesi durumunda 34⁰ öncesinde bir kür steroid uygulanması önerilir.

34+0 üzerinde neonatal hipoglisemi nedeni ile steroid önerilmez

Çoklu serilerde hem endike hem de spontan erken doğum gerçekleştiğinden steroid uygulaması önerilir (22) (23) (24).

Üç çalışmada diyastol sonu akım izlenmeyen fetuslarda betametazon sonrası geçici bir akım izlenmiştir. Steroidlerin kardiyak katekolamin inotropik etkisini artırması olduğu düşünülmüştür (25) (26).

2.6.5. Maternal Müdahaleler

Sağlıklı kadınlarda herhangi bir müdahalenin fetal durumu düzelttiği gösterilmemiştir. Hipertansif gebede antihipertansif tedavi fetal büyümeyi iyileştirmezken, sigara içen annede sigara bırakılması yarar sağlayabilir.

2.6.6. Doğum Zamanlaması-ACOG Önerileri

- Komplikasyonsuz 3 ila 10 persantil arasında 38+0 ila 39+0 arası doğum önerilir.
- Komplikasyonsuz 3 persantil altında 37+0 daha geç tespit edildiyse tanı anında doğum planlanır.
- Umblikal arter akım kaybı varsa 37+0'dan geç tespit edildiyse tanı anında gebelik sonlandırılır.
- Umblikal arter end-diyastolik akım yokluğunda 33+0 ila 34+0 arasında doğum planlanır.
- Umblikal arterde reverse akım izlenmesi durumunda 30+0 ila 32+0 arasında doğum planlanır.
- Eş zamanlı komorbidite mevcutsa (oligohidramnios, preeklampsi, kronik hipertansiyon) 34+0 ila 37+0 arası doğum planlanır.

Doğum 40. gebelik haftasına kadar ertelenmemelidir. Termde IUGR şiddeti arttıkça fetal ölüm riski artar. 39 haftada fetal ölüm 3 persantil altında 10,000 gebelikte 32, 5 persantil altında 10,000 gebelikte 23, 10 persantil altında 10,000 gebelikte 13 ve 10 persantil üstünde 10,000 gebelikte 2'dir (27) (28).

2.6.7. Doğum Şekli

IUGR vajinal doğuma bir kontraendikasyon taşımaz fakat sürekli reverse akım izlenen umblikal arter doppleri olan fetusların planlı sezaryeni önerilir. Kronik hipoksiye maruz kalan fetusun doğumu tolere edemeyeceği düşünülebilir (29).

2.7. Sex Steroidlerinin Sentezi

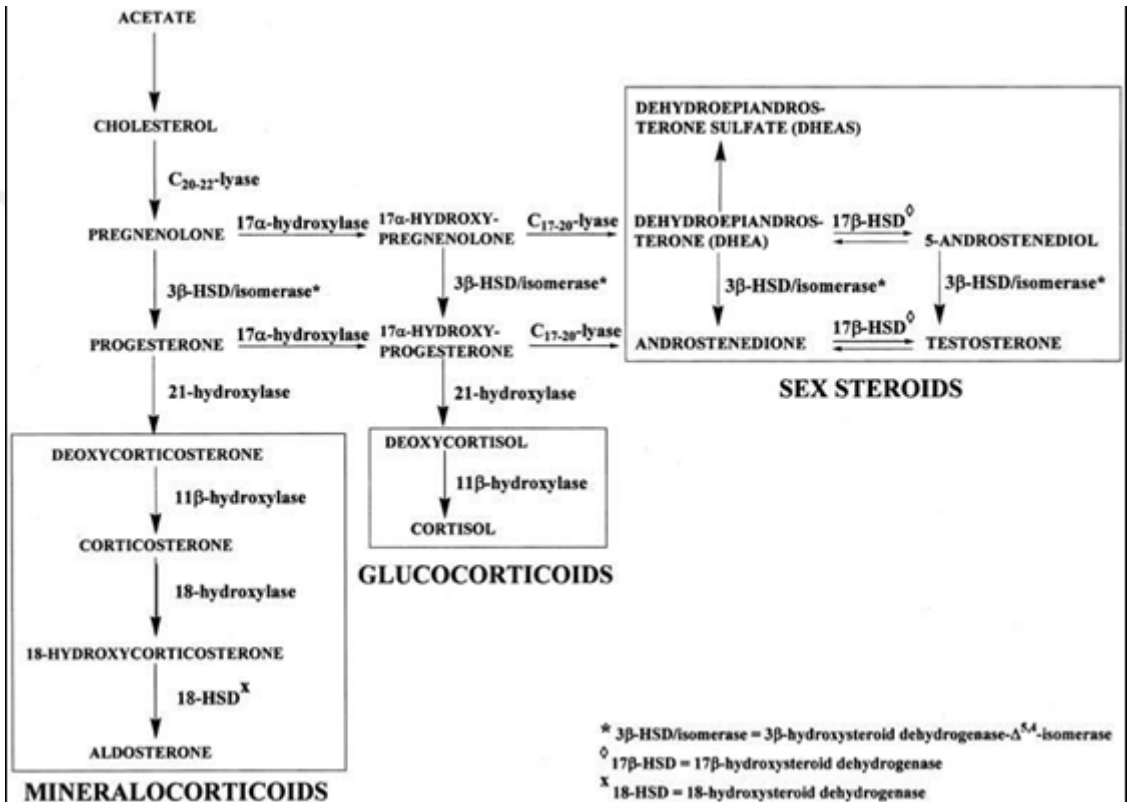
Sex steroidlerinin sentezi kolesterolü temele alan ortak bir yolakla gerçekleşir. Plasenta hariç tüm steroid sentezi yapan hücreler asetattan kolesterol sentezleyebilir. Steroidogenez sırasında kolesterol içerisindeki ya da herhangi bir steroid molekülünün karbon sayısı azaltılabilirken hiçbir zaman artmaz. Yapılan reaksiyonlar;

- Yan zincir bölünmesi (desmolaz reaksiyonu)
- Hidroksi gruplarının ketona ya da ketonların hidroksi gruba çevrilmesi

(dehidrojenaz reaksiyonları)

- Hidroksi grubunun eklenmesi (hidroksilasyon reaksiyonu)
- Çift bağların kurulması (hidrojen atılması)
- Çift bağları azaltmak için hidrojen eklenmesi (saturasyon)

Şekil 1 Steroid Biosentez Yolağı



Steroid sentezi için kolesterol lipoprotein (LDL)'lerden kltrin aracılı endositozla hücreye alınarak sentezlenir. Sentezde en fazla çalışan ve öne çıkan protein steroidojenik akut regülatuvar proteindir (StAR). Konjenital lipoid adrenal hiperplazi StAR geninde mutasyonla seyreden steroidogenezin bozulmasına neden olan bir hastalıktır. StAR kolesterolü pregnonolona dönüştürerek dış mitokondriyel zardan iç mitokondriyel zara taşır.

Pregnenolon oluşuktan sonra Δ⁵-3β-hidroksisiteroid veya Δ⁴-3-keton yolağıyla devam eder. 3β-hidroksisteroid enzimi 1. kromozomda bulunan iki farklı

gen tipi tarafından sentezlenir, tip 1 plasenta, meme ve diğer glandular olmayan dokularda tip 2 ise gonad ve adrenal glandlarda bulunur.

Adrenal bezde kortizol yollarında çok az 17,20-ligaz aktivitesi olmaktadır. Testiküler leyding ve overin teka hücrelerinde ise steroidojenik yollar DHEA (dehidroepiandrosteron) üzerinden yönlendirilen 17-hidroksilaz ve 17,20-ligaz enzim aktiviteleri vardır. Korpus luteumda primer yolak progesteron aracılıdır.

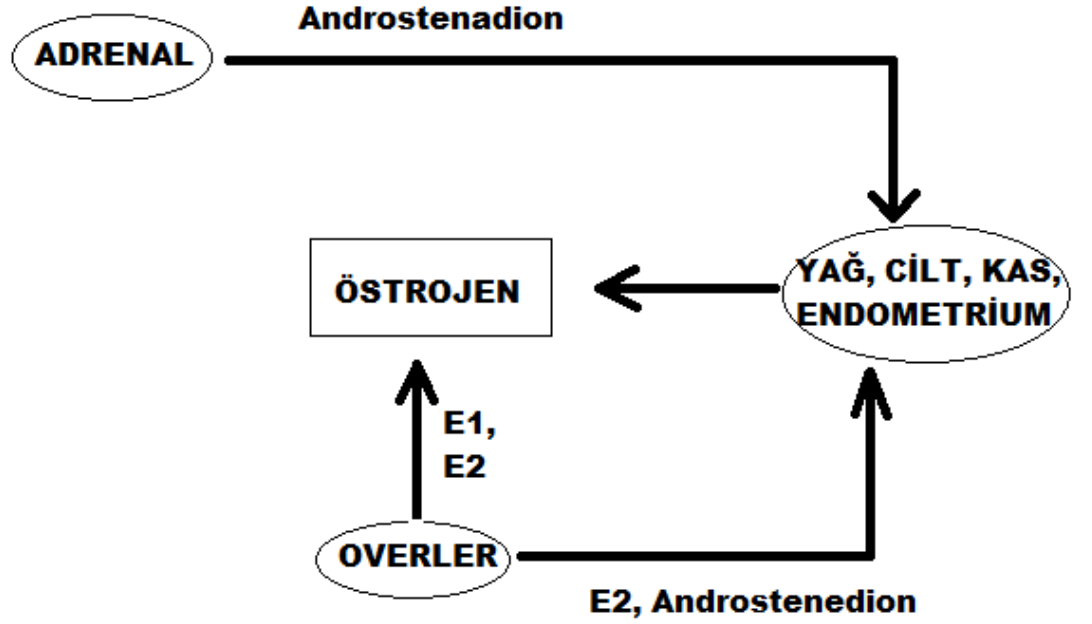
Aromatizasyon P450arom ile düzenlenir. CYP19A1 genin mutasyonlarına bağlı aromataz eksikliği bildirilmiştir. Bu durumda plasentanın fetal androjenleri östrojene çevirememesi nedeni ile etkilenen dişilerde doğumda, gebelik sürecinde maternal virilizasyon sıklıkla vardır. Sekiz farklı izoenzim tanımlanmıştır. Tip1 plasenta ve granüloza hücrelerinde aktif olup östronu östradiole çevirir. Tip 2 ve 4 birçok farklı dokuda bulunup testosteron ve östradiolü sırasıyla androstenedion ve östrona çevirir. Tip 3 ve 5 testiste androstenedionu testosterona indirir. Tip 6 sadece kemirgenlerde bulunur. Tip 7 ve 8 kısıtlı aktiviteye sahiptir. Bu nedenle 1, 3 ve 5 aktif östrojen ve androjen üretirken 2 ve 4 daha zayıf ürünler üretip bir çeşit inaktivasyon yapar. Bu fetusun maternal dolaşımdaki östradiol ya da testosteron etkisinden korunması gibi durumlarda önemlidir.

2.7.1. Östrojenler

Androjenler östrojenlerin öncülleridir. 17 β -hidroksisteroid dh aktivitesi androstenedionu normal overin ana bir ürünü olmayan testosterona çevirir. Bu direkt olarak C-19 pozisyonuna demetile edilerek overin ana östrojen ürünü olan östradiole aromatize edilir. Östradiol düzeyi ayrıca andrestenodiondan estrone dönüşüm ve östronun günlük olarak belirli miktarda salgılanması ile yükselir.

Normal gebe olmayan kadınlarda estradiol 100-300 μ g/gün sentezlenirken dolaşan miktar ve hücre içinde fonksiyon gösteren miktarı pg/gün düzeyindedir. Günlük androstenodion üretimi yaklaşık 3 mg/gündür, androstenadionun östrona periferel dönüşümü (yaklaşık %1) günlük östron üretiminin %20-30'una denk gelmektedir.

Şekil 2 Östrojen Kaynakları



2.7.2. Progesteron

Hamile olmayan kadınlarda steroidlerin progesterona periferik dönüşümü izlenmezken, progesteron üretimi adrenal ve overlerden sekresyonun toplamıdır. Preovulatuvar fazda progesteronun kan üretim hızı 1mg/gün altındadır. Luteal fazda ise üretim 20-30 mg/gün'e yükselir.

2.7.3. Androjenler

Overin ana androjen ürünleri teka hücrelerinden farklılaşan stromal hücrelerin sağladığı DHEA ve androstenediondur. Ovulasyon döneminde ise stromal dokunun midsikluskteki artışından dolayı dolaşan androstenedion ve testosteron düzeylerinde artışa neden olur.

Yaklaşık günlük DHEA ve androstenedion üretiminin yarısı adrenal bezden gelir. Androstenedion üretimin kalan yarısı overden, DHEA üretimi ise over ve periferik dokudan eşit miktardan kaynaklanır. Normal kadınlarda testosteron üretimi 0.2-0.3 mg/gün'dür, üretimin yarısı androstenedionun küçük bir kısmı ise DHEA'un periferik dönüşümü iken %25'i overde %25'i adrenal bezde sentezlenir.

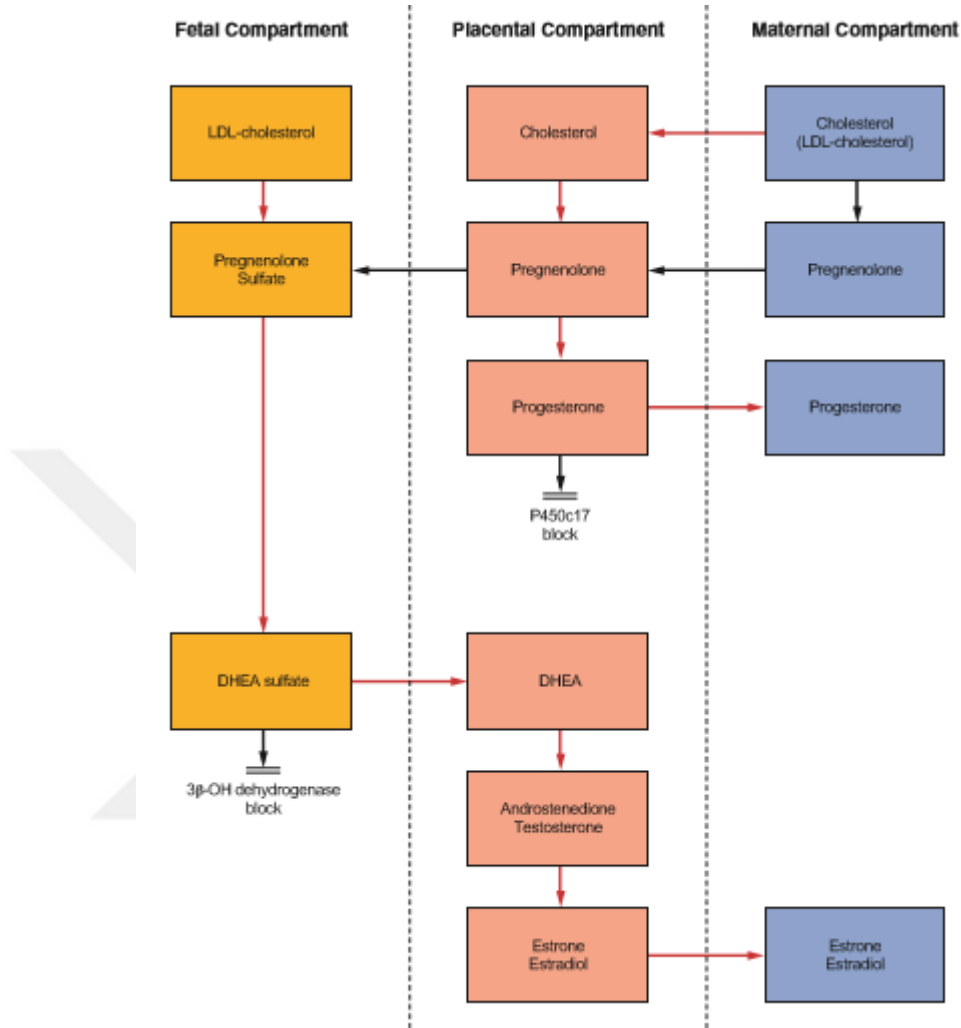
2.7.4. Sex Hormon Bağlayıcı Globulin

Dolaşımdaki temel sex steroidlerinin büyük bir bölümü karaciğerde üretilen bir protein taşıyıcı olan sex hormon bağlayıcı globülin (SHBG) bağlıdır. Ek olarak %30'luk kısmı albumine gevşek olarak bağlı iken düşü bir yüzde kortikosteroid-bağlayıcı globuline bağlanır ve yalnızca %1 serbest olarak dolaşımda bulunur. Hipertroidizm, gebelik ve östrojen alımı SHBG düzeyini arttırırken kortikoidler, androjenler, progestinler, büyüme hormonu, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü SHBG düzeylerini azaltır. SHBG'nin dolaşımdaki yüzeyle vucut ağırlığı ilr ters orantılıdır.



2.7.5. Gebelikte Sex Steroidlerinin Sentezi

Şekil 3 Plasental Sex Steroidlerinin Sentezi



Progesteron ovulasyondan sonra yaklaşık 35-47 günden itibaren maternal kandaki kolesterol kullanılarak sentezlenir.

Plasentada 17 alfa hidroksilaz ve 17,20- desmolaz aktivitesi olmadığından androjen sentezi yapılamaz dolayısı ile fetal östrojen sentezi için yaklaşık 20. Gebelik haftasına kadar maternal androjenler kullanılır. 20. Haftadan sonra fetal androjenler fetal östrojen kaynağını oluşturur. Plasenta fetal ve maternal kandan DHEA-S alarak testosteron ve androstenadion sentezini gerçekleştirir, bu androjenler plasental aromataz aracılığı ile östrojene dönüştürülür. 20. gebelik haftasından sonra maternal kandaki östrojenin temel kaynağı fetal androjenler haline gelir.

Fetal gonadal sex steroid üretimi en erken 8. haftada başlar (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışmamız Kasım 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde doğum yapmış hastalarda etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda gerçekleştirildi. Hasta seçimi yapıldıktan sonra alınan kan tetkiklerinin değerlendirilmesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma sürecinde hastaların demografik verileri ve uygulanan tetkik ve sonuçlara ait klinik bilgileri hastalar ile yapılan yüz yüze görüşmelerden, hastaların dosyalarından ve klinik veri tabanından elde edildi.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamızı Kasım 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-45 yaş arası IUGR/SGA tanısı almış 46 gebe ve kontrol grubu olarak sağlıklı fetal gelişimi olan 51 gebe olmak üzere toplamda 97 hasta oluşturmaktadır.

Çalışmaya intrauterin ölü doğum, çoğul gebelikler, daha önce konulmuş endokrin bozukluğu olan hastalar, fetal iskelet anomalisi olan hastalar ve preeklampsi tanılı hastalar dahil edilmemiştir.

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışma prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait Kasım 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 18-45 yaş arası IUGR/SGA tanısı almış 46 gebe ve kontrol grubu olarak sağlıklı fetal gelişimi olan 51 gebenin sonografik olarak biyometrik ölçümleri alınmış İNTERGROWTH-21st formülü ile persantil hesabı yapılmış uygun kriterlere sahip hastaların kan tetkikleri yapılmıştır ve bununla birlikte;

- Vücut kitle indeksi
- Hastanın yaşı
- Sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri
- Gravida parite sayısı
- Oligohidramniosun eşlik edip etmediği
- Fetal cinsiyet

parametreleri dahil edilmiştir

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza dahil etme kriterleri:

- Başvuruda fetal biyometrik ölçümleri alınarak İNTERGROWTH-21st (31)formülü ile persantilize edilen gestasyonel yaşa göre 10 persantil ve altında EFW veya AC değeri olan hastalar vaka grubuna dahil edilmiş olup
- Kontrol grubunda ise fetal biyometrik ölçümlerde EFW ve AC persantili 10 persantilin üzerinde olan gebeler kullanılmıştır.

Çalışmamızdan dışlanma kriterleri:

- Preeklampsi tanılı gebeler
- İntrauterin fetal ölüm
- Bilinen hormonal bozukluğu olan gebeler
- Fetal iskelet anomalisi olan gebeler

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmada kliniğimize başvuruda biyometrik ölçüm alınmış olup ölçümler İNTERGROWT-21st formülü ile persantilize edilerek fetal büyüme değerlendirilmiştir. Ölçümlerde 10 persantil ve altında olan hastalar ve kontrol grubu gebeler gerekli kan tetkikleri alınarak test edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen gebelerden doğum öncesi veya postpartum 24. saatleri içerisinde toplamda 16ml (4 adet SST II Advance jelli tüp) venöz kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinde total testosteron, estradiol, anrdostenadion, SHBG VE DHEAS seviyeleri bakıldı. Estradiol, total testosteron,

DHEAS ve SHBG serum düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemle c800 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 1000 işlemi ile serbest androjen indeks (SAI) hesaplandı.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

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.

3.7 ETİK KURUL İZİNİ

Çalışma için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 04.06.2021 tarih ve 2861 nolu kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmada Gebelik haftası, SHBG, Serbest androjen index, doğum kilosu, doğum kilosu persantili, HC (mm), HC persantil, BPD (mm), BPD persantil, AC (mm), AC persantil, FL (mm), FL persantil, oligohidramnios, sistolik kb bakımından anlamlı fark olduğu görülmüştür. Buna göre hastalarda gebelik haftası, SHBG, doğum kilosu, doğum kilosu persantili, HC(mm), HC persantil, BPD (mm), BPD persantil, AC (mm), AC persantil, FL (mm), FL persantil değerleri daha düşük iken, serbest androjen index, oligohidramnios oranı ve sistolik kb daha yüksektir.

Tablo 2 Genel Veriler

	Hasta		Kontrol		Total		p ¹
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
BMI	28,56±5,36	28,52±4,48	28,54±4,89	28,54±4,89	28,54±4,89	28,54±4,89	0,817
Gravida	3,24±1,93	3,12±1,55	3,18±1,73	3,18±1,73	3,18±1,73	3,18±1,73	1,000
Parite	1,51±1,42	1,68±1,08	1,6±1,25	1,6±1,25	1,6±1,25	1,6±1,25	0,280
Gebelik haftası	36,77±3,41	38,64±1,24	37,75±2,67	37,75±2,67	37,75±2,67	37,75±2,67	0,005
T testosteron	0,85±0,66	0,96±0,81	0,91±0,74	0,91±0,74	0,91±0,74	0,91±0,74	0,700
Estradiol	2654,48±5939,53	3899,95±7618,09	3317,83±6876,38	3317,83±6876,38	3317,83±6876,38	3317,83±6876,38	0,922
Dheas	117,97±90,71	121,34±69,91	119,77±79,86	119,77±79,86	119,77±79,86	119,77±79,86	0,362
Shbg	257±117,46	382±106,14	319±127,85	319±127,85	319±127,85	319±127,85	<0,001
Andros	3,61±2,47	3,62±2,08	3,62±2,26	3,62±2,26	3,62±2,26	3,62±2,26	0,629
Serbest androjen index	3,67±3,05	2,44±2,03	3,06±2,65	3,06±2,65	3,06±2,65	3,06±2,65	0,017
Fetal cinsiyet	Erkek	18 (40,00)	27 (54,00)	27 (54,00)	45 (47,37)	45 (47,37)	0,172 ²
	Kız	27 (60,00)	23 (46,00)	23 (46,00)	50 (52,63)	50 (52,63)	
Doğum kilosu	2190,44±624,32	3306±390,75	2777,58±758,68	2777,58±758,68	2777,58±758,68	2777,58±758,68	<0,001
Doğum kilosu persantili	5,18±2,34	52,28±26,40	29,97±30,41	29,97±30,41	29,97±30,41	29,97±30,41	<0,001
Hc(mm)	301,16±25,02	329,62±9,14	316,14±23,25	316,14±23,25	316,14±23,25	316,14±23,25	<0,001
Hc persantil	8,82±6,74	49,54±22,85	30,25±26,67	30,25±26,67	30,25±26,67	30,25±26,67	<0,001
BPD (mm)	82,69±7,02	91,52±2,82	87,34±6,85	87,34±6,85	87,34±6,85	87,34±6,85	<0,001
BPD persantil	4,36±4,19	30,04±19,21	17,87±19,15	17,87±19,15	17,87±19,15	17,87±19,15	<0,001
AC (mm)	285,38±32,46	345,34±15,93	316,94±39,13	316,94±39,13	316,94±39,13	316,94±39,13	<0,001
AC persantil	6,33±5,33	62,24±22,85	35,76±32,76	35,76±32,76	35,76±32,76	35,76±32,76	<0,001
FL (mm)	62,78±6,66	70,26±2,45	66,72±6,16	66,72±6,16	66,72±6,16	66,72±6,16	<0,001
FL persantil	13,96±15,08	48,8±24,87	32,29±27,11	32,29±27,11	32,29±27,11	32,29±27,11	<0,001
Oligohidramnios	Yok	29 (64,44)	50 (100,00)	50 (100,00)	79 (83,16)	79 (83,16)	<0,001²
	Var	16 (35,56)	0 (,00)	0 (,00)	16 (16,84)	16 (16,84)	
Sistolik kb	118,49±7,46	111,8±9,95	114,97±9,43	114,97±9,43	114,97±9,43	114,97±9,43	0,001
Diastolik kb	68,13±10,42	69,82±7,34	69,02±8,93	69,02±8,93	69,02±8,93	69,02±8,93	0,565
Maternal yaş	30,53±6,38	27,2±6,19	28,78±6,47	28,78±6,47	28,78±6,47	28,78±6,47	0,017

¹Mann Whitney U Testi ²Ki-Kare Testi (ort±s.s. yerine n, medyan yerine % verildi)

Totalde, Kontrol grubunda ve vaka grubunda ayrı olmak üzere, doğum kilosu persantili ve AC persantil ile total testosteron, estradiol, DHEAS, SHBG, androstenadion, serbest androjen index arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre kontrol grubunda anlamlı korelasyon bulunmazken, vaka grubunda doğum kilosu persantili ile SHBG arasında aynı yönlü, AC persantil ile T testosteron arasında ters yönlü korelasyon vardır.

Tablo 3 Vaka ve Kontrol Gruplarında AC Persantili ile Doğum Kilosu Persantilinin Labaratuar Parametreleri Karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		Total		
	Doğum kilosu persantili	AC persantil	Doğum kilosu persantili	AC persantil	Doğum kilosu persantili	AC persantil	
T testosteron	r	0,123	-0,298	0,065	0,064	0,069	-0,009
	p	0,427	0,050	0,660	0,662	0,514	0,930
Estradiol	r	0,028	-0,090	-0,040	0,097	0,006	0,020
	p	0,861	0,566	0,786	0,507	0,955	0,852
Dheas	r	0,025	-0,019	0,012	-0,065	0,103	0,059
	p	0,872	0,903	0,932	0,657	0,328	0,577
Shbg	r	0,324	-0,174	0,099	0,247	0,581	0,487
	p	0,034	0,265	0,526	0,110	<0,001	<0,001
Andros	r	0,036	-0,197	0,215	0,047	0,104	0,005
	p	0,824	0,216	0,166	0,763	0,345	0,963
Serbest androjen index	r	0,023	-0,083	0,059	-0,057	-0,207	-0,260
	p	0,885	0,598	0,708	0,718	0,056	0,016

Spearman Korelasyon Testi

5. TARTIŞMA

Fetal büyüme kısıtlılığı gelişmekte olan ülkelerde %20 oranında görülürken gelişmiş ülkelerde %10 oranında görülür. Büyüme geriliğinde etyoloji %40 oranında çözülememektedir. Altta yatan sebeplerin üçte birini genetik hastalıklar oluşturmaktadır. NICHD'nin 4438 vakalık çalışmasında 500-1500 gr arasında doğum kilosu olan bebeklerin %22'si gestasyonel yaşa göre küçük fetus olarak sınıflandırılırken 20,000 vakalık çok düşük doğum ağırlıklı fetus serisinde gebelik haftası 25 ile 30 arası sınırlandırıldığında büyüme geriliği gösteren fetus %9 oranında izlenmiştir (32). Bu veriler bizim çalışmamızla da örtüşmektedir. Çalışmamıza dahil edilen vaka grubunun doğum anındaki gebelik haftası kontrol grubuna göre daha küçük bulunmuştur.

Çalışmamızda vaka grubunda SHBG düzeyi ile doğum kilosu persantili arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon bulunmuştur. Fetal gelişme geriliği ayırıcı tanısında ultrasonografik tetkiklere ek kan tetkiklerinin kullanılmasını amaçlayan bu çalışmada SHBG anlamlı izlenmektedir. Yine SHBG fetal gelişim geriliği arasında bağlantı tespitini amaçlayan Londra merkezli yapılan 482 vakalık çalışmada bizim çalışmamızla da uyumlu olarak SHBG düzeyleri BMI ile güçlü korelasyon mevcutken preeklampsi tanılı kadınlarda anlamlı düşük izlenmiştir (33). Bir başka çalışma Şili merkezli bir seri elde edilmiş olup 11-14 gestasyonel haftalar ve 22-25 gestasyonel haftalarda olmak üzere 2 grup vaka oluşturulmuş; 11-14 haftada 55 vaka tetkik edilmiş tetkik edilenlerde 9 preeklampsi 10 IUGR gelişmiş olup , 22-25 haftada 54 vaka tetkik edilmiş tetkik edilenlerde 8 preeklampsi 15 IUGR gelişmiş olup SHBG ilişkisi izlenmemiştir (34). Bu çalışmanın korelasyon izlememesinin nedeni olarak simetrik IUGR olgularının ilk trimesterde gelişme sıklığının fazla olması ve altta yatan sebebin genetik olarak temellendirilmesi olduğunu düşünmekteyiz. Genel bilgilerde bahsettiğimiz üzere 34. Gebelik haftası asimetric gelişme geriliğinin tespitinde USG zamanlaması için önerilen hafta olup altta yatan sebep tespit edilemeyen gelişme geriliklerinde kuvvetle önerilmektedir.

Vaka grubumuzda AC persantili ve total testosteron arasında ters yönlü korelasyon tespit ettik. Mevcut veriler Texas üniversitesinde yapılan rat deneyinde

testosteron enjekte edilen ratların plasenta ve fetal ağırlıklarının düşük ölçülürken tomografik yapılan plasental arter ağı değerlendirilmesinde direnç artışı tespit edilmiştir (35).

Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında total testosteron düzeyini SHBG düzeyine oranlayarak hesaplanan serbest androjen index vaka grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Serbest androjen index artışı total testosteron artışı, SHBG azalışı ve ya total testosteron artışının SGBH artışına göre fazla olması ile açıklanabilir. Serbest androjen indeks hesaplanmasında kullanılan her iki parametrenin de kendi başına fetal gelişme kısıtlanmasında tek başına rolü olduğunu düşünmekteyiz. Maternal serumda testosteron başta olmak üzere androjenlerin artışının fetal ağırlıkla ters orantılı olduğunu gösteren çalışmalarla korele olarak aynı hipotezi savunmaktayız. SHBG düzeyini genel geçer olarak BMI ile ters orantılı olarak seyretse de çalışmamızda bu korelasyon yalnızca vaka grubu verileri ile örtüşmektedir. Vaka grubunda doğum kilosu persantili ile orantılı olarak SHBG düzeyinde azalma izlemekteyiz. Bu veriler ışığında serbest anrojen indeks iki parametreyide beraber değerlendirdiği için tarafımızca güvenilirliğinin arttığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda IUGR ve estradiol, DHEAS, androstenadion arası korelasyon tespit edilmemiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda IUGR için temel tanı kriteri 10 persantil ve altı doğum kilosu kullanılmış olup bir diğer en sık tarama yöntemi olan AC ölçümü ve persantil değerlendirmesi parametreler arasına dahil edilmiştir. Ultrasonografik ölçümlerin yanıltıcı olabileceği klinisyen bağımlı tanı kriteri olması nedeni ile tanı konusunda USG'nin yetersiz olduğu düşünülen durumlarda maternal serumda tetkik edilen ön görücü markerların belirlenmesini hedefleyerek çalışmamızı tamamladık.

- Doğum kilosu persantili ve SHBG arasında aynı yönlü korelasyon tespit etmiş bulunmaktayız. Tanı koydurucu olarak yetersiz olduğunu düşünsek dahi klinisyen tarafından uygun görülürse IUGR destekleyicisi olarak SHBG düzeylerinin düşük olması düşünülebilir. Bir cut-off değer belirlenmemiş olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- AC persantili ile total testosteron arasında ters yönlü korelasyon tespit eden çalışmamız IUGR tanı aracı olarak AC persantil kullanılıyorsa klinisyenin ihtiyaç duyduğu durumlarda tanıyı destekleyici olarak kullanılabilen bir biyokimyasal marker olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız cut-off değer belirlememle beraber bu değer belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Her iki hipotezimizi destekleyen yayınlara kaynakça bölümünde yer verilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. *Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227.* **Galan H., Grobman W.** . : American College of Obstetricians and Gynecologists Committee, 2021, Cilt 137(2):e16-e28.
2. *Ultrasonic diagnosis of altered fetal growth by use of a normal ultrasonic fetal weight curve.* **Ott W.J., Doyle S.** 1984, *Obstet Gynecol*, s. 63(2):201.
3. *Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study.* **al., Unterscheider J. et.** . : *Am J Obstet Gynecol*, 2013, Cilt 208(4):290.e1.
4. *International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project.* **VillarJ., et al.** s.l. : *Lancet*, 2014, Cilt 384(9946):857.
5. *The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight.* **Kiserud T., et all.** s.l. : *PLoS Med.*, 2017, Cilt 14(1):e1002220.
6. *Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation:relationship with fetal blood gases.* **Hecher K., Snijders R., Campbell S., Nicolaides K.** s.l. : *Am J Obstet Gynecol.*, 1995, Cilt 173(1):10. .
7. *Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation.* **Warsof S.L., Cooper D.J., Little D., Campbell S.** s.l. : *Obstet Gynecol.*, 1986, Cilt 67(1):33.
8. *Prediction of intrauterine growth retardation via ultrasonically measured head/abdominal circumference rations.* **Crane J.P., Kopta M.M.** s.l. : *Obstet Gynecol.*, 1979, Cilt 54(5):597.

9. *Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in the diagnosis of intrauterine growth retardation.* **Shalev E., Romano S., Weiner E., Ben-Ami M.** s.l. : Isr Med Sci, 1991, Cilt 27(3):131.
10. *Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume.I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome.* **Chamberlain P.F., et all.** s.l. : Am J Obstet Gynecol., 1984, Cilt 150(3):245. .
11. *Sonographic amniotic fluid measurement and fetal growth retardation:a reappraisal.* **Patterson R.M., Prihoda T.J., Pouliot M.R.** s.l. : Am J Obstet Gynecol., 1987, Cilt 157(6):1406.
12. *Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth.* **Divon M.Y., Chamberlain P.F., Sipos L., Manning F.A., Platt L.D.** s.l. : Am J Obstet Gynecol. , 1986, Cilt 155(6):1197. .
13. *Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound.* **Schulman H., Fleischer A., Farmakides G., Bracero L., Rochelson B., Grunfeld L.** s.l. : Am J Obstet Gynecol. , 1986, Cilt 155(5):1031.
14. *Relation of fetal hypoxia in growth retardation to mean blood velocity in the fetal aorta.* **Soothill P.W., Nicolaidis K.H., Bilardo C.M., Campbell S.** s.l. : Lancet, 1986, Cilt 2(8516):1118. .
15. *Blood velocity waveforms of the fetal aorta in normal and hypertensive pregnancies.* **Jouppila P., Kirkinen P.** s.l. : Obstet Gynecol., 1986, Cilt 67(6):856. .
16. *Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth.* **Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J.** s.l. : Cochrane Database Syst Rev, 2000.
17. *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012).* **Martins J.G., Abuhamad A.** s.l. : Am J Obstet Gynecol, 2020, Cilt 223(4):B2.
18. *Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction.* **Berkley E., Chauhan S.P., Abuhamad A.** s.l. : Am J Obstet Gynecol., 2012.

19. *Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction.* **A.A., Baschat.** s.l. : Ultrasound Obstet Gynecol., 2004, Cilt 23(2):111.

20. *Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction.* **Bilardo C.M., et all.** s.l. : Ultrasound Obstet Gynecol., 2004, Cilt 23(2):119.

21. *Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000g.* **Kaur S., Picconi J.L., Chadha R., Kruger M., Mari G.** s.l. : Am J Obstet Gynecol., 2008, Cilt 199(3):264.e1. .

22. *Prematurity and fetal growth restriction.* **J.O., Gardosi.** s.l. : Early Hum Dev. , 2005, Cilt 81(1):43. .

23. *Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm.* **Bukowski R., Gahn D., Denning J., Saade G.** s.l. : Am J Obstet Gynecol., 2001, Cilt 185(2):463. .

24. *Fetuses subsequently born premature are smaller than gestational age-matched fetuses not born premature.* **Doubilet P.M., Benson C.B., Wilkins-Haug L., Ringer S.** s.l. : J Ultrasound Med., 2003, Cilt 22(4):359. .

25. *Predicting perinatal outcome through changes in umbilical artery Doppler studies after antenatal corticosteroids in the growth-restricted fetus.* **Robertson M.C., et all.** s.l. : Obstet Gynecol., 2009, Cilt 113(3):636. .

26. *Fetal hemodynamic changes following maternal betamethasone administration in pregnancies with fetal growth restriction and absent end-diastolic flow in the umbilical artery.* **Nozaki A.M., Francisco R.P., Fonseca E.S., Miyadahira S., Zugaib M.** s.l. : Acta Obstet Gynecol Scand., 2009, Cilt 88(3):350.

27. *The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus.* **Pilliod R.A., Cheng Y.W., Snowden J.M., Doss A.E., Caughey A.B.** s.l. : Am J Obstet Gynecol., 2012, Cilt 207(4):318.e1.

28. *Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831.* **American College of Obstetricians and**

Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. s.l. : Obstet Gynecol., 2021, Cilt 138(1):e35.

29. *Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials.* **Bernardes T.P., et al.** s.l. : BJOG, 2016, Cilt 123(9):1501. .

30. **Taylor H.S., Pal L., Seli E.** *Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* s.l. : Lippincott Williams & Wilkins.

31. [Çevrimiçi] [Alıntı Tarihi: 31 temmuz 2021.]
<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/fetal/en/ManualEntry/Compute>.

32. *Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network.* **Lemons J.A., et al.** s.l. : Pediatrics, 2001, Cilt 107(1):E1.

33. *Second-trimester sex hormone-binding globulin and subsequent development of pre-eclampsia.* **Papageorghiou A.T., Bindra R., Spencer K., Nicolaides K.H.** s.l. : J Matern Fetal Neonatal Med, 2004, Cilt 16(3):158-62.

34. *Sex-hormone binding globulin (SHBG) levels during pregnancy as predictors for pre-eclampsia and fetal growth restriction.* **Valdés R.E., Lattes A.K., Muñoz S.H., Cumsille M.A.** s.l. : Rev Med Chil, 2012, Cilt 140(5):589-94. .

35. *Elevated Testosterone Reduces Uterine Blood Flow, Spiral Artery Elongation, and Placental Oxygenation in Pregnant Rats.* **Gopalakrishnan K., et al.** s.l. : Hypertension, 2016, Cilt 67(3):630-9.

36. *Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome.* **Akolekar R., et al.** s.l. : Obstet Gynecol, 2019, Cilt 221(1):65.e1.

37. *Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data.* **Vollgraaf Heidweiller-Schreurs C.A., et al.** s.l. : BJOG, 2020, Cilt 2021;128(2):226.