



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI OLAN GEBELERDE KAN
BOR DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI**

DR. ZEKERİYA BALIK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. DENİZ CEMGİL ARIKAN

KAHRAMANMARAŞ / 2019



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI OLAN GEBELERDE KAN
BOR DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zekeriya BALIK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN

KAHRAMANMARAŞ / 2019

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Tez Onay Formu)

Arş. Gör. Dr.Zekeriya BALIK tarafından hazırlanan“Fetal Gelişim Kısıtlılığı olan gebelerde Kan Bor Düzeyi Araştırılması” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN
Dekan

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 12.09/2019... tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı		Anabilim Dalı	İmza:
Başkan	Prof. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Süleyman Murat BAKACAK	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç.Dr. Mete Gürol UĞUR	(G.Antep Üniversitesi Tıp Fakültesi)	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 13.09/2019



Dekan Dr. Mehmet BEKEREÇHTÜ
Dekan K.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof.Dr. Kadir GÜZİN'e, Prof. Dr. Hakan KIRAN'a, Prof. Dr. Neşe YÜCEL'e, Doç. Dr. S. Murat BAKACAK'a, Doç. Dr. Bülent KÖSTÜ'ye, Doç. Dr. Alev ÖZER'e, Dr. Öğr. Üyesi Uğurkan ERKAYIRAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah TOK'a, Dr. Öğr. Üyesi Selim KARAKÜÇÜK'e teşekkür ederim.

Yine bu çalışmam sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN'a ve Dr.Öğr.Üyesi Tuğba ARIKAN'a teşekkür ederim.

Eğitim sürecime katkı sağlayan kıdemlilerim Opr. Dr. Mehtap GİZİR, Opr. Dr. Hilal SAKALLI, Opr. Dr. Erkan MAVİGÖK, Opr. Dr. Ferhat ASLAN ve Opr. Dr. Güven ARSLAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde birlikte çalışma imkanı bulduğum ve bana destek olan çok sevdiğim asistan arkadaşlarım Dr. İnci HANSU, Dr. Şakir AYDOĞDU, Dr. Nigar KURŞUN, Dr. Aytekin UZKAR, Dr. Jan DOĞAN, Dr. Kevser TOPRAK ARKAN, Dr. Ömer Faruk KANDİLCİK, Dr. Merva TEKELEK SUSAÇAN, Dr. Tuna AYAS, Dr. Aynur MALİKOVA, Dr. Ahmet ÇELEBİ, Dr. Rümeyza KARA, Dr. Ruveyda GÖK, Dr. Tuğba ÇİFTÇİOĞLU, Dr. Şevval SEVENOL, Dr. Esra AYDOĞDU, Dr. Ayshan MAMMADOVA, Dr. Bahtiyar KARACA ve Dr. Mehmet ERGÜN'e teşekkür ederim.

Kadın doğum ekibinde yer alan ebe, hemşire ve Mehmet ÇEVLİK'in gıyabında tüm personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan aileme sonsuz teşekkürler...

Dr. Zekeriya BALIK

FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI OLAN GEBELERDE KAN BOR DÜZEYİ ARAŞTIRILMASI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Zekeriya BALIK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Eylül 2019

ÖZET

Amaç: İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) maternal, fetal, plasental ve çevresel pek çok nedene bağlı ortaya çıkabilmektedir. Son dönemlerde, lityum, çinko ve bor gibi çeşitli metaloitlere maruziyet ve İUGG arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Ancak maternal serum bor düzeyleri ile ilgili oldukça çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada maternal bor düzeyleri ile İUGG arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışma, Şubat 2019 tarihinden sonra KSÜ Tıp Fakültesi (KSÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri polikliniğine başvuran 18-50 yaş arası, tekil gebeliği bulunan ardışık 100 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Fetal gelişim kısıtlılığı tanısı, tahmini ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan fetüs varlığı olarak kabul edildi. Çalışma sürecinde İUGG tespit edilen hastalar; çalışma grubu (Grup 1, n=50) olarak kabul edilirken, aynı süre içerisinde gebelik polikliniğine başvuran, tekil gebeliği olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan gebelik komplikasyonları veya fetal distress bulguları olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden normotansif gebe kadınlar ise kontrol grubu (n=50) olarak seçildi. Hastalar anne yaşı (yıl), vücut kitle indeksi (kg/m^2), fetal değerlendirme esnasındaki tahmini fetal ağırlık (EFW), persentil değerleri tespit edilerek kayıt altına alındı. Gönüllülerden alınan kan örnekleri 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde -80 C° de saklandı ve maternal serum bor konsantrasyonları ICP-OES (Perkin Elmer Optima 2100 DV) cihazı kullanılarak ölçüldü. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 22.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası (hasta-kontrol) verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U ve ANOVA testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için P değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması İntra Uterin Gelişme Geriliği (İUGG) grubunda 29.46 ± 3.38 / yıl ve kontrol grubundaki sağlıklı gebelerde 29.39 ± 5.79 / yıl saptanmıştır. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, anne yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, Vücut Kitle İndeksi ve doğum şekli açısından benzer olup, gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (tüm $p > 0.05$). Çalışmamızda tahmini fetal ağırlıkların (EFW) karşılaştırılmasında İUGG grubunda sonuçlar anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları maternal serum bor düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, İUGG grubunda yer alan hastalarda maternal serumda ölçülen bor değerleri, kontrol grubunda ölçülen bor değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit edildi ($p < 0.001$).

Sonuçlar: Çalışmamızda, maternal serum bor düzeyinin İUGG tanısı almış olan gebelerde maternal serumda artmış olduğu saptandı. Bilindiği gibi bor gıdalar ve şişelenmiş içme suları da dahil dünyadaki diğer pek çok alanda, yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda borun anne sütünden de alınabildiği ve bebeklerde de gelişme geriliğine katkısını sürdürdüğü görülmüştür. Bu durum halk sağlığı açısından önemli sonuçlar doğurabilir. Ancak halen bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Maternal bor, intra-uterin gelişme geriliği, gebelik.

Sayfa No: 58

Danışman: Prof. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN

INVESTIGATION OF BLOOD BORON LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RESTRICTION

(Specialization Thesis)

Dr. Zekeriya BALIK

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL

September 2019

ABSTRACT

Objective: Intrauterine growth restriction (IUGR) may present with many maternal, fetal, placental and environmental reasons. Recently, associations between exposure to various metalloids such as lithium, zinc and boron and IUGR have been investigated in several studies. However, there are highly contradictory results about maternal serum boron levels. The objective of this study was to evaluate the association between maternal boron levels and IUGR.

Methods: This study was conducted with 100 consecutive patients aged between 18-50 years with single pregnancy, who presented to the obstetrics outpatient clinic of the KSU Medical Faculty (KSUMF), Department of Obstetrics and Gynecology after February 2019. The diagnosis of fetal growth restriction was defined as the presence of a fetus with an estimated weight under 10th percentile according to gestational age. During the study period, patients with IUGR detected were assigned to the study group (Group 1, n=50), while normotensive pregnant women who presented to the obstetrics outpatient clinic during the same period, met the inclusion criteria, had no pregnancy complications or fetal distress symptoms, and accepted participation were selected as the control group (Group 2, n=50). Patients' maternal age (years), body mass index (Kg/m^2), estimated fetal weight during fetal evaluation (EFW), and percentile values were determined and recorded. Blood samples collected from the volunteers were centrifuged at 3500 rpm for 10 minutes, and stored in eppendorf tubes at -80°C until the analysis. Maternal serum boron concentrations were measured using ICP-OES (Perkin Elmer Optima 2100 DV) device. Statistical analysis of the obtained data was performed using SPSS 22.0 for Windows package statistical software. Data were compared between the groups (patient-control) using Mann-Whitney U and ANOVA tests. $p < 0.05$ values were considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients included in the study was found as 29.46 ± 3.38 years in intrauterine growth restriction (IUGR) group, and 29.39 ± 5.79 years in the healthy pregnant women in the control group. When the groups were compared in terms of the demographic characteristics; maternal age, gravida, parity, gestational week, body mass index and method of delivery were similar between the groups with no statistically significant difference (for all $p > 0.05$). The estimated fetal weight (EFW) was significantly lower in IUGR group. When study and control groups were compared in terms of maternal serum boron levels; boron values measured in maternal serum were statistically significantly higher in IUGR group compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusion: In our study, boron levels were increased in maternal serum of pregnant women diagnosed with IUGR. As is known, boron may present at high concentrations in many areas worldwide including food and bottled drinking water. In addition, studies have shown that boron can be intaken from breast milk and contribute to growth retardation in infants. This may pose significant implications for public health. However, further more comprehensive studies are still needed on this issue.

Keywords: maternal boron, intrauterine growth restriction, pregnancy

Page Number: 58

Advisor : Prof. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Normal fetal büyüme.....	3
2.1.3. Anormal fetal büyüme.....	3
2.1.4. Simetrik ve asimetrik İntrauterin gelişme geriliği.....	4
2.2 İntrauterin Gelişme Geriliği Nedenleri.....	5
2.2.1. Maternal nedenler.....	5
2.2.1.1. Gebeliğin hipertansif hastalıkları.....	6
2.2.1.2. Çoğul gebelikler.....	6
2.2.1.3. Kronik maternal hastalıklar.....	6
2.2.1.4. Maternal malnutrisyon.....	7
2.2.1.5. Genetik etkenler.....	7
2.2.1.6. Madde kullanımı.....	8
2.2.1.7. İlaç kullanımı.....	9
2.2.1.8. Enfeksiyonlar.....	9
2.2.2. Fetal nedenler.....	10
2.2.2.1. Kromozomal anormaliler.....	10
2.2.2.2. Genetik sendromlar.....	11
2.2.2.3. Konjenital enfeksiyonlar.....	11
2.2.3. Plasental nedenler.....	12
2.2.3.1. Düşük plasental ağırlık.....	12
2.2.3.2. Plasental anomaliler.....	13
2.2.3.3. Plasentanın fonksiyonel ve anatomik bozuklukları.....	14

2.3. İnter Uterin Gelişme Geriliği'nin Belirlenmesi	15
2.3.1. İnteruterin gelişme geriliği tanısını destekleyen bulgular.....	17
2.3.2. Persentil.....	17
2.4. İUGG'nin Önemi.....	18
2.5. Bor	19
2.5.1. Bor'un ülkemizdeki dağılımı	20
2.5.2. Bor'un metabolizması, fizyolojik önemi ve toksisitesi	20
2.5.3. Bor'un sağlıkta kullanımı ve biyolojik önemi	21
2.5.4. Gebelik ve bor	21
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1. Çalışma Dizaynı ve Gruplar.....	22
3.2. Kan örneklerinin çalışılması	23
3.3. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ.....	38
7. KAYNAKLAR	39
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	50
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	51
10. EKLER DİZİNİ.....	52
11. EKLER.....	53
12. ÖZGEÇMİŞ	58

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Karın Çevresi
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
AGA	: Fetal ağırlığı normal olan gebelikler
As	: Arsenik
BPD	: Biparyetal Çap
Ca	: Kalsiyum
Cd	: Kadmiyum
CMV	: Sitomegalovirüs
CRL	: Baş-Popo Uzunluğu
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FL	: Femur Uzunluğu
HC	: Baş Kafa Çevresi
Hg	: Cıva
İUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
LBW	: Düşük Doğum Ağırlığı
MCA	: Orta Serebral Arter
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NIDDM	: İnsulin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
P	: Fosfor
RDS	: Respiratuar Distress Sendromu
SAT	: Son Adet Tarihi
SD	: Standart Deviasyon
SGA	: Gebelik Haftasına Göre Küçük
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TORCH	: Toksoplazma, Rubella, Herpes virüs
USG	: Ultrasonografi
VKI	: Vücut kitle indeksi
Zn	: Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaşa göre 10. persantilin altında olması olarak tanımlanan intrauterin gelişme geriliği (İUGG) (1,2); intrauterin hayatta fetal, plasental ve eksternal faktörlerin genetik büyüme potansiyeli üzerine yapmış olduğu negatif etki sonucu meydana gelmektedir (1-3).

Yapılan çalışmalarda İUGG bulunan infantlarda normal fetüslerle karşılaştırıldığında mortalite ihtimalinin 10-20 kat artmasının yanı sıra çeşitli sekellerinde ortaya çıkabileceği de bildirilmiştir (4). Doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan infantlarda intrauterin ölümlerin ortaya çıktığı 3. persantilin altında ise oranın %50'lere çıktığı bildirilmiştir (5,6).

Tüm gebeliklerin %5-10'unu etkileyen İUGG, etiyojisi açısından değerlendirildiğinde anne yaşı, ırk, cinsiyet, sosyokültürel düzey, parite adölesan veya çok yaşlı anne yaşı gibi etkenlerle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

İUGG'li fetüslerde yeni doğan döneminde asfiksi, mekonyum aspirasyonu, respiratuar distress sendromu, masif pulmoner hemoraji, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi, polistemi, hipervizkozite, sepsis, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, koagülasyon anormallikleri görülebilirken ilerleyen yaşlarda koroner arter hastalığı, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemi, psikiyatrik hastalıklar, hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı, riskinin arttığı bildirilmiştir (3,7).

İUGG bulunan hastaların tanısının erken konulup uygun ve zamanında müdahale edilmesi, fetal hasar sonucu gelişebilecek mortalite ve morbiditenin engellenmesi açısından kritik noktaların başında gelmektedir (2, 8, 9). Bu tip hastalarda klinisyenin hedefi intrauterin hayatta da minimum riskle birlikte doğum esnasında maksimum gestasyonel yaşa ulaşmak olmalıdır (2). Tüm bu durumların dışında çeşitli eser elementlerin ya da ağır metallerin az ya da aşırı alınmasına bağlı olarak da İUGG ve fetal anomaliler ortaya çıkabilmektedir (10).

İnsan vücudunda sentezlenemeyen ve besinlerle dışarıdan takviye edilmesi gereken bor, 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından iz element, 1996 yılında ise esansiyel element olarak kabul edilmiştir. Periyodik tabloda IIIA grubunda ilk sırada bulunur ve B sembolü ile gösterilir. Doğada 230 çeşit bor minerali

bulunmasına rağmen besinlerde sıklıkla borik asit ve borat formlarında bulunmaktadır (11). ABD Farmakopesi-Uluslararası Kodeksi ve İngiliz Farmakopesi tarafından borik asit ve sodyum boratlar tıbbi açıdan önemli bileşikler olarak adlandırılmıştır (12). Genellikle yeşil yapraklı sebze ve meyveler, fındık ceviz gibi sert kabuklu yemişler, baklagiller, avokado ve mantarlar bol miktarda bor içermekte ve bor vücuda bu besinler vasıtasıyla alınmaktadır. Diyetle alınan bor miktarı coğrafik koşullar, mevsimsel özellikler, sosyoekonomik durum ve diyetset özellikler gibi çeşitli faktörlere bağılı olarak değişkenlik göstermektedir (14). DSÖ tarafından günlük 1-13 mg bor alınması önerilmesine rağmen besin ve su ile ortalama bor alımı 1-7 mg olduğu bildirilmiştir (15). Genellikle bitkisel kökenli besinler vasıtasıyla alınmakta olan bor, vücutta depolanmadan %90-95 'i idrar yolu ile atılmakta az bir kısmı ise kemik, tırnak, saç, diş, kıl, karaciğer ve dalak gibi organlarda birikmektedir (16). Düşük konsantrasyonlarda fizyolojik etkilere sahip olmasına rağmen yüksek konsantrasyonlarda yetişkinlerde baş ağrısı, kusma, karın ağrısı, ishal ve depresyona neden olurken çocuklarda ise konvülsiyon, koma ve kanama gibi toksik etki gösterebilmektedir (12,17). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda erkek üreme sisteminde, özellikle sperm sayısında azalmaya yol açacak negatif etkileri olduğu (18) ve gelişimsel bozukluğa (fetal iskelet malformasyonlarına ve gelişim kısıtlılığı) yol açtığı (19) bildirilmiştir. Bor plasentadan geçebilmekte (20) bu nedenle de fetüs üzerine toksik etkiler gösterebilmektedir (21).

Maternal serum bor düzeyinin fetal gelişim üzerine etkilerine yönelik olarak yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Gebe fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bor eksikliğinin erken embriyonik gen ekspresyonunda azalmaya neden olduğu ve dolayısıyla fetal gelişim için önemli olduğu bildirilmiştir (22). Bir diğer çalışmada ise prenatal (3.trimester) ve postnatal (0-6 ay) dönemde çevresel bor maruziyetinin infant üzerine etkileri araştırılmış ve 0-6 ay arası bebeklerin idrar boz düzeyi yüksekliği ile bebek vücut ağırlığı arasında ters ilişki bulunmuştur. Üçüncü trimester bor maruziyeti ile fetal ölçümler arasında anlamlı ilişki bulunamamış ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (23). Fetal gelişim kısıtlılığı olan gebelerde yapılmış bir çalışma henüz yoktur.

Çalışmamızın amacı; intrauterin gelişme geriliği olan ve olmayan gebeliklerde bor seviyelerininin incelenmesi ve İUGG ve bor arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Geriliği

2.1.1. Tanım

İUGG'nin tanımında en sık kullanılan tanımlama ACOG tarafından yapılan “tahmini fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olması” şeklinde olmasına rağmen doğumda fetal ağırlığın 2,5 kilogramın altında olması, 3-5-15. persentilin altında olması veya fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması gibi pek çok tanımlama da kullanılmaktadır (1, 2).

2.1.2. Normal fetal büyüme

İntrauterin hayatta fetüsün gelişimi birbirini takip eden üç ana evreden oluşmaktadır birinci evre gebeliğin ilk 16 haftasını içeren *hücrel hiperplazi evresidir*. İkinci evre gebeliğin 16-32. haftalarını içeren hücrel *hiperplazi-hipertrofi* evresi olup bu dönemde hücre sayısı ve boyutunda artış olmaktadır. Üçüncü ve son evre ise *hücrel hipertrofi* dönemdir. Bu evre 32. gebelik haftasından doğuma kadar olan süreci kapsamaktadır. Normal bir gebelikte 32.-34. haftaya kadar büyüme ivmesi artış göstermekte ve maksimum fetal büyüme 32.-34.haftalarda (30-35 gr/gün) görülmektedir. 34. Haftadan doğuma kadar geçen sürese ise büyüme hızı yavaşlamaktadır (24).

2.1.3. Anormal fetal büyüme

Doğumda normal popülasyonla kıyaslandığında düşük doğum ağırlığına sahip olan bebekleri tanımlamak için literatürde, intrauterin gelişme geriliği veya kısıtlılığı (intrauterin growth retardation, IUGR), gebelik haftasına göre küçük yenidoğanlar (small for gestational age, SGA), düşük doğum ağırlıklı bebekler (low birth weight, LBW) gibi bazı tanımlamalar yapılmıştır. İntrauterin gelişimin kısıtlılığı kısaca fetusun beklenenin altında, yani potansiyelinin altında büyümesi olarak tanımlanabilir (1) ve günümüzde özellikle gelişmiş ülkelerdeki obstetrik bakıma rağmen halen %5-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (25). Bu durum iki farklı formda karşımıza çıkmaktadır.

2.1.4. Simetrik ve asimetrik İntrauterin gelişme geriliği

Fetal abdomen ve baş gelişimlerinin orantılı olarak geri kalmasını tanımlayan simetrik İUGG ve *beyin koruyucu fenomen* olarak da tanımlanan fetal başa göre fetal abdomende orantısız geri kalma durumu olarak tanımlanan asimetrik İUGG ilk kez 1977 yılında Campbell ve Thomas tarafından tanımlanmış olup iki durumun ayırımında HC/AC oranının etkili olduğu bildirilmiştir (26). Her iki klinik tablo oransal olarak incelendiğinde İUGG'lerin yaklaşık olarak %20-30'luk kısmı simetrik (tip 1) iken %70-80'lik kısmı ise asimetrik (tip 2) tipte karşımıza çıkmaktadır. Tablo etiyolojik ve fetusun intrauterin gelişim zamanı açısından değerlendirildiğinde simetrik İUGG tablosu erken gebelik dönemlerinde meydana gelen anöploidi, genetik sendromlar, konjenital enfeksiyonlar ve teratojenlerin etkisi nedeniyle çoğunlukla fetal hücresel hiperplazini etkilenmesi sonucu ortaya çıkmakta ve bu nedenle bütün fetal organların büyümesinde geri kalma görülmekteyken, asimetrik İUGG tablosunda ise olay genellikle progressif utero-plasental veya nutrisyonel yetmezlik nedeniyle 28. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmakta ve hastalarda utero-plasental veya nutrisyonel yetmezlik nedeniyle fetal kanın vital organlara yetersiz dağılımı nedeniyle fetal hücrelerde sayıdan ziyade hücresel hipertrofiye azalma görülmektedir (27). Bu bebekler erken dönemde hipoglisemi ve hipoksi açısından risk altında olmalarına rağmen uygun takiple uzun süreli prognozları genellikle iyidir. Tablo 1'de Campbell tarafından tanımlanmış olan simetrik ve asimetrik İUGG'nin karakteristik özellikleri sunulmuştur (27).

Tablo 1. Simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliği'nin karakteristik özellikleri (27).

	SİMETRİK İUGG	ASİMETRİK İUGG
Nedenler	Genetik, TORCH, alkol	Utero-plasental yetmezlik (preeklampsi, kronik hipertansiyon, ileri evre diabet)
Etkilenme zamanı	<28. Hafta	>28. Hafta
Hücre sayısı	Azalmış	Normal
Hücre büyüklüğü	Normal	Azalmış
Baş çevresi	Küçük	Normal
Plasental büyüklük	Normal	Azalmış
Konjenital anomaliler	Sık	Nadir
USG de BPD ölçümü	Küçük	Normal
USG de AC ölçümü	Küçük	Normal
USG de HC/AC oranı	Normal	Artmış
Doppler indeksleri	Artmış	Artmış
Gelişimi yakalama hızı	Kötü	İyi

2.2 İntrauterin Gelişme Geriliği Nedenleri

Fetusun intrauterin gelişimi ve doğum ağırlığı, annenin doğum sayısı, madde bağımlılığı, ilaç kullanımı, kilo ve boyu gibi maternal, kromozomal anormalileri, genetik sendromlar, major konjenital anormaliler ve metabolik bozukluklar gibi fetal, anormal uteroplasental vaskülarite, plasental disfonksiyon, avasküler villüs ve desidual ya da spiral arterlerde arterit gibi plasental ve sosyoekonomik durum ve çeşitli enfeksiyon ajanları gibi çevresel pek çok faktörden etkilenmektedir (1, 24). İUGG, etiyolojik faktör, fetüsün etkilenme zamanı gibi pek çok duruma bağlı olarak simetrik ya da asimetrik olmak üzere gelişebilir. Bu etkenler kısaca değerlendirilecek olursa;

2.2.1. Maternal nedenler

İUGG ile ilgili yapılan çalışmalarda fetal gelişmenin üzerinde etki eden faktörlerin başında anne ile ilgili faktörlerin olduğu bildirilmiştir. Bu faktörler incelendiğinde anne yaşının fetal gelişim ile ilişkisi gösterilmiştir. 16'dan küçük 35'ten büyük anne yaşına

sahip gebeliklerde fetüsün ciddi risk altında olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca annenin asya kökenli olmak gibi irksal özelliklerinin, sosyoekonomik durumunun, madde bağımlılığı ve beslenme özelliklerinin de risk oluşturduğu bildirilmiştir. Sharma ve ark yakın dönemde yaptıkları çalışmada İUGG olan hastalarda maternal risk faktörlerini ana başlıklar şeklinde sınıflamışlardır (28). Bu başlıklar kısaca değerlendirilecek olursa;

2.2.1.1. Gebeliğin hipertansif hastalıkları

İUGG'ne neden olan maternal faktörler arasında en çok araştırılanların başında annenin hipertansif hastalıkları, özellikle de proteinürinin eşlik ettiği preeklampsi ve İUGG birlikteliği gelmektedir. Preeklampsi hastalarında plasental fonksiyonlar genellikle bozulmaktadır. Bu durumun etiyolojisini inceleyen çalışmalarda normal doğum ağırlığına sahip preeklampsi olmayan gebelerde plasental damarlardaki muskulo-elastik dokunun preeklampsi gebelere kıyasla daha az olduğu, bu durumun damarların genişlemesine ve intervillöz alanlara daha çok kan akımına neden olduğu, hipertansiyonla seyreden gebeliklerde ise bu mekanizmada bozukluk meydana geldiği bildirilmiştir. Yine bu çalışmalarda İUGG ihtimalinin diastolik hipertansiyon şiddeti ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Örneğin hafif hipertansiyonda (>140/90 mmHg) riskin 8-15 kat, ciddi hipertansiyonda ise (>180/110) yaklaşık 40 kat arttığı bildirilmiştir (29).

Groom ve ark geniş hasta sayısına sahip bir çalışmada da preeklampsi şiddeti ile İUGG ve 34. haftadan önce doğum oranlarında artışla arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır (30).

2.2.1.2. Çoğul gebelikler

İUGG, çoğul gebeliğe sahip hastalarda sık karşılaşılan bir durum olup altta yatan neden birden fazla fetüsün normal gelişimi için plasental rezervin yeterli olmamasıdır. Ayrıca bu hastalarda fetal sayı artışı ile İUGG arasında pozitif korelasyon olduğu da bildirilmiştir. Örneğin üçüz gebeliklerde ikiz gebeliklerle kıyaslandığında ya da monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere oranla İUGG ile daha sık karşılaşılmaktadır (31).

2.2.1.3. Kronik maternal hastalıklar

Kronik maternal hastalıklar çeşitli mekanizmalarla İUGG'ne neden olabilmektedir. Örneğin renal hastalıklar, renal hipertansiyon ve üremiye bağlı olarak İUGG'ne neden

olabilirken, SLE gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda ise kanda dolaşan otoantikörlara bağlı endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2 nin serbestleşmesine neden olmakta. Bu duruma sekonder gelişen plasental infarktüs ve intervillöz trombüsler nedeniyle plasental yetmezlik ve İUGG ortaya çıkabilmektedir (32).

2.2.1.4. Maternal malnutrisyon

Maternal malnutrisyon ve İUGG arasındaki ilişkiye bilim dünyasının ilgisi oldukça eskiye dayanmaktadır. Hytten 1979 da yazdığı gebelik ve beslenme isimli makalesinde, klinisyenlerin 2. Dünya savaşından beri malnütrisyon ve İUGG arasındaki yakın bağla ilgilendiklerini vurgulamıştır. Ayrıca aynı makalede o yıllar için oldukça geçerli olan şu ifadeyi kullanmıştır. “Çocukluklarında ve erişkinliklerinde kötü beslenen kadınlar gebelik dönemlerinde de kötü beslenmeye devam etmektedirler.” (33). Aslında malnutrisyon hem anne hem de fetüse pek çok mekanizma ile etki etmektedir. Bu mekanizmalardan en çok araştırılanlardan birisi travmatik hastalardakilere benzer şekilde besinlerin kullanım önceliğinde meydana gelen değişikliklerdir. Fetal salvage hipotezi olarak adlandırılan bu duruma göre malnutrisyonlu fetusda periferik insulin direnci gelişmekte ve glikoz kalp ve beyin gibi santral organlara giderken, periferik organlarda gelişme geriliği ortaya çıkmaktadır (34). Üzerinde durulan bir diğer mekanizma ise büyüme ve gelişmeyi sağlayan birçok polipeptid hormon sentezinde meydana gelen yetersizlik nedeniyle fetusta gelişme geriliğinin ortaya çıkmasıdır. Literatürde annenin beslenme durumu ile İUGG arasında ilişkinin gösterildiği pek çok prospektif ve retrospektif çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda özellikle son trimesterde tam açlık durumu yada 1600 kcal'nin altında enerji alımı ile doğum tartısı arasında ciddi ilişki olduğu vurgulanmıştır. Bazı çalışmalarda ise 26. gebelik haftasından önce açlığa maruziyetin riski daha fazla artırdığı bildirilmiştir (34-36). Malnütrisyon ve İUGG konusunu inceleyen çalışmalarda otörlerin üzerinde fikir birliğine vardığı temel nokta 40. gebelik haftasına kadar alınan kilo 10'un altında olan hastalarda İUGG riskinin belirgin şekilde arttığıdır (37,38).

2.2.1.5. Genetik etkenler

Erişkin döneminde olduğu gibi intrauterin dönemde de boy ve kilo üzerine etkili faktörlerin başında anne-babanın boyları ve ırksal özellikleri gelmektedir. Benzer çevresel faktörler, doğum zamanı ve beslenme özelliklerine sahip gebeler üzerinde

yapılan çalışmalarda Asya kökenlilerin doğum ağırlıklarının siyah ırkla karşılaştırıldığında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (39, 40).

2.2.1.6. Madde kullanımı

Gebelik döneminde madde kullanımı ve gelişme geriliği de klinisyenlerin geniş çaplı çalışmalarına konu olmuş bir diğer durumdur. En yaygın madde kullanımlarının başında sigara gelmektedir ve İUGG'liklerinin yaklaşık % 30-40'ından sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Bilindiği gibi sigara, nikotin, karbon monoksit, siyanit gibi pek çok toksik metabolit içermektedir. Yapılan çalışmalarda gebelik döneminde sigara içenlerde yetersiz plazma volüm artışı ve maternal kan vizkozitesinde artış olduğu dahası fetal kan karbonmonoksit seviyesi ve fetal kan vizkozitesinde de artış görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca nikotinin vazokonstriktör etkisi ile utero-plasental sirkülasyonun bozulduğu ve karboksihemoglobin konsantrasyonlarındaki artış nedeniyle oksijen taşıma kapasitesinin bozulduğu bunun sonucu olarak da yetersiz fetal gelişim ortaya çıktığı bildirilmiştir (41-44). Windham ve ark 11 adet/gün ve üstünde sigara içimi olan annelerin bebeklerinde yaklaşık 330 gr civarında ağırlık 1,2 cm civarında ise boy kısalığı olduğunu bildirmiştir (42).

Gebelikte karşımıza çıkabilen bir diğer madde kullanımı ise alkoldür. Kronik alkolizme bağlı kardiak malformasyonlar ve anormal yüz gelişiminin eşlik ettiği fetal alkol sendromu tablosu Lemoine ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımı sonucunda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Alkolün son trimesterde kullanımı ise doğum ağırlığında azalmayla birliktelik göstermektedir (46).

Gebelik döneminde narkotik kullanımı da İUGG ile sonuçlanabilen bir diğer durumdur. Örneğin kokain kullanımı norepinefrinin presinaptik geri emilimini engellemekte, hem plasental hem de maternal damarlarda vazokonstriktör etki göstermekte ve İUGG 'ne neden olmaktadır. Ayrıca prenatal kokain kullanımı ablasyo plasenta, preterm doğum ve intrauterin ölümlere de neden olabilmektedir (47). Dahası kokain kullanan annelerde gebelik malnütrisyonuna da daha sık rastlanmakta, bu da İUGG'ne katkı sağlamaktadır. Eroin ise fetal hücrelerde azalmaya neden olabildiği gibi hücre büyüklüğünü de negatif yönde etkileyerek simetrik İUGG 'ne neden olmaktadır (48).

2.2.1.7. İlaç kullanımı

Kronik hastalığı olan ve bu amaçla terapötik ajan kullanımı bulunan gebelerde de İUGG sıklığında artış olduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle meme kanseri gibi durumlar nedeniyle ikinci trimestırda antineoplastik ajan kullanımı, kardiyak hastalıklar nedeniyle beta bloker ve çeşitli nedenlerden ötürü steroid maruziyeti bulunan hastaların bebeklerinde İUGG insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında warfarin, fenitoin amfetamin, hidantoin gibi ajanların da İUGG'ne neden olabildikleri gösterilmiştir (49).

2.2.1.8. Enfeksiyonlar

İUGG'nin sık görülen nedenlerinden biri de (%5-10) konjenital enfeksiyonlardır. Akut ya da kronik enfeksiyonlar fetal hasara, İUGG'ne yada fetal kayıplara neden olabilmektedir. Akut enfeksiyonlarda fetal hasarın altında yatan mekanizma genellikle maternal ateş iken kronik enfeksiyonlarda ise fetal hasar, uteroplasental transfer mekanizmalarının bozulmasına ya da doğrudan plasental geçiş sonucu fetal hücresel gelişimin etkilemesine bağlı olabilmektedir. Özellikle ilk trimestırda ortaya çıkan enfeksiyonlar organogenezi etkileyerek ve hücre sayısı azaltarak simerik İUGG'ne neden olmaktadır (50). Etiyolojik açıdan bakıldığında sitomegalovirustur (CMV), rubella, herpes virus, varicella-zoster virus, influenza virus ve poliovirus gibi ajanlar en sık görülen patojenlerdir. ABD'de yenidoğanların %0,5-2 oranında izole edilen CMV en sık görülen patojendir (50-52).

İUGG riskini arttıran bir diğer patojen de konjenital rubella enfeksiyonudur. Özellikle ilk trimesterda görülen enfeksiyonlar fetusta oldukça ağır defektler ortaya çıkarabilir (53). Bunun dışında toxoplasma gondii, malaria gibi protozoanlar ve listeria monosistogenez gibi bakteriler de kronik enfeksiyona neden olarak fetusta İUGG'ne neden olabilmektedir (54).

Tablo 2'de maternal risk faktörleri ana başlıklar şeklinde özetlenmiştir.

Tablo 2. İUGG'nin maternal risk faktörleri (28).

Yaş
Etnik köken ve ırk
Sosyoekonomik durum
Madde bağımlılığı ya da ilaç kullanım öyküsü
Doğum sayısı
Gebelik aralıkları
Öncesinde SGA olan bebek doğurma öyküsü
Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımı
Malnutrisyon
Yetersiz kilo alımı
Annenin tıbbi hastalıkları (hematolojik, nefrolojik, kardiyak, diyabetik, vasküler hastalıklar)
Annenin kilo ve boyu
Maternal enfeksiyonlar ve parazit enfestasyonları
Gebelik sırasında vaskülopatili diyabet, preeklampsi gibi patolojik durumların bulunması

2.2.2. Fetal nedenler

Sharma ve arkadaşları İUGG olan hastalarda fetal nedenlerin tüm etiyolojik faktörlerin %7-19'nu oluşturduğunu bildirmişlerdir. Çoğul gebelik, konjenital enfeksiyonlar ve metabolik bozukluklar da fetal nedenler için risk faktörü olarak bildirilmesine rağmen fetal nedenlerin en başta gelenleri trizomi 13 (Patau sendromu), 18 (Edwards sendromu) ve 21 (Down sendromu) gibi fetal kromozom anomalileridir. Rochelson ve ark. otozomal trizomiler gibi bazı kromozomal bozukluklarda plasentanın tersiyer kök villuslarında mükül arterlerin sayılarının azaldığını bu durumun plasentada vasküler direnci artırarak plasental yetmezliğe neden olduğunu ve bu sayede de İUGG'ne neden olabildiğini bildirmiştir (31). İUGG'ne neden olan fetal sebepler ana başlıklar olarak değerlendirilecek olursa;

2.2.2.1. Kromozomal anormaller

Kromozom anomalileri İUGG'nin başlıca nedenlerinden biri olup olguların %20'sinden fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Özellikle trizomi 13, 18, 21 gibi kromozomal

anöploidiler en sık görülen bozukluklardır. Yapılan ultrasonografik incelemelerde polihidramnion ve yapısal malformasyon birlikteliğinin görülmesi klinisyeni kromozomal anomali riski açısından uyarıcı olmalıdır. Hastalar erken ve geç gebelik haftası açısından değerlendirildiğinde 26. haftanın altındaki ciddi İUGG olan hastalarda triploidi ilk akla gelmesi gereken kromozomal anomali iken, 26 haftanın üzerindeki ciddi İUGG vakalarında ise trizomi 18 en sık saptanan kromozomal anomalidir (32). Moerman ve ark.'nın yaptıkları çalışmada trizomi 18'li 11 fetusun yaklaşık %91'inde İUGG olduğu bildirilmiştir (54). Bunun dışında kromozomal delesyonlar ve ring kromozomlar da İUGG etiolojisinde nadir de olsa karşımıza çıkmaktadır. Fetal kromozomal anomalilerin eşlik ettiği İUGG'li fetüslerin yaklaşık %15 kadarında sınırlı plasental mosaizm karşımıza çıkmaktadır (48).

2.2.2.2. Genetik sendromlar

Bloom sendromu, Russell-Silver sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Brachmann-de Lange sendromu, Mulibrey Nanizm sendromu, Opitz sendromu, Donohue sendromu ve Seckel sendromu gibi nadir görülen otozomal resesif hastalıklarda da İUGG ortaya çıktığı gösterilmiştir (1,55).

2.2.2.3. Konjenital enfeksiyonlar

İUGG ve konjenital enfeksiyon birlikteliği vakaların %5-10'unda görülmektedir. Etiyolojide suçlanan ajanlar sitomegalovirüs, rubella, herpes, varisella zoster, sifilis, listeria monositogenez ve toksoplazmadır. Özellikle gebeliğin erken dönemlerinde geçirilen enfeksiyonlar, embriyogenez esnasında kapiller damar endotelinde harabiyeteneden olarak hem yapısal malformasyonlara hem de simetrik gelişme geriliğine neden olurlar (47,56).

Tablo 3'de Sharma ve ark.'nın (28) çalışmalarında belirttikleri İUGG'ne neden fetal risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo 3. İUGG'nin fetal risk faktörleri (28).

Kromozomal anormaliler	Trizomi 13 (Patau sendromu), Trizomi 18 (Edwards sendromu) Trizomi 21 (Down sendromu)
Genetik sendromlar	Bloom sendromu Russell-Silver sendromu Cornelia de Lange sendromu Brachmann-de Lange sendromu Mulibrey Nanizm sendromu Rubenstein-Taybi sendromu İnsülin benzeri büyüme faktörü tip 1
Çoğul gebelik	İkizden ikize transfüzyon sendromu
Konjenital enfeksiyonlar	Sıtma Konjenital insan immün yetmezlik virüsü (HIV)
infeksiyonu	Sifiliz Rubella
Metabolik bozukluklar	Hipofosfatazya Konjenital lipodistrofi Galaktozemi Fetal fenilketonüri

2.1.2.3. Plasental nedenler

İUGG nedenlerinden bir diğeri de fetüsün nutrisyonel ve solunumsal gereksinimleri ile plasentanın bunları karşılama yeteneği arasındaki dengesizliktir. İUGG etiolojisinde düşük plasental ağırlık, plasentada terminal villüslerin sayı ve yüzey alanlarında azalma, umbilikal kordun velamentöz insersiyonu, sınırlı plasental mozaisizm, plasental trizomi, kronik vililit gibi pek çok plasental faktörün rol aldığı bildirilmiştir (Tablo 3) (28).

2.2.3.1. Düşük plasental ağırlık

Fetomaternal oksijen ve nütrient transferinde kritik role sahip olan plasenta fetal büyümede anahtar role sahiptir. Bu nedenle İUGG etiolojisinde plasentanın rolü uzun yıllar araştırılmış yapısal, fonksiyonel ve fizyolojik pek çok özelliği değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda plasental ağırlık ve villus yüzey alanı ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve plasental kitlenin azalmasının fetüsün aldığı nutrient miktarını etkilediği ortaya konmuştur. Bu yüzden parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta circumvallata, plasental infarkt, plasenta akreata ve hemanjiomu gibi plasental yapısal ve fonksiyonel anomalilerin fetal büyüme kısıtlılığı ile sonuçlanabileceği vurgulanmıştır (57).

Tommiska ve ark. (58), düşük doğum ağırlıklı (DDA) ve gestasyon yaşına uygun (GYU) bebeklerde plasental ağırlıkla doğum kilosu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada DDA bebeklerde plasentanın boyut olarak GYU bebeklerinkinden %24 daha küçük olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer başka bir çalışmada (42) azalmış fonksiyonel doku kitlesine sahip plasentada fetal kapiller yüzey alanı ve villöz yüzey alanının her ikisinde de azalmaya neden olarak fetal gelişim için hayati öneme sahip oksijen ve besin alışverişinin gerçekleşmesi için yetersiz kaldığı bu sayede de İUGG'ne neden olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.3.2. Plasental anomaliler

Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda doğum ağırlığı ile villüs sayı ve yüzey alanları arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir (2,59). İlerleyen gebelik haftasıyla birlikte gelişen fetüsün ihtiyaçlarının karşılanabilmesi yeterli trofoblast invazyonu ve artmış uteroplazental kan akımına ihtiyaç göstermektedir. Nardozza ve ark. İUGG olan fetüslerle normal doğum ağırlığına sahip fetüsleri karşılaştırdıkları çalışmada, İUGG olan fetüslerde umbilikal ve uterin damarlarda vasküler direncin artmış olduğunu göstermişler, bu durumun plasental terminal villüs sayı ve yüzey alanlarında azalmaya bağlı olduğunu bildirmişlerdir (59).

Sıklıkla bir trizomiye eşlik eden ve izole plasental tutulum gösteren sınırlı plasental mozaisizm, fetüste bulunmadan sadece plasentada bulunan bir tablodur. Yapılan çalışmalarda bu durumun İUGG olan yenidoğanların plasentasında normal doğum ağırlığına sahip bebeklere göre belirgin şekilde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Wilkins-Haug ve ark. 70 İUGG ve 70 normal doğum ağırlığına sahip bebeğin plasentaları üzerinde yaptıkları çalışmada, İUGG bulunan bebeklerin plasentalarında sınırlı plasental mozaisizm görülme oranının belirgin artmış olduğunu, yapılan histopatolojik incelemede ise İUGG olan bebeklerin plasentalarında desidual vaskülopati, infarktüs ve intervillöz trombüs formasyonu tespit ettiklerini bildirmişlerdir (60). Başka bir çalışmada ise İUGG bulunan bebeklerin plasentalarında sınırlı plasental

mozaisizmin oranının normal doğum ağırlığına sahip bebeklere oranla yaklaşık iki kat fazla olduğu tespit edilmiştir (61).

2.2.3.3. Plasentanın fonksiyonel ve anatomik bozuklukları

İUGG etiolojisinde plasental genetik anomalilerin yanı sıra tek umbilikal arter ve hemanjiom varlığı gibi anatomik bozukluklar da önemli rol oynamaktadır. Fetomaternal arteriel beslenmedeki anatomik yetersizlik durumunda kotiledonlardan fetusa yetersiz drenaj görülürken, hemanjiomlarda ise fetal kan plasentada bloke edilerek yeterli gaz ve metabolit transferi gerçekleştirilememektedir. (62, 63)

Maternal immün sistem disfonksiyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülen nedeni bilinmeyen kronik villitis, plasental mezenşimal displazi ve masif perivillöz fibrin depolanması gibi plasental lezyonlarda altta yatan fziyopatolojik değişiklikler oksidatif stres, kompleman aktivasyonu ve villöz trofoblastların apopitozunu regule eden sistemlerdeki bozuklukların plasental disfonksiyona ve tromboza neden olması olarak açıklanmaktadır. Bu hastalarda yapılan histopatolojik incelemelerde, villöz vaskülogenez regülasyonundaki bozukluğa bağlı olarak fibrin depozitlerinin maternal spiral arteriollerde biriktiği, umbilikal damarlarda vasküler direncin artışına bağlı olarak da İUGG'nin ortaya çıktığı bildirilmiştir (48).

Tablo 4'de İUGG'ne neden plasental risk faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 4. İUGG'nin plasental risk faktörleri (28).

Düşük plasental ağırlık
Plasentada terminal villüslerin sayı ve yüzey alanlarında azalma
Umbilikal kordun velamentöz insersiyonu
Sınırlı plasental mozaisizm
Plasental trizomi
Kronik vililit
Anormal uteroplazental vaskülarite
Plasental disfonksiyon
Trombofili ilişkili uteroplazental patoloji
Avasküler villüs
Desidual ya da spiral arterlerde arterit
Multiple infarktlar
Parsiyel molar gebelik
Sinsityal düğüm
Kronik inflamatuvar lezyonlar
Tek umbilikal arter
Abrupsiyo plasenta
Umbilikal kordun velamentöz insersiyonu
Plasental hemanjiom
Plasental enfeksiyonlar
Enfeksiyöz vililit

2.3. İntra Uterin Gelişme Geriliği'nin Belirlenmesi

İUGG'li hastaların yönetimindeki temel nokta risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır. İUGG şüphesi olan gebelerde doğru gestasyonel yaş saptanması en kritik basamaklardan biridir. İUGG'nin belirlenmesinde maternal kilo alımına dikkat edilmesi ve gebelik boyunca seri uterin fundus yüksekliği ölçümleri gibi objektif olmayan çeşitli takip yöntemleri kullanılmasına rağmen (64,65) özellikle ilk trimesterde yapılan ultrasonografi fetal yaştan tayininde ve gelişme geriliğini saptanmasında kullanılan ucuz, tekrarlanabilir, non invaziv ve nispeten objektif bir görüntüleme yöntemi olup özellikle

16-20. ve 32-34. gebelik haftalarında yapılan ultrasonografiler fetal büyüme ve fetal anomalilerin değerlendirilmesinde oldukça faydalıdır. Gebelik yaşına göre normal sınırdaki karın çevresi ölçümleri IUGG'nin dışlanmasında oldukça güvenilir bir parametredir. Ultrason ile fetal biyometrik ölçümler yapılarak tahmini fetal ağırlık saptandıktan sonra gestasyonel yaş için tahmini fetal ağırlığın persantil değeri bulunarak karşılaştırma yapılır (66). Amerikan Obstetrisyen ve Jinekolojistleri derneğinin önerilerine göre 5. persantil altındaki karın çevresi ölçümü gelişme geriliği için anlamlı görülmüştür (66).

Doğru gestasyonel yaşın belirlenmesi, IUGG'nin teşhisinde kritik öneme sahiptir. Doğru gestasyonel yaşın belirlenmesinde son adet tarihi (SAT) ve ilk trimesterde yapılan USG ölçümleri gibi yöntemler kullanılmaktadır. Gestasyonel yaş saptamada SAT'nin güvenilirliği ile ilgili yapılmış bir çalışmada sensitivitesinin % 89,8 olduğu, spesivitesinin ise sadece %44,7'ler seviyesinde kaldığı gösterilmiştir (67). İlk trimesterde yapılan USG ölçümlerinin gestasyonel yaş saptamada SAT' a göre daha üstün olduğu baş-popo mesafesi (CRL) ölçümü ile gerçek gebelik yaşını 2-3 günlük yaklaşık sonuçlarla ilk trimesterde saptayabildiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada CRL ile SAT arasında 7 günden daha fazla fark olması durumunda CRL'nin kullanılmasının daha doğru sonuçlara neden olacağı vurgulanmıştır (68).

Doğru gestasyonel yaşın belirlenmesinde karşılaşılan problemlerden biri de ilerlemiş gebelik haftasıdır. Örneğin üçüncü trimesterde ultrason ile fetal yaşın saptanması; azalan amniotik sıvı, prezente olan kısmın pelvise girmesi, fetal solunum ve pozisyonel nedenlerden dolayı daha zor olmaktadır. Bu nedenle özellikle üçüncü trimesterde gestasyonel haftayı saptamak için tek ölçümden ziyade seri ölçümlerin yapılması tavsiye edilmektedir (69).

Son 30 yılda görüntüleme teknolojilerinde meydana gelen teknik gelişmelerin de katkısıyla ve daha yüksek çözünürlüğe sahip cihazların kullanıma girmesi sonucunda üçüncü trimesterde gestasyonel yaş tahmin etmek için alternatif ultrason markerları üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Örneğin bu amaçla uzun kemiklerin ossifikasyon merkezlerinin hiper ekojen ve daha büyük hale gelmesi prensibi esas alınmaktadır. Yapılan bir çalışmada aynı operatör tarafından ve aynı ultrason ile en az iki haftalık intervallerle yapılan ultrasonografik değerlendirmenin %10'un altında hata payı ile gebelik haftası tayininde kullanılabileceğini bildirilmiştir (70).

İlk iki trimesterde olduğu gibi üçüncü trimesterde de konvansiyonel yöntemlerden biri olan palpasyon ile uterus boyutunun değerlendirilmesi, simfisiz-fundus yüksekliğinin ölçülmesi de İUGG'nin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Simfisiz-fundus yükseklik ölçümü abdominal palpasyona göre daha güvenilir sonuçlar vermesine rağmen yapılan bir sistematik derlemede antenatal muayenede symfisiz-fundus yüksekliğinin ölçümünün yararlı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamıştır (71). Bu teknik kısaca tanımlanacak olursa uterus fundusunun tepe noktası ile simfisiz pubise kadar olan mesafe cm olarak ölçülür ve ölçülen değer, gestasyonel yaş olarak kabul edilir. Ölçüm gestasyonel yaştan 4 cm' den daha fazla küçükse İUGG olarak kabul edilir.

2.3.1. İntrauterin gelişme geriliği tanısını destekleyen bulgular

Ultrasonografik olarak İUGG'ni destekleyen bulgular incelendiğinde bazı parametreler klinisyene gelişme geriliğini düşündürmelidir. Bu parametreler kısaca değerlendirilecek olursa; tahmini fetal ağırlığın 10. Percentilin altında olması, fetal abdominal çevrenin <5 persentil olması, FL/AC oranının <5 persentil olması, HC/AC oranının <5 persentil olması, AC iki haftada 11mm den az büyümesi, artmış uterin arter Doppler indeksleri ve çentik görünümü, azalmış MCA Doppler indeksleri, azalmış serebroplasental doppler oranı, amniyotik sıvı indeksinin <5 mm olması ve maksimum amniyotik cep <2 cm olmasıdır (1).

2.3.2. Persentil

İUGG'yi tanımlamak ve fetüsün normal değerlerle karşılaştırılmasının yapılabileceği standardizasyonun yapıldığı büyüme eğrisi, persentil olarak adlandırılmaktadır. Bu amaçla pek çok eğri tanımlanmış olup günümüzde halen büyüme eğrisi elde etmek için nasıl bir populasyon seçileceğine dair bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu amaçla kullanılan eğrilerin çeşitli avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır örneğin Lubchenco ve arkadaşlarının geliştirdiği Denver intrauterin büyüme eğrisi, ağırlıklı olarak beyaz ırk ve yüksekte doğanları kapsamakta ve az sayıda hasta içermektedir. Kaliforniya doğum kayıtlarından elde edilen büyüme eğrileri veya Birleşik Devletler ulusal veri tabanından elde edilen eğriler ise 4 milyondan fazla doğumun kullanıldığı daha güvenilir eğrilerdir (1, 72).

2.4. İUGG'nin Önemi

İUGG respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit (NEK), prematür retinopati, infeksiyon ve hipoglisemi gibi tıbbi komplikasyonlara ek olarak perinatal mortalite ile de yakın ilişkilidir. Scott ve ark fetal ağırlığın 10. persentilin altında olduğu hastalarda mortalite ihtimalinin 8 kat, 3. persentilin altında olduğu vakalarda ise 20 kat arttığını bildirmişlerdir (73). İUGG-prematürite birlikteliğinde ise sonuçların daha da kötü olduğu ve 28. gestasyonel haftadan önce doğanlarda mortalite oranların %50' den daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda doğum asfiksisi, respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, NEK, prematür retinopati, infeksiyon ve hipoglisemi gibi patolojilerin tabloyu daha da kompleks hale getirdiği özellikle vurgulanmıştır (74, 75).

İUGG bulunan infantlarda erken dönem komplikasyonların yanı sıra insülin direncinde artış, insüline bağımlı olmayan diabetes (NIDDM), esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler ve psikiyatrik rahatsızlık riskinde artış ve okul performansı ve konsantrasyon güçlüğü gibi geç dönem komplikasyonları da bulunmaktadır (76,77).

İUGG etiyolojisinde yukarıda saydığımız mekanizmaların dışında Kadmiyum (Cd), cıva (Hg), kurşun (Pb), arsenik (As) ve gibi ağır metal maruziyeti ya da Çinko (Zn) gibi eser elementlerin hem aşırı alımına bağlı toksisitesi yada eksik alımına bağlı yetmezliklerinin olduğu da gösterilmiştir. Dünya çapında artan endüstriyel faaliyetler nedeniyle pek çok insan gibi gebelerde, istemli ya da istemsiz şekilde birçok kaynaktan ağır metal, organik hidrokarbon, pestisidler ve pek çok ağır metal ve eser elementlere maruz kalmaktadırlar. Prenatal dönem, hücresel bölünme ve farklılaşmanın hayatın diğer dönemleri ile kıyaslandığında oldukça fazla olması nedeniyle bu maruziyetlerin oluşturabileceği hasar açısından en hassas evredir. Bu dönemde ağır metallerin ve bazı eser elementlerin düşük dozlarda maruziyeti dahi anne üzerine olmasa bile fetus için teratojenik etkiler gösterebilmektedir (78). Bu durum kronik hastalılara zemin hazırlayabileceği gibi organlarda kalıcı yapısal bozukluklara, düşük doğum ağırlığına ya da in utero ölümlere bile neden olabilmektedir (79).

Borik asit doğada yaygın olarak bulunan bir mineral olup geleneksel tıp uygulamaları yanında tarım, sanayi ve kozmetik sektöründe de sıklıkla kullanılmaktadır. Borik asit vücuda alındıktan sonra hızla absorbe edilir ve pasif difüzyon aracılığı ile tüm vücut sıvılarına dağılır. Vücuttaki yarı ömrü yaklaşık bir gün kadardır özellikle kemik

dokuya karşı artmış affinitesi nedeniyle burada birikim gösterebilmektedir (16). İnsanda günlük alınan bor miktarı gıdalarla veya su ile vücuda alınabildiği için coğrafi koşullara bağlı olarak değişebilmektedir (11, 12, 15, 16). Yapılan çalışmalarda sağlıklı bir insanda kan borik asit miktarı, borun az bulunduğu bölgelerde 4,7 μM (48,5 μg) tespit edilmişken, en yüksek düzey olarak da bor madeni işçilerinde 350 μM (3600 μg) olarak tespit edilmiştir (11, 12, 15, 16).

Bor bitkiler ve bazı hayvanlar için esansiyel olmakla beraber, beslenme sırasında alınan miktarı, bazı minerallerin (Ca, P), vitamin D nin, bazı enzimlerin (aldehit dehidrojenaz, ksantin oksidaz, sitokrom b5 redüktaz), çeşitli hormonların (insülin, östrojen, testosteron ve tiroid hormonları) sentezinde kullanılmasının yanı sıra reaktif oksijen türlerinin ortamdaki uzaklaştırılmasında kullanılması nedeniyle insan için faydalı etkilere sahiptir (80). İnsan sağlığına olan yararlı etkilerinin keşfi ile son yıllarda bor ve bileşikleri üzerine yürütülen çalışmaların sayısında artış gözlenmektedir (11, 12, 15, 16).

Yapılan bu çalışmalarda faydalı etkilerinin yanında kısa sürede çok yüksek dozda maruziyete bağlı olarak depresyon, konvulsiyon ve ataksi gibi belirtiler ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Ayrıca bor'un özellikle üreme sistemini etkilediği ve hamilelikte yüksek dozlarda gelişimsel anomalilere neden olabileceği de bildirilmiştir (18). Örneğin deneysel çalışmalarda erkek sıçanlarda sperm sayısında azalmaya yol açtığı (19), ya da fetal iskelet malformasyonlarına ve gelişim kısıtlılığına yol açtığı bildirilmiştir (20). Bor'un doğal seyri ve insan metabolizmasına dahası fetüsa etkileri aşağıda daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2.5. Bor

Tarihi kayıtlarda M.Ö. 2000'li yıllarda Babiller tarafından metallerin eritilmesi işlemlerinde kullandığı ile ilgili bilgiler bulunan bor'un etimolojik incelemelerde Arapça *buraq*, baurach ve Farsça *burah* kelimelerinden türetildiği düşünülmektedir (81). Doğada 230 çeşidi bulunan bor minerali periyodik tabloda IIIA grubunda ilk sırada bulunur ve B sembolü ile gösterilir (11). Borik asit ve boratlar doğada ve besinlerde en çok bulunan formlarıdır (12). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1980 yılında iz element, 1996 yılında da ise esansiyel element olarak tanımlanan bor ABD Farmakopesi ve İngiliz Farmakopesi Kodeksi tarafından da tıbbi açıdan önemli bileşikler olarak adlandırılmaktadır (12).

2.5.1. Bor'un ülkemizdeki dağılımı

Bor madeni ülkemizde ilk defa 18. yüzyıl ortalarında tespit edilmiş olup dünya ülkeleri arasında ülkemiz, sahip olduğu bor rezervleri açısından %72' lik pay ile ilk sırada yer almaktadır. Güney Marmara ve Batı Anadolu özellikle Eskişehir ve Kütahya yöreleri bor minerali açısından en zengin bölgelerdir (82).

2.5.2. Bor'un metabolizması, fizyolojik önemi ve toksisitesi

İnsanlar için esansiyel mineral olan ve beslenme sırasında alınan miktarı faydalı etkilere sahip olan bor'un günlük alınan miktarı coğrafi koşullar, mesleki özellikler ve beslenme gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Günlük olarak beslenme sonucu alınan bor miktarı yaklaşık 2 mg kadar olmasına rağmen borun az bulunduğu bölgelerde 4,7 μM (48,5 μg), bor madeni işçileri gibi ciddi bor maruziyeti olan bireylerde ise 350 μM (3600 μg) arasında değişebilmektedir (83). Vücuda alınan bor yaklaşık 96 saat içinde idrar yolu ile metabolize olmadan atılmaktadır (83). Besin takviyesi ile bor alınımının insanlar ve hayvanlarda çeşitli metabolik ve fizyolojik etkileri bulunmaktadır. Bor, mekanizmaları henüz tam olarak anlayamamakla birlikte özellikle Ca, P gibi bazı minerallerin, vitamin D nin, aldehit dehidrojenaz, ksantin oksidaz, sitokrom b5 redüktaz gibi bazı enzimlerin, insülin, östrojen, testosteron ve tiroid hormonları gibi çeşitli hormonların metabolizmalarında ve reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasında kritik görevler üstlenmektedir. Yukarıda da belirtmiş olduğumuz üzere bor'un bu olaylarda ki rolü net olmasa da biyokimyasal ve fizyolojik etkilerini açıklamaya yönelik olarak iki farklı hipotez ortaya sürülmüştür. Bunlardan birincisi hücre zarındaki transmembran sinyal iletimini etkilediği, ikincisi ise enzimatik sistemlerde düzenleyici etkileri olduğudur (80). Toksisitesi ile ilgili insanlarda yapılan çalışmalar sınırlı sayıda olmakla birlikte sıçanlarda oral LD50 dozunun 4 g/kg'dan, subkutanöz LD50 dozu ise 1 g/kg'dan fazla olduğu belirlenmiştir (171). Başlangıçta DSÖ günlük alınabilecek bor miktarını 1-3 mg ile sınırlamışken 1996'da bu miktar 1-13 mg/gün'e çıkarılmıştır (84). Kısa sürede yüksek dozda bor maruziyetine bağlı olarak depresyon, konvulsiyon ve ataksi gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bununla birlikte bor'un özellikle hem erkeklerde hem de kadınlarda üreme sistemini etkileyebileceği ve hamilelikte yüksek dozlarda gelişimsel anomalilere neden olabileceği bildirilmiştir (12).

2.5.3. Bor'un sağlıkta kullanımı ve biyolojik önemi

Bor bileşikleri günümüzde; tıpta (vitamin takviyesinde, kanser tedavisi ile ilgili çeşitli ilaçların üretiminde), tarımda (zirai mücadele ilaçları, gübre yapımında), temizlik alanında (çeşitli fungusit, insektisit ve antiseptik maddelerin üretiminde), ve cam, seramik, metal, kozmetik gibi çeşitli endüstriyel alanlar başta olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır (85). Sağlık ve bor arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda bor'un kanser hücrelerinin gelişimini engellediği, antiinflamatuvar etkileri olduğu ve kolesterol seviyelerini düşürerek kardiyak patolojiler üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmesine rağmen, üreme sistemi üzerine de belirgin olumsuz etkileri olabileceği bildirilmektedir (86).

Ayrıca diyetle alınan borun, dolaşımdaki 17 β - estradiol ve 25 hidroksikolekalsiferol miktarını artırarak kemik dansitesini artırdığı tespit edilmiştir. Bir diğer olumlu etkisi ise inflamatuvar süreçler üzerine olan etkisidir. Yapılan deneysel çalışmalarda eikozonoid yolağı ile ilgili çeşitli enzimlerin in vitro aktiviteleri inhibe ederek inflamasyonda ve immun sistemde olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır (87). Ancak Sıçanlarda yapılan bir deneysel çalışmada sperm sayısında ve hareketlerinde azalmaya yol açtığı (18) ve gelişimsel bozukluğa (fetal iskelet malformasyonlarına ve gelişim kısıtlılığı) neden olduğu (19) bildirilmiştir. Bor plasentadan geçebilmektedir (20). Bu yüzden de fetüs bor toksisitesine karşı hassasiyet gösterebilmektedir (21).

2.5.4. Gebelik ve bor

Maternal serum bor düzeyinin fetal gelişim üzerine etkilerine yönelik olarak yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Gebe fareler üzerinde yapılan bir çalışmada bor eksikliğinin erken embriyonik gen ekspresyonunda azalmaya neden olduğu ve dolayısıyla fetal gelişim için önemli olduğu bildirilmiştir (22). Bir diğer çalışmada ise prenatal (3.trimester) ve postnatal (0-6 ay) dönemde çevresel bor maruziyetinin infant üzerine etkileri araştırılmıştır. 0-6 ay arası bebeklerin idrar boz düzeyi yüksekliği ile bebek vücut ağırlığı arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur (23). Son yıllarda yapılan çalışmalarda maternal serum bor düzeyi yüksekliğinin, bilinmeyen bir mekanizma ile fetal gelişim üzerine olumsuz etkileri olduğundan bahsedilmektedir (88).

Bu çalışmada, maternal serum bor düzeyleri ile fetal gelişim kısıtlılığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Dizaynı ve Gruplar

Çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Lokal Etik komite onamı alındıktan sonra (06.02.2019 tarih, ,2019/02 oturum no, 04 karar no) Şubat 2019 tarihinden sonra KSÜ Tıp Fakültesi (KSÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri polikliniğine başvuran 18-50 yaş arası, tekil gebeliği bulunan ardışık 100 hasta üzerinde 1975 Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde gerçekleştirildi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Hastaların biyokimyasal, hormon ölçümleri, ve serum bor düzey ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan (Sorumlu araştırmacı) sağlandı. Çalışma prospektif olarak gerçekleştirildi.

Çalışma öncesi yapılan power analizi sonucunda, $\alpha:0,05$ ve $\beta:0,20$ düzeylerinde, 0.80 testin gücü elde etmek için 50 fetal gelişim kısıtlılığı, 50 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 100 gönüllü katılımcının yeterli olduğu tespit edildi.

32-40 hafta arası tekil gebeliği olan, sigara içmeyen, hamile kalmadan önce herhangi bir ilaç kullanmayan, kardiyovasküler, metabolik veya inflamatuvar hastalıklara ilişkin klinik bir kanıtı bulunmayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar çalışmaya dahil edilirken, çoğul gebeliği olan, diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, bağ dokusu hastalığı, inflamatuvar veya infektif bozukluğu bulunan, kalp hastalığı olan hastalar ile aspirin, warfarin, lipid düşürücü ilaçlar, steroidal olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar veya antibiyotikler ile tedavi edilen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) tanısı, Amerikan Kadın Doğum Koleji (ACOG) klavuzları ve Türkiye Maternal-Fetal Tıp ve Perinataloji Derneği kriterlerine göre konuldu. Bu klavuzlara göre fetal gelişim kısıtlılığı tanısı, tahmini ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olan fetüs varlığı olarak kabul edildi. Çalışma sürecinde İUGG tespit edilen hastalar; çalışma grubu (Grup 1, n=50) olarak kabul edilirken, aynı süre içerisinde gebelik polikliniğine başvuran, tekil gebeliği olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan gebelik komplikasyonları veya fetal distress bulguları olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden normotansif gebe kadınlar ise Kontrol grubu (n=50) olarak seçildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan detaylı anamnez alınarak obstetrik öyküleri ve özgeçmişleri sorgulandı. Son adet tarihi (SAT)'ne dayalı gebelik haftası belirlendi ve ayrıntılı obstetrik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalarda anne yaşı (yıl), ağırlığı (kg) ve boyu (cm) ile vücut kitle indeksi (VKI, vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²) (kg/m²), gravida (adet), parite (adet), SAT, yenidoğan ağırlığı, persentil değerleri tespit edilerek kayıt altına alındı.

3.2. Kan örneklerinin çalışılması

Çalışmada hastalardan gebelik takiplerinin değerlendirilmesinde rutin olarak uygulanan hematolojik, biyokimyasal ve hormon ölçümleri için kan örnekleri 10 dakikalık istirahat sonrasında sabah saat 8 ila 10 arasında alındı orijinal kitleri kullanılarak (hemogram (Sysmex XN-1000™ Hematology Analyzer, Kobe, Japan), biyokimyasal analizler (cobas® 8000 modular analyzer, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında bekletilmeden çalışıldı. Tüm olgulardan rutin kan örnekleri ile birlikte serum bor düzeylerinin çalışılması için venöz kan örneği 5 cc biyokimya tüpüne alındı ve 3500 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra eppendorf tüplerinde -80 C'de saklandı. Bor serum düzeyleri aşağıdaki yöntemle çalışıldı; Kan örneklerinden serumları ayrılan kısım ayrı bir tüpe alınmıştır. Serum kısımlarından yaklaşık olarak 1 mL alınarak mikrodalga da yakılmış ve ICP-OES (Optima 2100 DV: Perkin Elmer Inc.) cihazında ölçümleri yapılmıştır. Mikrodalga cihazı ile örneklerin sıvı faza alınması için HNO₃/HCl çözeltisi kullanılmıştır. Örneklerden 1 mL tartılarak üzerlerine 3 mL% 65'lik HNO₃ ve 1 mL % 30'luk HCl eklenerek mikrodalga sisteminde aşağıdaki program uygulanarak parçalama işlemi yapılmıştır. İşlem sonunda çözeltiler ultra saf su ile 50 mL'lik hacime tamamlanarak ICP-OES cihazına verilmiştir. Daha sonra, bor konsantrasyonları ICP-OES (Perkin Elmer Optima 2100 DV) kullanılarak ölçülmüştür.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22 Windows (Statistical Package for the Social Sciences, Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği, Levene testi ile test edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı.

Kategorik verilerin bir biri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiştir. Çoklu grupların karşılaştırılması ANOVA (ANOVA with Tukey HSD) testi ile yapıldı. İUGG ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. P değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması İUGG grubunda 29,46±3,38 yıl, kontrol grubunda ise 29,39±5,79 yıl olarak saptanmış olup gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür (p= 0,949). Hastalar gebelik haftası açısından değerlendirildiğinde ise İUGG grubunda ortalama gebelik haftasının 35,56±2,24, kontrol grubunda ise 35,51±2,21 olduğu görüldü sonuçların istatistiksel olarak bir birinden farklı olmadığı saptandı (p= 0,912). Hastalar demografik özellikleri açısından karşılaştırıldığında, anne yaşı, gravida, parite, gebelik haftası, VKİ ve doğum şekli açısından sonuçların benzer olduğu, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (tüm p>0.05). Hastaların demografik verileri Tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastalarının demografik özellikleri.

	Kontrol grubu (n=50)	İUGG grubu (n=50)	P
Yaş (Yıl)	29.39±5.79	29.46±3.38	0.949
Gravida	2.80± 1.80	2.61±1.61	0.570
Parite	1.39±1.60	1.26±1.34	0.666
Gebelik haftası	35.51±2.21	35.56±2.24	0.912
V.K.I (kg/m²)	29.29±5.26	28.52±5.07	0.443
Boy (cm)	161.80±4.69	159.48±5.14	0.949
Ağırlık (kg)	76.62± 13.81	72.61±13.49	0.131
Sistolik TA (mmHg)	111.07±12.16	112.07±11.98	0.666
Diastolik TA (mmHg)	71.69±9.74	69.38±9.78	0.204
Doğum şekli	NVD 20 C/S 30	NVD 17 C/S 33	0.652

Veriler ortalama±standart sapma (O±SD) olarak yada n/% olarak sunulmuştur.

TA; Tansiyon Arteriel, V.K.I; Vücut Kitle İndeksi(kg/m²)

Çalışmada değerlendirilen hastalar rutin biyokimyasal, hematolojik değerler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında herhangi bir değer açısından fark olmadığı, tüm değerlerin birbiriyle benzer olduğu görüldü (tüm p>0.05). Hastaların rutin kan değerleri Tablo 6’da gösterildi.

Tablo 6. Çalışmaya alınan hastalarının rutin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n=50)	İUGG grubu (n=50)	P
Kan Glukoz (mg/dL)	86.64±15.57	81.78±12.88	0.082
İnsülin (mU/L)	27.66± 35.80	18.84±15.82	0.105
HOMA-IR	6.80±10.85	3.99±3.80	0.080
LDL-kolesterol (mg/dL)	137.12±44.49	124.55±34.95	0.107
Trigliserid (mg/dL)	282.64±81.90	268.00±75.63	0.119
HDL-kolesterol (mg/dL)	63.12±12.57	58.48±15.16	0.085
ALT (U/L)	14.37± 9.02	15.13±5.74	0.606
AST (U/L)	18.64±5.61	18.42±4.58	0.825
WBC (10⁹/L)	9.89±2.29	9.75±2.15	0.911
Hb (gr/dl)	11.83±1.16	12.05±1.42	0.362
Plt (10⁹/L)	237.60±58.51	243.25±70.33	0.650

Veriler ortalama±standart sapma (O±SD) olarak sunulmuştur.

ALT: Alanin aminotransferaz (U/L), AST: Aspartat aminotransferaz (U/L), Hb: Hemogloblin (gr/dl); HDL: high-density lipoprotein (mg/dL); LDL: low-density lipoprotein (mg/dL); Plt: platelet (10⁹/L); WBC: White Blood Cell (10⁹/L)

Çalışmamızda doğum öncesi en son yapılan ölçümler değerlendirilmeye alınmış olup İUGG grubunda biparyetal çap, baş çevresi, karın çevresi ve femur boyu değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük olduğu (tüm p<0.001), umbilikal arter sistol/diastol akım oranının ise İUGG grubunda anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (p= 0,030). Tablo 7’de fetal USG değerleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Her iki grupta yer alan hastaların fetal ultrasonografik verileri

	Kontrol grubu (n=50)	İUGG grubu (n=50)	P
Biparyetal çap	35.29±2.02	33.17±2.26	0.001
Baş çevresi	35.25± 2.19	33.21±1.99	0.001
Karın çevresi	35.64±2.03	32.33±2.12	0.001
Femur boyu	34.96±2.34	33.21±1.99	0.001
Umbilikal arter	2.48±0.42	2.70±0.60	0.030
S/D akım oranı			

Veriler ortalama±standart sapma (O±SD) olarak sunulmuştur.

S/D: Sistol/Diastol

Çalışmamızda İUGG grubunda fetal ağırlığın kontrol grubuna ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (p<0.001) (**Tablo 8**).

Tablo 8. Çalışmaya katılan hastaların yenidoğan tahmini fetal ağırlıkları.

	Kontrol grubu (n=50)	İUGG grubu (n=50)	P
EFW (g)	2730.10±513.28	2088.59±422.59	<0.001

Veriler ortalama±standart sapma (O±SD) olarak sunulmuştur.

Tablo 9. Çalışmaya alınan grupların serum Bor düzeylerinin incelenmesi.

	Kontrol Grubu (n=50)	İUGG grubu (n=50)	P
Bor (ng B/ml kan)	117.50±114.29	307.81±258.08	<0.001

Veriler ortalama±standart sapma (O±SD) olarak sunulmuştur.

Çalışma ve kontrol grupları serum Bor düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, İUGG grubunda yer alan hastalarda maternal serumda ölçülen Bor değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek olduğu tespit edildi.

Hastalar bor maruziyeti açısından gruplandırıldığında maternal serum bor düzeyleri < 100 (ng B/ml kan) olan hastalar düşük bor maruziyeti olan hasta sayısının

54, orta seviyede (100-150 (ng B/ml kan)) bor maruziyeti olan hasta sayısının 20 ve yüksek seviyede (>150 (ng B/ml kan)) bor maruziyeti olan hasta sayısının ise 34 olduğu görüldü. Yüksek maternal bor düzeyleri olan annelerin düşük bor düzeyleri olan annelere kıyasla doğum ağırlıkları ve doğum haftası açısından anlamlı oranda düşük değerlere sahip oldukları görüldü (her $p < 0.001$). Benzer şekilde maternal serum bor düzeyleri ile doğum ağırlığı (Figür 1) ve doğum haftası (Figür 2) arasında da negatif yönde ilişki olduğu görüldü. Korelasyon analizinde EFW ($r: -0.548$, $p < 0.001$) ile maternal bor seviyeleri arasında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü.

Tablo 10. Hastalar bor maruziyeti açısından gruplandırıldığında düşük, orta ve yüksek seviye kan bor düzeyleri ile fetal ultrasonografik veriler arasındaki ilişki.

	Düşük seviye bor maruziyet grubu (n=46) < 100 (ng B/ml kan)	Orta seviye bor maruziyet grubu (n=20) 100-150 (ng B/ml kan)	Yüksek seviye bor maruziyet grubu (n=34) >150 (ng B/ml kan)	P
Bor (ng B/ml)	52.37±6.70	135.08±121.74*	441.42±186.21#	<0.001
EFW (g)	2720.79±481.22	2460.06±471.20	1965.38±442.21#	<0.001
Grup (n/%)				
Normal	40 (% 40)	13 (% 13)	7 (% 7)	<0.001
İUGG	14 (% 14)	7 (% 7)	27 (% 27)	
Baş Çevresi (HC) cm	35.08±1.99	34.76±1.67	32.66±2.32#	<0.001
Abdominal çevre (AC) cm	35.24±2.12	34.37±2.21	31.05±2.32#	<0.001
Femur uzunluğu (FL) cm	35.06±2.00	34.03±2.26	32.55±2.10#	<0.001
BPD	35.13±1.83	34.74±2.16	32.58±2.46#	0.003
Dopler S/D	2.47±0.51	2.67±0.52	2.73±0.51*	0.044

Veriler ortalama±standart sapma (O±SD) olarak sunulmuştur.

* <0.05 Düşük bor maruziyeti grubu ile

#<0.01 Düşük bor maruziyeti grubu ile

Tablo 11. Düşük, orta ve yüksek persentil gruplarına göre bor düzeyleri

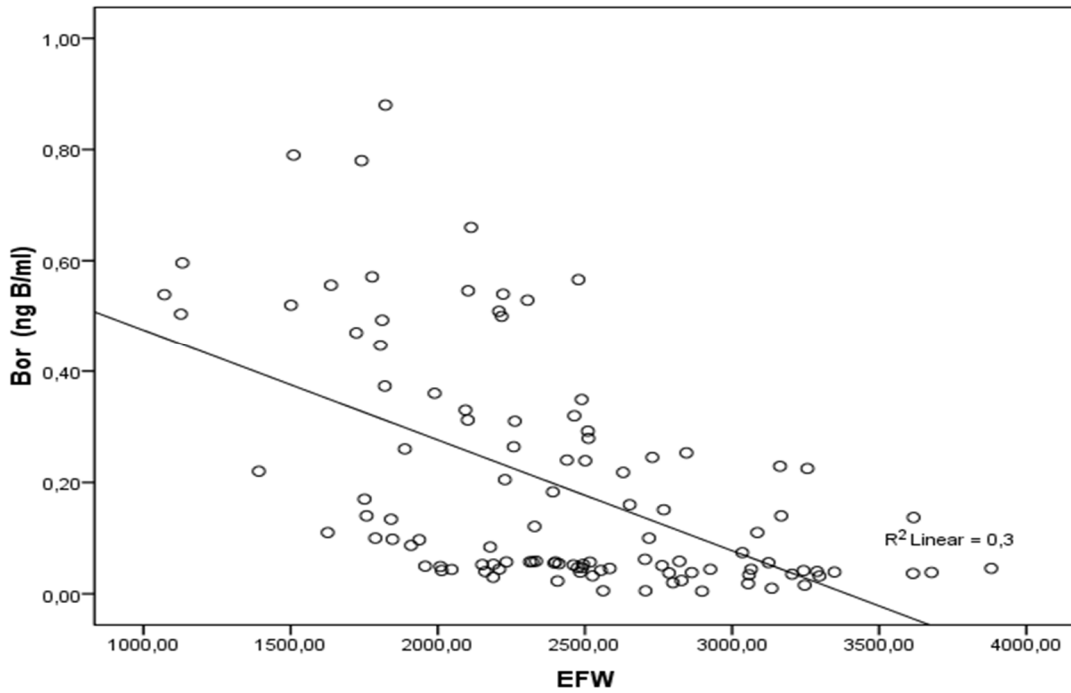
	< 10 persentil grubu (n=50)	10-25 persentil grubu (n=11)	> 25 persentil grubu (n=39)	P
Bor (ng B/ml)	307.81±258.08	184.72±129.92*	42.14±28.30#	<0.001

Veriler ortalama±standart sapma (O±SD) olarak sunulmuştur.

* <0.05 Düşük bor maruziyeti grubu ile

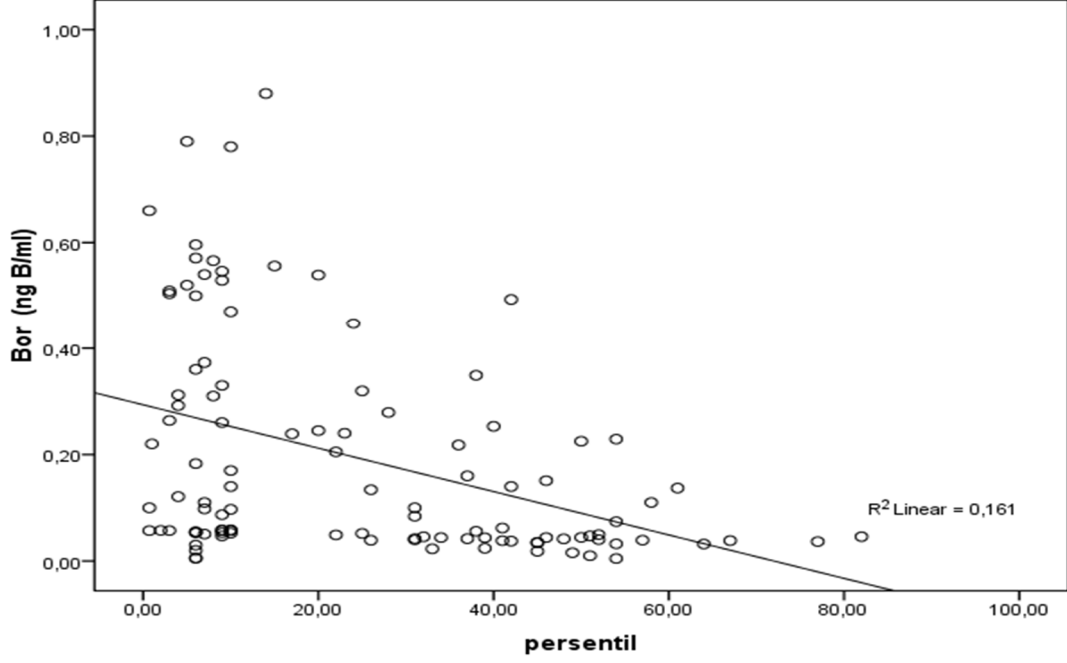
#<0.01 Düşük bor maruziyeti grubu ile

Hastalar persentillere göre gruplandırılıp maternal bor düzeyleri açısından değerlendirildiğinde en yüksek bor düzeylerinin < 10 persentil grubunda olduğu görüldü. > 25 persentil grubunda yer alan fetüslerin maternal serum bor düzeyleri ile her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.001$).



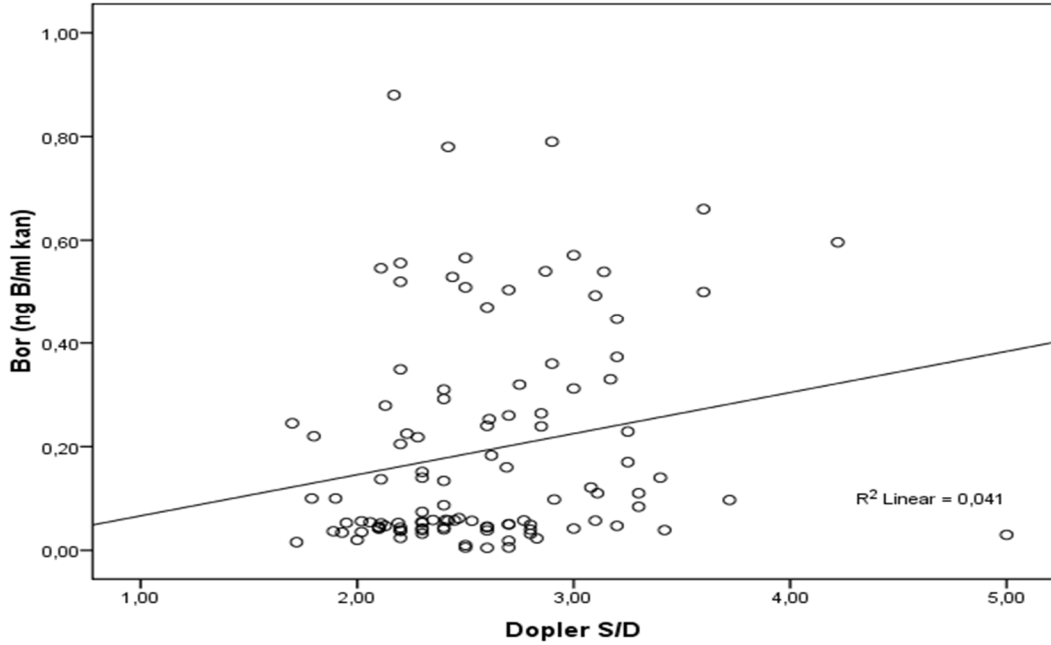
Şekil 1. Maternal serum bor düzeyi ve tahmini fetal ağırlık arasındaki negatif ilişki

Çalışmamızda maternal serum bor düzeyleri ile EFW arasında negatif yönde kuvvetli ilişki olduğu görüldü ($r:-0.548$, $p=<0.001$).



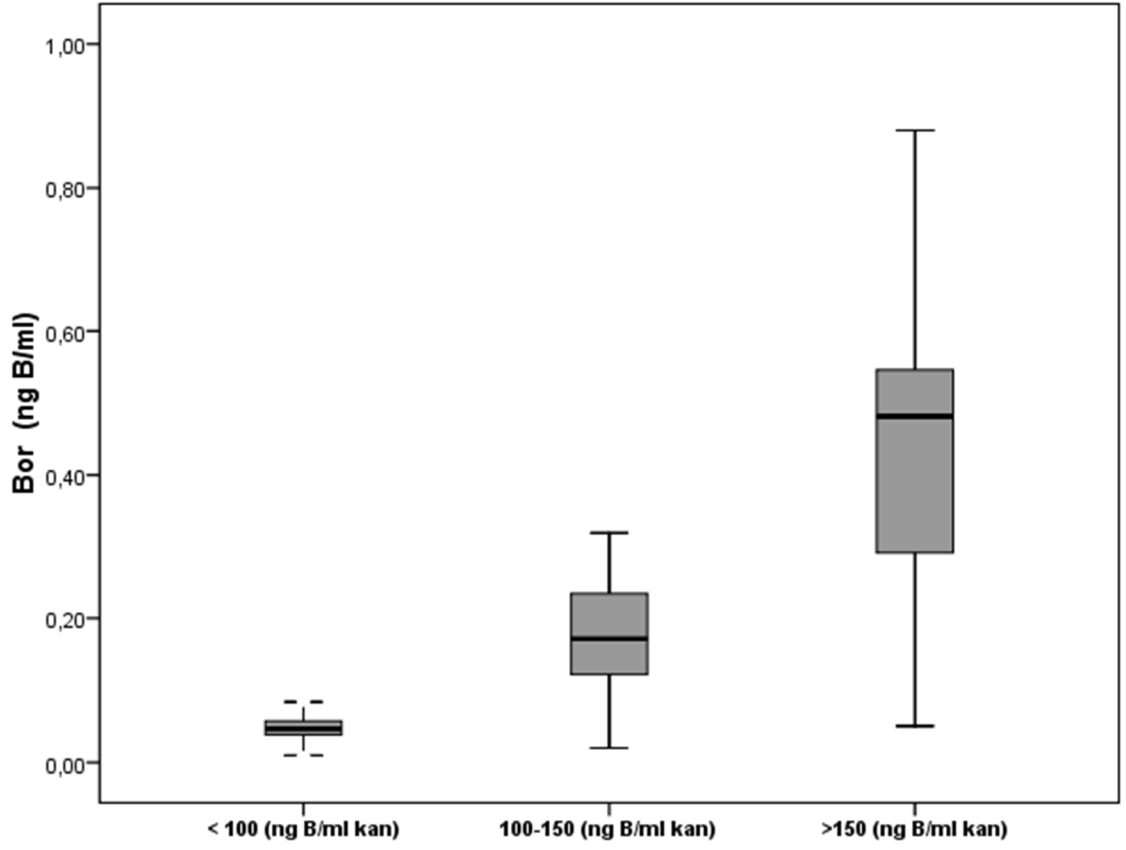
Şekil 2. Maternal serum bor düzeyleri ve percentil arasındaki ilişki

Çalışmamızda maternal serum bor düzeyleri ile percentil arasında negatif yönde kuvvetli ilişki olduğu görüldü ($r:-0.401$, $p=<0.001$).



Şekil 3. Maternal serum bor düzeyleri ve Dopler S/D arasındaki ilişki

Çalışmamızda maternal serum bor düzeyleri ile dopler S/D arasında pozitif yönde ilişki olduğu görüldü ($r:0.203$, $p=0.036$).



Şekil 4. Düşük orta ve yüksek maruziyet gruplarında maternal serum bor konsantasyonları

5. TARTIŞMA

Perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli faktörlerden biri olan İUGG pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenlerden biri de lityum, çinko ve bor gibi çeşitli metaloitlere maruziyettir. Son zamanlarda maternal serum bor düzeyi ile fetal gelişim arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmuş olup yine de bu konu ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı sayıda ve çelişkili sonuçlar içermektedir (23,88-90).

Hem bor eksikliği hem de toksisitenin, bitki ve hayvanların metabolizması için olumsuz sonuçları olabileceği gösterilmiştir (89,91). Genel olarak, metaloidler biyolojik sistemlerde farklı hücresel mekanizmaları etkileyerek toksisiteye yol açar. Metalloid toksisitesinin nedenleri arasında oksidatif ürünlerin artışı ya da antioksidan mekanizmalarda bozulmaya bağlı DNA hasarı, DNA onarım sistemlerinin ve membran fonksiyonlarının bozulması veya protein katlanması, protein fonksiyonunun ve aktivitelerinin inhibisyonunu bulunmaktadır (92).

Sebze, meyve, kuruyemiş gibi ürünlerle günlük diyetle alınan bor miktarı 1–7 mg civarında olup, sağlıklı insanlarda serum bor seviyeleri 15 ile 80 µg/kg arasında değişmektedir (93). Bor, gastrointestinal sistemden tamamen emilir ve vücutta borik asit olarak bulunur (94). Esansiyel elementlerden birisi olan bor; karbonhidrat, mineral metabolizması, enerji tüketimi, çeşitli enzim aktivitelerinin düzenlenmesi steroid hormon metabolizması, sağlıklı kemik gelişimi, hücre zarı korunması ve embriyonik gelişim gibi olaylarda rol oynamaktadır (95,96). Yapılan çalışmalarda bor içeren bileşiklerin anti-enflamatuar (97,98), anti-kanser (99), anti-protozoal (100) ve antibakteriyel ajanlar (101) olarak kullanımı araştırılmaktadır. Aynı zamanda yüksek miktarda borun akut alımının ya da kronik toksisitesinin de, tavuk ve sıçanlarda bağışıklık sistemi organlarının gelişimini engellediği (102), fetal vücut ağırlığında azalma ve gelişimsel anomalilere (103,104) neden olduğu bildirilmiştir. Deneysel bir çalışmada 13.3 mg/kg/gün dozunda alımlarda gelişimsel bozukluğa neden olabileceği gösterilmiştir (105,106). Yapılan hayvan çalışmalarında tespit edilen maks serum bor konsantrasyonu 1270 ng iken insan çalışmalarında ise en yüksek maternal serum bor konsantrasyonu 975.7 ng olarak tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz en yüksek bor konsantrasyonu 883 ng idi. Toksik dozda bor'a akut maruziyetle ilgili literatürde az sayıda veri bulunmaktadır. Nielsen ve ark toksik dozda oral bor maruziyeti olan iki bebek hastada anemi, konvülsiyon, eritem ve birkaç hafta

boyunca kıllarla azalma görüldüğünü bildirirken (107), başka bir çalışmada ise iki fincan borik asit tozu içen orta yaştaki bir erkek hastada mortalite geliştiği bildirilmiştir. Bu hastada kan bor seviyesinin 52 saat sonrasında bile yaklaşık 42 mg / dL ölçüldüğü ve kardiyak nedenlerden hastanın maruziyetin üçüncü gününde öldüğü bildirilmiştir (108).

Kronik bor maruziyeti ile ilgili yapılan çalışmaların temeli hayvan çalışmalarına dayanmakta olup bir birinden farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, borun erkek üreme hücrelerine toksik etkileri olduğunu, bu hastalarda özellikle düşük sperm sayısı (109) ve fetal gelişimsel toksisiteye (fetal iskelet malformasyonları ve bozulmuş fetal büyüme) neden olduğunu göstermekte iken, Robbins (110) ve Başaran (111) iki farklı çalışmada bor ve semen kalitesi arasında ilişkiyi değerlendirmiş ve bor işçilerinde hareketlilik, morfoloji açısından sonuçların kontrol gruplarıyla farklı olmadığını vurgulamışlardır. Harari ve ark. çalışmalarında bor'un plasentadan geçtiğini (112), Huel ve ark. ise fetusun, bor toksisitesine karşı özellikle duyarlı olduğunu bildirilmiştir (22). DSÖ İçme Suyu Kalitesi Kılavuzunun geliştirilmesi için yapılan deneysel çalışmalarda da gebelikte yüksek konsantrasyonda bor maruziyetinin İUGG gibi kritik etkileri olduğu gösterilmiştir (113). Ayrıca bazı hayvan çalışmalarında gestasyonel bor maruziyetinin fetal büyüme, böbrek lezyonları ve kostokondral malformasyonların yanında fetal beyin hasarına neden olduğu bildirilmiştir. (106, 114).

Bor toksisitesinin mekanizması net olmamakla birlikte postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve fosfor ile etkileşime girdiği gösterilmiştir (95). Plasental dokuda δ -aminolevulinik asit dehidrataz aktivitesini bozduğu (22) yada serum tiroid hormonu konsantrasyonları üzerine azaltıcı etkiler göstererek gelişme geriliği yapabileceği iddia edilmiştir (117).

Literatürde İUGR tanımlaması için fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması, fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3 - 5 -15 percentilin altında olması veya 2 SD altında olması gibi pek çok tanımlama yapılmış olup (1-3) en sık kullanılanlardan birisi bizim de çalışmamızda kullandığımız ACOG tarafından yapılmış olan "tahmini doğum ağırlığının gestasyonel yaş için 10. percentilin altında olması"dır. Hastalarımızın %50'sinde fetal ağırlık 10 percentilin altında iken %15.0'inde 5 percentilinde altında olduğu görüldü.

Daha öncede belirtmiş olduğumuz üzere İUGG etiyojisinde maternal, plasental ve fetal nedenler bulunmakta olup bu nedenlerin her hangi birisindeki patoloji gelişme geriliğine neden olabilmektedir (28). Ancak çalışmamız idiopatik İUGG bulunan gebelerden meydana gelmiş olup çoğul gebeliği olan, diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, bağ dokusu hastalığı, inflamatuvar veya infektif bozukluğu bulunan, kalp hastalığı olan hastalar ile aspirin, warfarin, lipid düşürücü ilaçlar, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar veya antibiyotikler ile tedavi edilen hastalar gibi hastalıklardan yada yukarıda belirtilen ilaç kullanım öyküsüne sahip olanlar hastalar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca anne yaşı, ırk, ek hastalıklar gibi durumlar standardize edilmeye çalışıldı. Tablo 5’de maternal demografik özellikler gösterildi. Bu özelliklerden de anlaşılacağı üzere gruplar arasında gelişme geriliğine neden olabilecek fark olmadığı görüldü.

Çalışmamızda fetal ultrasonorafik ölçümlerde İUGG görülen hastalarda biparyetal çap, baş çevresi, karın çevresi ve femur boyu değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda düşük olduğu (tüm $p < 0.001$), umblikal arter S/D oranının ise İUGG grubunda (2.70) anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p = 0.030$). Schulman ve ark. 26. gebelik haftasından sonra uterin arter Dopplerinde S/D oranının ikinci trimester başlarında hızla 2.0 ± 0.3 ’e düştüğünü bu durumun sekonder trofoblastik invazyonun bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (116). Lin ve ark. uterin arter doppler incelemesinde patolojik S/D oranını 2,5 olarak kabul etmişler ve bu değer % 92,3 pozitif belirleyicilik değeri ile, miyometriyal trofoblastik invazyondaki eksikliği gösterdiğini belirtmişlerdir (117). Çalışma sonuçlarımızı fetal ölçümler açısından değerlendirdiğimizde İUGG olan hastalarda maternal serum bor düzeylerinin anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (< 0.001). Hastalar bor maruziyeti açısından değerlendirildiğinde ise yüksek bor maruziyeti olan grupta (> 150 ng/B/ml kan) baş çevresi, abdominal çevre ve femur uzunluğu değerlerinin düşük maruziyet grubundan anlamlı oranda farklı olduğu (tüm $p < 0.001$) görüldü. Dopler S/D değerlerinin ise anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p = 0.044$). Yapılan korelasyon analizinde maternal serum bor düzeyleri ile dopler S/D arasında pozitif yönde ilişki olduğu görüldü ($r: 0.203$, $p = 0.036$). Çalışma sonuçlarının fetal ölçümler açısından değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Igra ve ark 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada 194 hastalık bir çalışma grubunda serum bor konsantrasyonlarının 0.73-605 µg / L (ortanca 133 µg / L) arasında değiştiğini ilerleyen gebelik haftalarıyla birlikte konsantrasyonun muhtemelen kemikte biriken borun açığa çıkması nedeniyle arttığını ve 80 µg / L üzerindeki serum bor konsantrasyonlarının doğum uzunluğu ile ters ilişkili olduğunu ve serum bor konsantrasyonlarındaki her 100 µg / L artışla boy uzunluğunda 0.9 cm'lik ağırlıkta ise 120 gr'lık azalmayla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (89). Ancak yapılan diğer çalışmalarda Igra ve ark. çalışma grubunda yer alan hastaların serum Lityum düzeylerinin de yüksek olduğu ve ayrıca bu çalışmanın yapıldığı bölgenin yüksek irtifası nedeniyle bu İUGG'nin bu iki faktör nedeniyle ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (24,90). Hjelm ve ark ise yakın dönemde yapmış oldukları bir çalışmada pre ve postnatal dönemde çevresel boron maruziyetinin infant büyümesi üzerine olan etkisini değerlendirmişler ve artmış bor maruziyeti ile antropometrik ölçümler arasında negatif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada maternal serum boron konsantrasyonlarının 47–624 µg arasında değiştiği bulunmuş olup çalışmanın önemli olduğunu düşündüğümüz yönlerinden birinin de maternal boron düzeyleri ile anne sütü boron konsantrasyonu arasındaki kuvvetli ilişkidir. Bu çalışmada üzerinde durulan bir diğer önemli nokta ise kord kanındaki yüksek bor konsantrasyonları olan bebeklerin boylarının daha kısa olma eğilimleridir. Ayrıca bebeklerin yüksek idrar bor düzeyleri ile vücut ağırlığı ve baş çevresi arasında da güçlü bir ters ilişki olduğu ifade edilmiştir. Hjelm ve ark. idrar bor konsantrasyonunda iki katlık artışın persentilde 0.15 SD'ye tekabül eden 141 g vücut ağırlığındaki bir düşüşle ve bebek baş çevresinde ise 0.21 SD'ye tekabül eden 0.39 cm'lik azalmayla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (24). ancak bu çalışmanın da zayıf noktalarından birisi çalışmanın deniz seviyesinden 3100-4070 mt seviyesinde yapılmış olması sayılabilir. Bilindiği gibi Jensen ve Moore (118), yüksek irtifanın İUGG ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak hem Igra hem de Hjelm ve ark çalışmalarında çalışma grubunda yer alan hastaların doğumlarından beri bu bölgede yaşamaları nedeniyle ortam adaptasyonunun olduğu ve irtifa etkisinin göz ardı edilebileceğidir.

Duydu ve ark Türkiyede Bandırma ve Bigadiç bölgesinde 2018 de yapmış oldukları bir çalışmada maternal bor konsantrasyonunun 3.28 975.66 ng B/g seviyesinde olduğunu, 56 hastanın serum boron konsantrasyonunun 100 ng B/g'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. maternal bor konsantrasyonları 100-150 ng/g olan

hastalarda her 1 ng B/g kan bor düzey artışının doğum ağırlığında 4,1 g azalma ile ilişkili olduğu, doğum ağırlıkları ve kan bor konsantrasyonları arasında negatif yönde ilişki bulunduğu ancak ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (91). Ancak bu çalışmada maternal bor seviyeleri Igra ve Hjelm'in çalışmalarındaki seviyelere göre oldukça düşük seviyede bulunmuş olup daha yüksek serum bor düzeylerinde ilişkinin anlamlı olabileceği bildirilmiştir.

Çalışma sonuçlarımız maternal serum bor düzeyleri ve İUGG açısından değerlendirildiğinde gestasyonel haftaya göre düzeltilmiş İUGG oranının %48.14 olduğu görüldü. İUGG grubunda maternal bor düzeylerinin (307.81±258.08) İUGG olmayan gruba göre (117.50±114.29) anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (<0.001). Ayrıca hastalar bor maruziyeti açısından gruplandırıldığında maternal serum bor düzeyleri < 100 (ng B/ml kan) olan hastaların yüksek maternal bor düzeyleri olan hastalara kıyasla doğum ağırlıkları ve doğum haftası açısından anlamlı oranda yüksek değerlere sahip oldukları (her p<0.001) ve yapılan korelasyon analizinde hem doğum ağırlığının (r:-0.548, p<0.001) hem de doğum haftasının (r:-0.377, p<0.001) maternal bor seviyeleriyle negatif yönde korele olduğu görüldü. yüksek seviye bor maruziyet grubunda hastaların % 25.1'inde İUGG görülürken grup içi oranı %79.4'e tekabül etmekteydi. Sonuçlarımızın Igra ve Hjelm'in sonuçlarıyla benzerlik gösterdiği görüldü.

Duydu ve ark. (90) çalışmalarında hastalarını bor maruziyeti açısından bizim çalışmamıza benzer şekilde gruplandırmışlar ve yüksek maruziyet grubunda (n=27 (%13.5)) maternal bor düzeyinin 274.58 ± 213.00 ng B/g blood olduğunu bildirmişler bizim çalışmamızda ise hastaların %34'ü yüksek bor maruziyetinde idi ve ortalama bor düzeyi 441.42±186.21 ng B/g blood idi. Bizim çalışmamızda hem hasta sayısı hem de hastaların ortalama maternal bor düzeyleri Duydu ve ark çalışmalarına göre daha yüksek olduğu görüldü. Ancak mevcut çalışmada maternal serum bor düzeyi ile İUGG arasında ilişki bulunamamış olup bizim çalışmamızda daha fazla sayıda hastanın daha yüksek maruziyet durumunda olması ve İUGG arasına ilişki olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamızda yüksek maruziyet olan hastalarda ultrasonografi ölçümler açısından da hem orta hem de düşük maruziyet grubu ile arasında fark olduğu görüldü. Çalışmamızda hastaları persentil seviyelerine göre gruplandırdık 10 persentil altında olan hastalarda maternal serum bor düzeyleri 307.81±258.08 ng B/g/ml kan iken 25. persentil üzerinde olan hastalarda 42.14±28.30 ng B/g/ml kan idi (p<0.001). Yaptığımız literatür taramasında hastalar persentil açısından gruplandırılmadığı için verilerimiz

literatürle kıyaslanamadı. Ancak sonuçlarımızın daha önce yapmış olduğumuz gruplandırmalardan elde ettiğimiz sonuçlarla paraleldi.



6. SONUÇ

Çalışmamızda, maternal serum bor düzeyinin İUGG tanısı almış olan gebelerde maternal serumda artmış olduğu, ayrıca maternal serum bor düzeyleri ile doğum haftası arasında da negatif yönde ilişki olduğu saptandı. İUGG'nde maternal serum bor seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olarak belirlenmesi, İUGG'nde borun rolü olabileceğini akla getirmektedir. Bilindiği gibi bor gıdalar ve şişelenmiş içme sularıda dahil dünyadaki diğer pek çok alanda, yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda borun anne sütünden de alınabildiği ve bebeklerde de gelişme geriliğine katkısını sürdürdüğü görülmüştür. Bu durum halk sağlığı açısından önemli sonuçlar doğurabilir. Ancak halen bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: Clinical Management Guidelines for Obstetricians – Gynecologists. ACOG Practise Bulletin No. 12 American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000. to AGA neonates. Cytokine. 2013;61(2):591-4.
2. Williams obstetrik, F.Gary Cunningham, Kenneth J.Leveno, Steven L.Bloom, John C.Hault, Dwight J.Rouse, Catherina Y.Spong,2014 sayfa 842
3. Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine 2008;18:9 :247-252.
4. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, et al: Excess mortality and morbidity among small for gestational age premature infants: a population based study. J Pediatr 2003;143:186-191.
5. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak F A, Figueras F. Intrauterine restriction (IUGR). J. Perinat. Med. 36 (2008) 277–281.
6. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterin growth restriction. Practise Bulletin No:134. May 2013.
7. Garite TJ, Clark R & Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 481–487.
8. Kennelly M M, Farah N, Turner M J and Stuart B. Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction. Prenat Diagn 2010; 30: 395–401.
9. Figueras F, Benavides A, Del Rio M . Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. Ultrasound Obstet Gynecol 2009; 33: 39–43.
10. Lewicka I, Kocyłowski R, Grzesiak M, Gaj Z, Oszukowski P, Suliburska J. Selected trace elements concentrations in pregnancy and their possible role - literature review. Ginekol Pol. 2017;88(9):509-514.
11. Kuru, R., Yılmaz, S., Taşlı, P. N., Yarat, A., Şahin, F. Boron Content of Some Foods Consumed in Istanbul, Turkey. Biol Trace Elem Res. 2019;187(1):1-8.

12. Korkmaz, M. (). Borun İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2016;3(2):199-201.
13. Uçkun, Z. Esansiyel bir komponent: bor-borun günlük alımı ve fizyolojik etkileri.. J Turkish Sci Rev. 2013; 6:119-23.
14. Çakır, S., Eren, M. Bor'un Oksidatif Stres ve DNA Hasarı Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;25 (2):88-91.
15. Velioglu S., Şimşek A. İnsan sağlığı ve beslenme açısından bor, Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi Anadolu. 2003;4(2):123-130.
16. Khaliq H., Juming Z., Ke-Mei P. The physiological role of boron on health. Biological trace element research. 2018;186:(1): 31-51.
17. Kuru, R., Yarat, A. Boron and a Current Overview of its Effects On Health. Clin Exp Health Sci. 2017;7:107-114.
18. Weir RJ Jr, Fisher RS. Toxicologic studies on borax and boric acid. Toxicol Appl Pharmacol. 1972;23(3):351-364.
19. Price, CJ., Strong, PL., Marr, MC., Myers, CB., Murray FJ. Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. Fundam Appl. Toxicol. 1996;32(2):179-193.
20. Harari F, Langeén M, Casimiro E, Bottai M, Palm B, Nordqvist H, Vahter M. Environmental exposure to lithium during pregnancy and fetal size: a longitudinal study in the Argentinean Andes. Environ Int. 2015;77:48-54.
21. Huel G, Yazbeck C, Burnel D, Missy P, Kloppmann W. Environmental boron exposure and activity of delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) in a newborn population. Toxicol Sci. 2004;80(2):304-9.
22. Ince S, Erdogan M, Demirel HH, Agca Y, Dal G, Uguz C. Boron enhances early embryonic gene expressions and improves fetal development of rats. J Trace Elem Med Biol. 2018 Dec;50:34-46. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.06.002. Epub 2018 Jun 2.
23. Hjelm C, Harari F, Vahter M. Pre- and postnatal environmental boron exposure and infant growth: Results from a mother-child cohort in northern Argentina. Environ Res. 2019 Apr;171:60-68.

24. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al: Customised antenatal growth charts.1992 64 Lancet 339:283-287.
25. Brodsky D, Christou H. Current Concepts in Intrauterine Growth Restriction. J Intensive Care Med 2004 19: 307.
26. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1977 ;84(3):165-174.
27. Campbell S: Fetal growth. Clin Obstet Gynaecol 1:41-47, 1974.
28. Sharma D, Sharma P, Shastri S. Genetic, metabolic and endocrine aspect of intrauterine growth restriction: an update. Campbell S: Fetal growth. Clin Obstet Gynaecol 1:41-47, 1974.
29. Sibai BM.Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:369-377
30. Groom KM, North RA, Poppe KK, Sadler L, McCowan LM. The association between customised small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestation at delivery. BJOG. 2007 ;114(4):478-484.
31. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants.Am J Obstet Gynecol. 2004 ;191(3):700-707.
32. Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA :Chronic renal disease and pregnancy and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1990;63:453.
33. Hytten FE. Nutrition in pregnancy. Postgrad Med J. 1979;55(643):295-302.
34. Stellato TA, Danziegr LH, Pharm D, et al. Fetal salvage with maternal TPN:the pregnant mother as her own control. J Parenteral Enteral Nutr 1988;12:412-413.
35. Anatov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. J Pediatr 1947; 30:250-259.
36. 46-Smith CA. Effect og maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). J Pediatr 1947 ;30:229-243.

37. 47-Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ : The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;165:71-75.
38. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery :prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162:213-218
39. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjø P. Smoking, hemoglobin levels, and birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:752-8.
40. Lu MC, Halfon N. Racial and ethnic disparities in birth outcomes: a lifecourse perspective. *Matern Child Health J.* 2003 ;7(1):13-30.
41. Sparks PJ. Do biological, sociodemographic, and behavioral characteristics explain racial/ethnic disparities in preterm births? *Soc Sci Med.* 2009;68(9):1667-1675.
42. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology.* 11(4):427-33;2000
43. Berlin I, Radzius A, Henningfield JE, Moolchan ET: Correlates of expired air carbon monoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine. *Nicotine Tob Res.* 2001;3(4):325-331.
44. Goel P, Radotra A, Singh I, et al.: Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med.* 2004;50(1):12-16.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy- United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;8;53 (39):911-5.
46. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit.* 2003 ;25(2):132-136.
47. Kinzler W L and Kaminsky L . Fetal Growth Restriction and Subsequent Pregnancy Risks. *Semin Perinatol* 2007 31:126-134.

48. Campillo F, Remezal M, Vez MD, Navarro-Pando JM, Perez-Flores D, Parrilla JJ, Abad L. Symmetrical fetal growth retardation after gestational cocaine exposure in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117(2):148-153.
49. Kliegmann RM. Intrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal- perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*(6. ed). Mosby Year Book, St Louis. 1997:203-240
50. Van Dongen AJ, Verboon-Maciolek MA, Weersink AJ, Schuurman R, Stoutenbeek P. Fetal growth restriction and viral infection. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):576-577.
51. Kliegmann RM. Intrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). 1998:
52. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM et al. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 168(2): 547–555.
53. Gilbert GL. 1: Infections in pregnant women. *Med J Aust.* 2002 ;176(5):229-236.
54. Moerman P, Fryns JP, Goodeeris P, Lauweryns JM. Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. *J Hum Genet* 1982; 30(1):17-38.
55. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction—genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9: 371-378.
56. Knox GE: Influence of infection on fetal growth and development. *J Reprod Med* 1978;21:352-359.
57. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):187-196.
58. Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al: No improvement in outcome of nationwide extremely low birthweight infant populations between 1996-7 and 1999- 2000. *Pediatrics* 2007;119:29-36.
59. Nardoza LM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(1):1-13.

60. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2006;26(5):428-32.
61. Robinson WP, Peñaherrera MS, Jiang R, Avila L, Sloan J, McFadden DE, Langlois S, von Dadelszen P. Assessing the role of placental trisomy in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30(1):1-8.
62. Laurini R, Laurin J, Marsal K, Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation :*Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ;73:529-534
63. Pollack RN, Divon My. Intrauterine growth retardation :definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:99-107.
64. Gardosi J, Francis A: Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *J Obstet Gynaecol.* 1999;106(4):309-317.
65. Jelks A, Cifuentes R, Ross MG: Clinician bias in fundal height measurement. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):892-899.
66. American College of Obstetricians and Gynecologists:Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No: 12, January 2000b
67. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:164–169.
68. Platz E, and Newman R . Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry . *Semin Perinatol* 2008 32:140-147.
69. Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, et al: How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:678- 687.
70. Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998; 92(6): 908–912.
71. Neilson JP. Symphysis—fundal height measurement in pregnancy (Cochrane review). *The Cochrane Library*; 2004. p. 1– 9

72. Lubchenco LO. Classification of high risk infants by birth weight and gestational age: an overview. *Major Probl Clin Pediatr.* 1976;14:1-279.
73. Scott KE, Usher R. Fetal malnutrition: its incidence, causes and effects. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94(7): 951–963.
74. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ.. Extremely growth-retarded infants: is there a viability centile? *Pediatrics* 2006; 118(2): 758–763.
75. Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3): 434–438.
76. Levy-Marchal C & Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004; 5(3): 147–153.
77. St Clair D, Xu M, Wang P et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005; 294(5): 557–562.
78. Wells, P.G., Lee, C.J., McCallum, G.P., Perstin, J., Harper, P.A., 2010. Receptor- and reactive intermediate-mediated mechanisms of teratogenesis. *Handbook Exp. Pharmacol.* 196, 131–162.
79. Silbergeld, E.K., Patrick, T.E., 2005. Environmental exposures, toxicologic mechanisms, and adverse pregnancy outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 192, S11–21.
80. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fidan AF, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2010;24(3):161-4.
81. Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environ Health Perspect.* 1994;102 Suppl 7:5-11.
82. Yenmez N. Stratejik bir maden olarak bor minerallerin Türkiye için önemi. *Coğrafya Dergisi.* 2009(19):59-94.

83. Henderson KA, Kobylewski SE, Yamada KE, Eckhert CD. Boric acid induces cytoplasmic stress granule formation, eIF2 α phosphorylation, and ATF4 in prostate DU-145 cells. *BioMetals*. 2015;28(1):133-41.
84. Şayli BS. Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. *Biological trace element research*. 2003;93(1-3):19-29.
85. Ayrancı DFE. Akut Borik Asit Uygulanan Sıçanlarda Testis, Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokuları Üzerinde Gözlenen Histopatolojik Değişimler. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Eskişehir, (Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ünal Özelmaz), 2005; 4-12.
86. Wang Y, Zhao Y, Chen X. Experimental study on the estrogen-like effect of boric Acid. *Biological trace element research*. 2008;121(2):160-70.
87. Scorei R, Ciubar R, Ciofrangeanu CM, Mitran V, Cimpean A, Iordachescu D. Comparative effects of boric acid and calcium fructoborate on breast cancer cells. *Biological trace element research*. 2008;122(3):197-205.
88. Igra, AM, Harari F, Lu Y, Casimiro E, Vahter M. Boron exposure through drinking water during pregnancy and birth size. *Environ. Int.* 2016;95,54–60.
89. Camacho-Cristóbal JJ, Rexach J, González-Fontes A. Boron in plants: deficiency and toxicity. *J Integr Plant Biol*. 2008;50(10):1247-55.
90. Duydu Y, Başaran N, Üstündağ A, Aydın S, Yalçın CÖ, Anlar HG, et al. Birth weights of newborns and pregnancy outcomes of environmentally boron-exposed females in Turkey. *Arch Toxicol*. 2018;92(8):2475-2485.
91. Yazbeck C, Kloppmann W, Cottier R, Sahuquillo J, Debotte G, Huel G, Health impact evaluation of boron in drinking water: a geographical risk assessment in Northern France, *Environ. Geochem. Health* 2005;27:419–427.
92. Uluisik I, Karakaya HC, Koc A. The importance of boron in biological systems. *J Trace Elem Med Biol*. 2018 Jan;45:156-162.
93. Clarke WB, Webber CE, Koekebakker M, Barr RD, Lithium and boron in human blood, *J. Lab. Clin. Med.* 1987;109:(2):155–158.
94. Hunt CD, Regulation of enzymatic activity – one possible role of dietary boron in higher animals and humans, *Biol. Trace Elem. Res.* 1998;66: 205–225.

95. Tanaka M, Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Pflugers Arch.* 2008 Jul;456(4):671-7.
96. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, et al. Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol Rep.* 2004;11(4):887-892.
97. Hall IH, Burnham BS, Chen SY, Sood A, Spielvogel BF, Morse KW. The antiinflammatory activity of boron derivatives in rodents. *Met-Based Drugs.* 1995;2(1):1-12.
98. Scorei RI, Rotaru P. Calcium fructoborate—potential anti-inflammatory agent. *Biol Trace Elem Res* 2011;143(3):1223-1238.
99. Scorei RI, Popa R. Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anti-Cancer Agents Med Chem (Formerly Curr Med Chem Anti-Cancer Agents)* 2010;10(4):346-51.
100. Jacobs RT, Plattner JJ, Keenan M. Boron-based drugs as antiprotozoals. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(6):586-92.
101. Gorovoy AS, Gozhina OV, Svendsen JS, Domorad AA, Tetz GV, Tetz VV, Lejon T. Boron-containing peptidomimetics – a novel class of selective anti-tubercular drugs. *Chem Biol Drug Des* 2013;81(3):408-13.
102. Q. Hu, S. Li, E. Qiao, Z. Tang, E. Jin, G. Jin, Y. Gu, Effects of boron on structure and antioxidative activities of spleen in rats, *Biol. Trace Elem. Res.* 2014;158:(1):73-80.
103. EGVM [Expert Group on Vitamins and Minerals] (2003) Safe upper levels for vitamins and minerals. <https://cot.food.gov.uk/commitee/committee-on-toxicity/cotreports/cotjointreports/evmreport>. Accessed 19 Mar 2018
104. EFSA [European Food Safety Authority] Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the tolerable upper intake level of boron (sodium borate and boric acid). *EFSA J* 2004;80:1-22
105. Pahl MV, Culver BD, Strong PL, Murray FJ, Vaziri ND, The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: a study based on normal dietary intake of boron, *Toxicol. Sci.* 60 (2) (2001) 252-256.

106. Price CJ, Marr MC, Myers CB, Seely JC, Heindel J, Schwetz BA, The developmental toxicity of boric acid in rabbits, *Fundam. Appl. Toxicol.* 1996;34:(2):176–187.
107. Nielsen FH. Boron in human and animal nutrition, *Plant Soil* 1997;193:(1–2):199–208.
108. Restuccio A, Mortensen ME, Kelley MT. Fatal ingestion of boric acid in an adult, *Am. J. Emerg. Med.* 1992;10:(6):545–547.
109. Weir RJ Jr, Fisher RS. Toxicologic studies on borax and boric acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1972 Nov;23(3):351-364.
110. Robbins WA, Xun L, Jia J, Kennedy N, Elashoff DA, Ping L. Chronic boron exposure and human semen parameters. *Reprod Toxicol* 2010;29:184–90.
111. Başaran N, Duydu Y, Bolt HM. Reproductive toxicity in boron exposed workers in Bandirma, Turkey. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2012;26:(2–3): 165–167.
112. Harari F, Ronco AM, Concha G, Llanos M, Grander M, Castro F, Palm B, Nermell B, Vahter M. Early-life exposure to lithium and boron from drinking water. *Reprod. Toxicol.* 2012;34:(4):552–560.
113. WHO, 2009. Boron in drinking-water. Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality Geneva. Switzerland.
114. Fail PA, Chapin RE, Price CJ, Heindel JJ. General, reproductive, developmental, and endocrine toxicity of boronated compounds. *Reprod. Toxicol.* 1998;12:(1):1–18.
115. Armstrong TA, Spears JW. Effect of dietary boron on growth performance, calcium and phosphorus metabolism, and bone mechanical properties in growing barrows. *J. Anim. Sci.* 2001;79:(12):3120–3127.
116. Schulman H, Ducey J, Farmakides G, Guzman E, Winter D, Penny B, Chi-Lee. Uterine artery Doppler velocimetry: the significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Dec;157(6):1539-42.
117. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 1):760-5.

118. Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am. J. Public. Health* 1997;87:(6):1003–1007



8. TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Simetrik ve asimetrik intrauterin gelişme geriliği'nin karakteristik özellikleri .5	.5
Tablo 2. İUGG'nin maternal risk faktörleri.	10
Tablo 3. İUGG'nin fetal risk faktörleri.....	12
Tablo 4. İUGG'nin plasental risk faktörleri.....	15
Tablo 5. Çalışmaya alınan hastalarının demografik özellikleri.....	25
Tablo 6. Çalışmaya alınan hastalarının rutin biyokimyasal ve hematolojik parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması.	26
Tablo 7. Her iki grupta yer alan hastaların fetal ultrasonografik verileri	27
Tablo 8. Çalışmaya katılan hastaların yenidoğan tahmini fetal ağırlıkları.	27
Tablo 9. Çalışmaya alınan grupların serum Bor düzeylerinin incelenmesi.	27
Tablo 10. Hastalar bor maruziyeti açısından gruplandırıldığında düşük, orta ve yüksek seviye kan bor düzeyleri ile fetal ultrasonografik veriler arasındaki ilişki.....	28
Tablo 11. Düşük, orta ve yüksek persentil gruplarına göre bor düzeyleri.....	29

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Maternal serum bor düzeyi ve tahmini fetal ağırlık arasındaki negatif ilişki	29
Şekil 2. Maternal serum bor düzeyleri ve persentil arasındaki ilişki.....	30
Şekil 3. Maternal serum bor düzeyleri ve Dopler S/D arasındaki ilişki.....	30
Şekil 4. Düşük orta ve yüksek maruziyet gruplarında maternal serum bor konsantasyonları	31



10. EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	53
EK 2. İntihal Raporu	55



11. EKLER

EK 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Fetal Gelişim Kısıtlı Olan Gebelerde Kan Bor Düzeyi Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	03

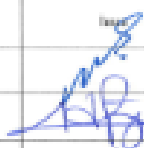


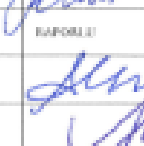
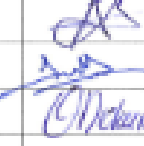




ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri AÇar Yurteğesi -46000/ K.MARAŐ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Deniz Cemil ARIKAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZE VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözetimsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dıő klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
	- Ses ve görüntü (Radyolojik / dijital / analog) kayıtları kullanılarak yapılan anjiy taraması				
	- Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma				
	- Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma				
ARAŐTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
İmza:

Not: Etik Kurul başkanı, Decussata notu tamamlayıcı her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Yürürlük Numarası	Dil				
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2019	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Açıklama						
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	yok					
	BÜYÜKLÜK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	yok					
KARAR BELGELERİ	Karar No:04	Tarih: 06.02.2019	Görüşme:201902					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekliliği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunan olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen metodolojide gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyelerinin salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve gelecekteki tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.							
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu						
BASKAN UNVANI / ADI / SOYADI:								
Unvan/Adı/Soyadı	Unvan/Adı/Soyadı	Kurumu	Çinisi*		Araştırma Etik Kurulu		Karar*	İmza
Doç.Dr. Mehmet BEKEREDİOĞLU	Prof.Dr.Emre ve Rahsanur Çayırhan	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hüseyin ÖZGÖR	Amazul ve Kurumunçayırhan AD	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mustafa GÖNÜL	Amazul	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ahmet Çiğdem AYKAN	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dr. Can ALPBAĞCI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek TÜRER	İç Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nurettin BURTTURAN	Endokrinoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fazlınur BİLAL	Kadınlık, Doğum, Doğum Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ercan YAMAN	Nefroloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ümit Mustafa ÖZGÜR	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ümit Mustafa ÖZGÜR	Diyetisyenlik	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mehmet Ali BİLİR	Genetik	Diğer Kurum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Ahmet KARADUT	Histoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mehmet YAMAN	Mikrobiyoloji	Sakarya	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Mehmet BİLİR	Mikrobiyoloji	Sakarya	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
*Toplantıda Belirtilen								

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKEREDİOĞLU

İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, imzasını ve kimliğini her sayfaya duası atmalıdır.

EK 2. İntihal Raporu

maternal serum bor düzeyinin

Yazar Deniz Arıkan

Gönderim Tarihi: 02-Eyl-2019 11:36PM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 1166319843

Dosya adı: zekeriya_tez_intihal.doc (406K)

Kelime sayısı: 9145

Karakter sayısı: 63973

maternal serum bor düzeyinin

ORJINALLIK RAPORU

% 5	% 5	% 3	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEYLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	www.tgcd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	ctf.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	ajcionline.org İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.genolab.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	dspace.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.tipdergi.duzce.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	-spor-organizasyonlarisporx.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.phdemegi.org İnternet Kaynağı	<% 1

28 www.ayaginabas.com <%1
İnternet Kaynağı

29 www.drbarak.com <%1
İnternet Kaynağı

30 www.utd.org.tr <%1
İnternet Kaynağı

31 SERHATLIOĞLU, Selami and KAZĞAN
BAYKUŞ, Esra. "Diyabetik Nefropatide Difüzyon
MR Bulguları", Fırat Üniversitesi, 2015.
Yayın

Antrenleri çıkar Özünde Ekleme/çıkarmaları çıkar Kapat
Bölümün Çıkart Özünde

12. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Zekeriya
Soyadı : Balık
Doğum Yeri ve Tarihi : Kahramanmaraş / 1980
Eğitimi : Kahramanmaraş Lisesi / 1998
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi / 2007
Yabancı Dili : İngilizce

