



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

**İNTRAUTERİN GELİşME KISITLILIğI TANISI ALAN
GEBELERDE MATERNAL SERUM GASDERMİN D
DÜZEYLERİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Berna Buse KOBAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2022



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**İNTRAUTERİN GELİşME KISITLILIĞI TANISI ALAN GEBELERDE
MATERNAL SERUM GASDERMİN D DÜZEYLERİNİN
ARAşTIRILMASI**

Dr. Berna Buse KOBAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat MUHCU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2022

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum dalındaki asistanlık eğitimim sürecindeki emeklerinden dolayı sayın klinik şefim Prof. Dr. Murat Muhcu'ya ve Doç. Dr. Ayşegül Özel'e,

Dört yıllık bu zorlu süreçte her düştüğümde ayağa kaldıran, koşulsuz şartsız bana güvenen, her zaman yanımda olan saygı değer hocam Doç. Dr. Oktay Kaymak'a,

Fakülte yıllarımda ufkumu açan, kadın hastalıkları ve doğum uzmanı olmak istememin sebebi sayın hocam Prof. Dr. Fatih Şendağ'a,

Acıbadem ailesinin mensubu olmaktan gurur duyduğum, asistanlık sürecinde de yanımda olan sayın hocalarım Prof. Dr. Mete Güngör, Prof. Dr. Mehmet Faruk Köse, Prof. Dr. Bülent Tıraş, Prof. Dr. Tayfun Bağış, Prof. Dr. Murat Naki, Prof. Dr. İbrahim Bildirici, Prof. Dr. Umut Dilek'e,

Fakülte yıllarımdan beri bilgi, beceri ve akademisyenliğini hep örnek aldığım ve alacağım, kadın cerrah olmanın ve kararlılığın timsali, desteğini her zaman omzumda hissettiğim sevgili hocam Prof. Dr. Özlem Pata'ya,

Cerrah olarak kararlılığına ve mükemmeliyetçiliğine hayran olduğum sayın hocam Prof. Dr. Bilgi Baca ve ekibine,

Bir hastanenin mükemmel nasıl yönetileceğini bana gösteren, her yaptığını takdirle izlediğim Altunizade Acıbadem'in direktörü Demet Çetin'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm uzmanlarımıza,

Asistanlık hayatım ve tez sürecimde bana desteklerini esirgemeyen, hep yanı başımda olan sevgili abim Dr. İbrahim Kale ve Dr. Volkan Erdoğan'a, çalışma arkadaşlarım Dr. Zeynep Yazıcı, Dr. Fatma İsmail Ali Ramadan, Dr. Ahmet Zengin olmak üzere tüm dostlarıma,

Hayatım boyunca beni destekleyen başarılarımın mimarı anneme,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, beraber çıktığımız bu yolda artık ailem olarak gördüğüm asistan arkadaşlarıma,

Murat, Vedat ve Can'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Berna Buse Kobal

İstanbul-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLER DİZİNİ	ix
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Normal fetal büyüme	3
2.3. Anormal fetal büyüme	4
2.3.1. Simetrik ve asimetrik IUGR	4
2.3.2. Simetrik IUGR	4
2.3.3. Asimetrik IUGR	5
2.3.4. Ortak sorunlar	6
2.3.5. Etiyoloji	7
2.3.5.1. Maternal Faktörler	7
2.3.5.2. Fetal faktörler	10
2.3.5.3. Plasental Faktörler	11
2.3.6. Fetal iyilik hali değerlendirmesi	12
2.3.6.1. Umbilikal arter	12
2.3.6.2. Orta serebral arter (MCA) doppler	13
2.3.6.3. Venöz doppler incelemesi	14
2.3.6.4. Aortik isthmus (AoI) doppler	15

2.3.6.5. Uterin arter doppler (UtA)	15
2.3.6.6. Biyofiziksel profil (BPP)	16
2.3.6.7. Amniyon sıvı hacmi ölçümü	16
2.3.6.8. Serum taraması	16
2.3.7. Gebelik haftası belirlenmesi	17
2.3.7.1. Klinik tarama	17
2.3.8. Ultrason Tanı	18
2.3.9. Amniyosentez	19
2.3.10. IUGR evrenlenmesi	20
2.4. Gasderminler	21
2.4.1. Gasdermin D	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR VE SİMGELER

IUGR	: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı
GSDM	: Gasdermin
NT	: N-terminal
IL	: İnterlökin
HMGB1	: High Mobility Group Box 1
ATP	: Adenozin Trifosfat
DAMP	: Danger-Associated Molecular Patterns
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
APS	: Antifosfolipid Sendromu
ACA	: Antikardiyolipin Antikorları
SD	: Standart Sapmanın
AC	: Karın Çevresi
HC	: Baş Çevresi
UA	: Umbilikal Arter
DV	: Duktus Venozus
PI	: Pulsatil İndeksi
CMV	: Sitomegalovirüs
UtA	: Uterin arter Doppler
AoI	: Aortik isthmus
DV	: Duktus venosus
BPP	: Biyofiziksel profil
NST	: NonStresTest
SAT	: Son Adet Tarihi
AFP	: Alfa-fetoprotein
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin

CRL	: Crown Rump Length
BPD	: Biparietal Diameter
USG	: Ultrasonografi
TFA	: Tahmini Fetal Ağırlık
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
HMGB	: High Mobility Group B
LPS	: Lipopolisakkarit
dsDNA	: Çift sarmallı DNA
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
DSF	: Disülfiram
DMF	: Dimetil Fumarat
DIC	: Dissemine Intravasküler Koagülasyon
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
USA	: Amerikan Birleşik Devletleri
IBM	: International Business Machines
RI	: Rezistan İndeksi
SS	: Standart Sapma
Ort	: Ortalama
HIV	: İnsan İmmün yetmezliği
DH	: Dendritik hücreler
S/D	: Sistolik/Diyastolik
MCA	: Orta serebral arter
AUC	: Eğri altında kalan alan

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Simetrik ve Asimetrik IUGR Farkları	7
Tablo 2: IUGR Evrenmesi	20
Tablo 3: IUGR Evrenmesine göre Doğum zamanı ve Doğum yöntemi	21
Tablo 4: GSDM'lerin Gen Lokalizasyonu, Dokulardaki Fizyolojik ve Patolojik Durumlarla İlişkileri	24
Tablo 5: Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo 6: Gebelerde doppler bulgularının karşılaştırılması	32
Tablo 7: Gruplar arasında obstetrik sonuçların karşılaştırılması.	33
Tablo 8: Gruplar arasında ortalama GSDMD düzeylerinin karşılaştırması.....	34
Tablo 9: Gebelerde GSDMD düzeyi ilişkili doppler bulgularının korelasyon analizleri.....	35
Tablo 10: İUGR olan hastalarda GSDMD'nin cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık .	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Simetrik IUGR Doppler Bulgularının Sıralanması (13).	5
Şekil 2: Asimetrik IUGR’de Doppler Değişikliklerinin Sırası (13).	6
Şekil 4: Gasdermin D’nin Diğer Sitokinlerle İlişkisi(53)	26
Şekil 5: Gasdermin D’nin Piroptosisdeki Mekanizması(53)	27
Şekil 6: IUGR ve kontrol grupları arasında ortalama GSDMD değerleri karşılaştırması	34
Şekil 7: Olgularda GSDMD düzeyi ile umbilical arter doppler PI değeri arasındaki korelasyon ilişkisi	36
Şekil 8: İUGR olan hastalarda GSDMD’nin ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan(AUC).....	36

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, gebelikte, üçüncü trimesterde maternal serum gasdermin D (GSDMD) düzeyi ile intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Prospektif kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma, Ocak 2022 ile Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniğine başvuran IUGR tanısı almış olan 40 gebe ile bu gebeler ile maternal yaş, gebelik haftası ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından eşleştirilmiş normal sağlıklı 40 gebe olmak üzere toplam 80 gebe üzerinden dizayn edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaşı, doğum haftaları, doğum yöntemi, yenidoğan ölçümleri (ağırlık, boyu, apgar skorları), tahmini fetal ağırlık, fetal biyometrik ölçümler, obstetrik Doppler değerleri kaydedildi. IUGR tanısı almış olan grup ile normal sağlıklı gebelerin oluşturduğu kontrol grubu maternal serum Gasdermin D düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup yaş ortalaması, VKİ, parite, doğum şekli, açısından benzerdi ($p>0,05$). IUGR olan grupta umbilikal arter Doppler (UAD) PI ve S/D, kontrol grubuna göre yüksekken, RI açısından fark yoktu ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,187$, sırası ile). Kontrol grubunda BPD, AC, FL, TFA, doğum haftası, doğum ağırlığı, doğum boyu, 1. ve 5. Dakika apgar skorları IUGR olan gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). IUGR grubunda ise YBÜ gidiş kontrol gruna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,032$). IUGR grubunda ortalama GSDMD değeri 11,14 ng/ml olarak belirlenirken, kontrol grubunda ortalama GSDMD değeri 6,66 ng/ml olarak saptandı, aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda intrauterin gelişme geriliği olan grupta, üçüncü trimester maternal serum Gasdermin D düzeyini normal sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulduk. IUGR'nin gelişiminde Gasdermin D molekülünün patofizyolojide etkili olduğunu düşünmekteyiz. İleride yapılacak olarak daha geniş serili çalışmalarda IUGR ile Gasdermin D molekülü arasındaki ilişkinin daha net açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gasdermin D, intrauterin gelişme kısıtlılığı, umbilikal arter Doppler

ABSTRACT

Aim: In this study, we intended to investigate the relationship between the level of maternal serum gasdermin D (GSDMD) and intrauterine growth restriction (IUGR) during the third trimester of pregnancy.

Material and method: This prospective cross-sectional study was designed on a total of 80 pregnant women, of whom 40 who were diagnosed with IUGR and had applied to the obstetrics clinic of our hospital between January 2022 and May 2022, and 40 normal healthy pregnant women who were matched in terms of maternal age, gestational week and body mass index (BMI). Values such as age, birth weeks, delivery method, newborn measurements (weight, height, apgar scores), estimated fetal weight, fetal biometric measurements, and obstetric Doppler values of the pregnant women included in the study were recorded. The group diagnosed with IUGR and the control group consisting of normal healthy pregnant women were compared in terms of maternal serum Gasdermin D levels.

Results: Both groups were similar in terms of mean age, BMI, parity and type of delivery ($p>0.05$). While umbilical artery Doppler (UAD) PI and S/D were higher in the IUGR group compared to the control group, there was no particular difference in terms of RI ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.187$, respectively). BPD, AC, FL, TFA, week of birth, birth weight, birth length, 1st and 5th minute apgar scores were significantly higher in the control group than in the IUGR group ($p<0.05$). In the IUGR group, it was significantly higher than the ICU outpatient control group ($p=0.032$). While the mean GSDMD value was 11.14 ng/ml in the IUGR group, the mean GSDMD value was 6.66 ng/ml in the control group. This difference was found to be statistically significant ($p=0.001$).

Conclusion: In this study, we have found out that the third trimester maternal serum Gasdermin D level was statistically and significantly higher in the group with intrauterine growth restriction, in comparison to the normal healthy control group. We think that the Gasdermin D molecule is effective in relation to the pathophysiology of the development of IUGR. We also think that the relationship between IUGR and Gasdermin D molecule can be explained more clearly with larger serial studies in the future.

Keywords: gasdermin D, intrauterine growth restriction, umbilical artery Doppler

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (IUGR) dünya çapında en önemli perinatal sendromlardan biri olarak önemini korumaktadır. Gestasyonel yaşa göre 10. persentilden daha az fetal büyüme olarak tanımlanan IUGR, fetüsü ve yenidoğanı perinatal mortalite ve morbidite yüksek riski açısından sorun olarak devam etmektedir. IUGR'nin çeşitli nedenlerden dolayı etkilenen fetuslarda %30-50 oranında intrapartum hipoksik ve %50 oranında hipoglisemi, mekonyum aspirasyon pnömonisi ve uzun süreli büyüme bozukluğunu neden olan yenidoğan komplikasyonları riski vardır (1, 2).

IUGR, simetrik ve asimetrik olmak üzere iki tipe ayrılır. Simetrik IUGR gebeliğin erken dönemlerinde oluşmaktadır. Simetrik IUGR genellikle yapısal, enfeksiyon, genetik ve kromozomal anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Asimetrik IUGR ise gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar ve genellikle önemli plasental patolojik bulgulara sahiptir (1, 2).

IUGR gelişiminde etken olarak %5-20 kromozomal anormallikler, %5-20 maternal, fetal hastalık ve enfeksiyonlar olmasına rağmen yaklaşık %50 oranında kesin bir neden olarak tanımlanmamıştır. Plasentaya yetersiz kan akışına neden olan durumlar, önemli oranda IUGR vakalarına neden olduğundan dolayı, IUGR'nin etiyolojisinde fetoplasental dolaşımdaki sorunlar önemli yer tutmaktadır. Gerçekten de, fetüse yeterli besin ve oksijen taşınmamasının yaygın olarak IUGR'ye yol açmaktadır. Ancak IUGR tüm olarak sadece bu durumlarla açıklanamaz (1, 2).

Proteinlerin yeni bir grubu olan gasdermin (GSDM) ailesi, GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD, GSDME ve GSDMF'den oluşur. GSDM'ler bir C-terminal, sitotoksik N-terminal alanına ve esnek bağlayıcı alanına sahiptir. GSDM-NT alanı hücre zarında gözenekler oluşturarak piroptozu başlatabilir. GSDM'lerin piroptoz uygulayıcıları olarak çeşitli fizyolojik ve patolojik rolleri hala ortaya çıkarılmaktadır. GSDM ailesi, hücre farklılaşması, pıhtılaşma, inflamasyon ve tümörjenez gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynadığı bilmektedir. Ayrıca; mevcut kanıtlar, GSDM'lerin inflamasyon ve kanserleri inhibe ya da ilerlemesine etki ettiğini göstermektedir. Bu durum, inflamasyon ve piroptoz ile bu hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi arasındaki

karmaşık bağlantıların olduğu göstermektedir. GSDMD, birçok inflamasyonla ilişkili hastalıkların ve doku hasarının patogeneğinde yer almıştır. GSDMD, inflamasyon kaynaklı piroptozun temel görev aldığından ve muhtemelen inflamasyona aracılık eden en önemli GSDM olduğu için en çok çalışılan GSDM'dir (3, 4, 5)

İnflamazomlar, pro-interlökin-1 β (pro-IL-1 β) ve pro-IL-18'i sırasıyla IL-1 β ve IL-18'e dönüşen hücre içi protein kompleksleridir. İnflamazomlar ayrıca gasdermin D'yi (GSDMD) N-terminal GSDMD (GSDMDNT) ve C-terminal GSDMD (GSDMDCT) fragmanlarına ayırır; GSDMDNT kısımları, IL-1 β ve IL-18'in hücre dışı ortama salgılandığı plazma zarında gözenekler oluşturur. Bu sitokinler canlı hücreler tarafından kontrollü olarak salgılanmasına rağmen, GSDMDNT üretimin sürekli olması durumunda plazma zarının bütünlüğünü bozacak şekilde aşırı gözenek oluşumunun bir sonucu olarak sitolize neden olur. Piroptoz adı verilen bu hücre ölümü biçimi, parçalanmış hücreler kontrolsüz bir şekilde sadece IL-1 β ve IL-18'i değil, aynı zamanda ATP, high mobility group box 1 (HMGB1) ve S100A9 gibi danger-associated molecular patterns (DAMP'ler) proinflamatuvarlar serbestleşmesine neden olur (3, 4, 5).

Enfeksiyon, immün hastalıklar ve kanser gibi birçok hastalıkların dokulardaki etkileri rolünde GSDMD ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bildiğimiz kadarıyla literatürde şimdiye kadar GSDMD'nin IUGR oluşumu üzerindeki rolü ile ilgili çalışma yoktur (5). Biz de bu çalışmada GSDMD ile IUGR arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

IUGR, gebelik sırasında fetüsü olumsuz etkileyen bir ortam nedeniyle fetüsün genetik olarak belirlenmiş intrauterin büyüme potansiyel boyutuna ulaşamadığı bir durumu ifade eder. Tanısı olarak, belirli bir gebelik yaşı için gerçek ve beklenen sonografik biyometrik ölçümler arasındaki farklılıklara dayanır. Geleneksel olarak, tek bir büyüme eğrisinde gebelik haftasına göre 10. persentil altı ağırlık olarak tanımlanır. IUGR'yi tanımlamak için gebelik haftasına göre fetüsün karın çevresinin 10. persentilin altında ya da fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 standart sapmanın (SD) altında olması da diğer kullanılan parametrelerdir (6-11).

2.2.Normal fetal büyüme

Fetal intrauterin gelişimi; çevresel ve genetik yapı durumlarla yakından ilişkilidir. Fetal doğum ağırlığı maternal, plasental, doğum sayısı, etnik köken gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Fetal büyüme birbirini takip eden ve tamamlayan üç dönemden meydana gelmektedir (12).

Bunlar:

- Gebeliğin ilk 16 haftası hücresel hiperplazi evresi
- Gebeliğin 16-32. Haftası hiperplazi ve hipertrofi evresi
- 32. haftadan sonraki süreç ise hipertrofi evresi ve bu evrede önemli miktarda yağ ve glikojen depolanması meydana gelir.

Fetüslarda haftalık kilo alımı tekizlerde en yüksek 32-34. haftada (230-285 gr/hafta), ikizlerde en yüksek 28-32. haftadır (160-170 gr/hafta).

Fetal büyüme hızında belirgin biyolojik varyasyonlar olmaktadır. Fetal büyümeyi erken dönemde temel olarak belirleyen fetal genomik etkiler iken, geç dönemde çevresel, besinsel ve hormonal faktörler etkilidir (12).

2.3. Anormal fetal büyüme

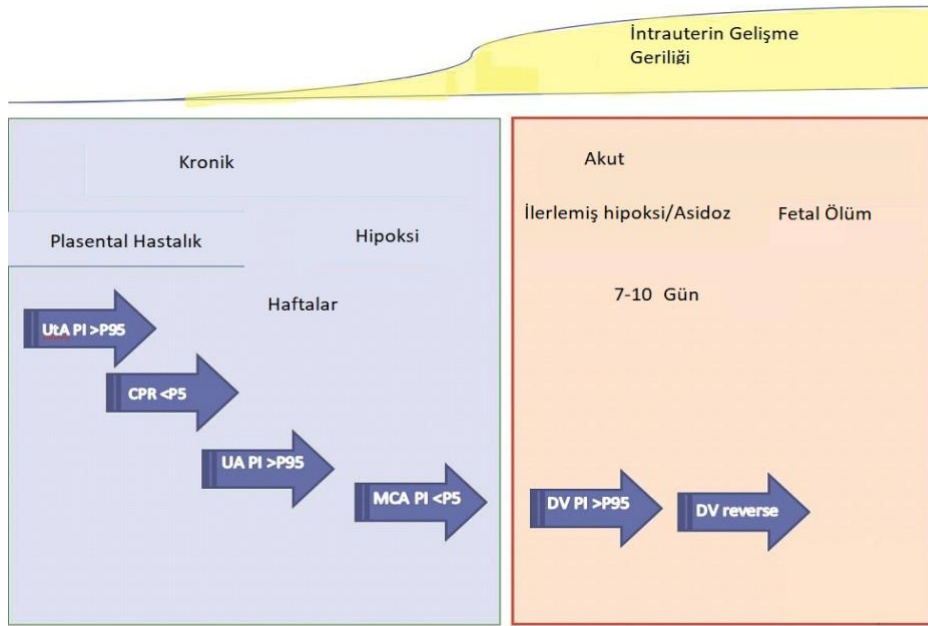
Fetüsün beklenenin altında, yani potansiyelinin altında büyümesidir. IUGR fetüslerde ardışık intrauterin takiplerde yetersiz büyüme saptanır ve doğum ağırlığı 10 persentilin altındadır (12).

2.3.1.Simetrik ve asimetrik IUGR

Başlangıç zamanına göre simetrik ve asimetrik IUGR olarak ikiye ayrılır. Fetüsün karın çevresiyle (AC) fetal başın (HC-BPD) ölçümleri arasındaki ilişki IUGR'nin paternini asimetrik veya simetrik olarak belirler. Simetrik IUGR'de fetal AC ve HC-BPD orantılı olarak geri kalırken, Asimetrik tipte ise fetal HC göre fetal AC orantısız bir geri kalma vardır. Bu duruma “beyin koruyucu etki” denir. Genellikle simetrik IUGR daha şiddetli IUGR ile, asimetri IUGR ise daha hafif IUGR formları arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Tablo 1'de her iki klinik form arasındaki farklılıkları göstermektedir (13).

2.3.1. Simetrik IUGR

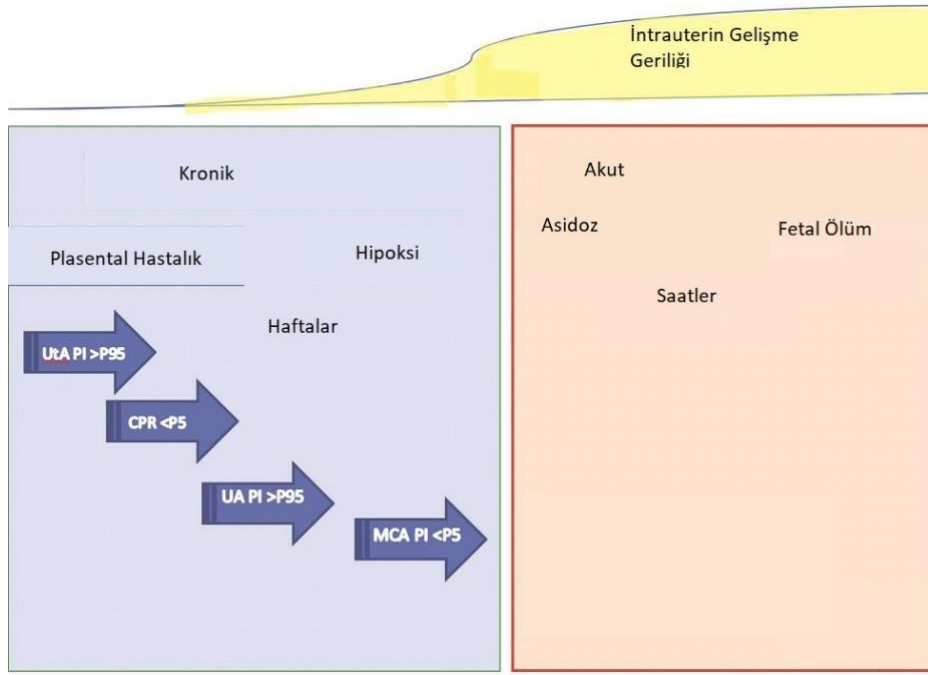
Simetrik IUGR, tüm IUGR'nin %20-30'unu kapsamaktadır. Bu form daha şiddetli ve kronik fetal hipoksi ile ilişkili olduğundan dolayı umbilikal arter (UA) Doppler sıklıkla patolojiktir. Bu bağlamda, IUGR bu formundaki vakaların %50 kadarında erken preeklampsi, ciddi hasar ve/veya termden önce fetal ölümle yakın ilişkilidir. Ayrıca, intrauterin riskleri ile prematüriteden kaynaklanan komplikasyonların nedeniyle klinik yönetimi kolay değildir. Bu formdaki hastalara zamanında müdahale edilmediğinde, Dopplerde bozulma, UA Doppler ve duktus venozusun (DV) pulsatil indeksi (PI)'nin değişiklik sırasına yansıyan hipoksi ve asidoza doğru bir ilerleme ile fetal iyilik hali bozulur. Şiddetli fetal bozulmaya kadar olan geçiş süresi değişken olmakla beraber genellikle haftalarca sürer ve bu durum plasental patolojinin ciddiyetine bağlıdır. Dopplerdeki değişiklikler belirli bir sıraya göre gelişmektedir ve özellikle ileri evrelerin belirtilerinde nispeten sabittir. Preeklampsi gibi durumlarda fetal bozulma beklenmedik bir şekilde ortaya çıkabilir (şekil 1) (13).



Şekil 1: Simetrik IUGR Doppler Bulgularının Sıralanması (13).

2.3.2. Asimetrik IUGR

Bu form vakaların %70-80'ini kapsamaktadır. Bu formda UA Doppleri genellikle normaldir ve preeklampsi (%10) ile düşük bir ilişkisi vardır. Bu vakaların çoğunda geç tanı konulduklarında ya da tanı almadıklarından dolayı gebeliğin geç dönemdeki IUGR'ye intrauterin ölü doğumların büyük bir kısmına neden olabilir. Orta derecede asimetrik IUGR'de yüksek oranda serebral plasental oranı değişikliği vardır. Ayrıca, asimetrik IUGR vakalarının %25'inde, kronik hipoksi durumunu yansıtan bir serebral vazodilatasyondan dolayı orta serebral arterin Dopplerinde (MCA-PI 5. persantilin altında) görülebilir. Bu nedenle asimetrik IUGR' de Dopplerdeki ardışık değişiklikler izlenmez. Tanısı zor konulduğundan dolayı bu fetüslarda ciddi hasar ve fetal ölüme yol açabilecek kadar hızlı bozulmaya maruz kalabilirler (şekil 2) (12, 13).



Şekil 2: Asimetrik IUGR’de Doppler Değişikliklerinin Sırası (13).

2.3.3. Ortak sorunlar

Her iki IUGR tipi de nörolojik, kardiyovasküler ve metabolik gelişimde daha kötü uzun dönem prognoz ile ilişkilidir (13).

Tablo 1: Simetrik ve Asimetrik IUGR Farkları

		Simetrik	Asimetrik
IUGR %		%20-30	%70-80
Prevelansı		%1-2 (düşük)	%3-5 (yüksek)
Sorun		yönetim	tanı
Plasental patoloji	yoğunluk	şiddetli	hafif
	UA Doppler	değişken	normal
	Pre-eklampsıyla ilişkisi	yüksek	düşük
Hipoksi		++	+/-
Kardiyovasküler adaptasyon		sistemik	santral
Fetal Maturasyon		yüksek	düşük
Hipoksi toleransı		yüksek	düşük
Fetal bozulmanın doğal tarihi		var	yok
Morbidite/mortalite		yüksek	düşük (fakat ölü doğum yaygın)

2.3.4.Etiyoloji

Fetal gelişim ve büyüme; genetik olarak belirlenmiş intrauterin büyüme potansiyeli ile maternal, plasental ve fetal faktörlere bağlı bir süreçtir. Bunlardan herhangi birinin ya da bunların birleşiminde bozukluk olması durumunda fetüsü olumsuz etkileyebilir. Bu olumsuzluklardan biri de IUGR olabilir. IUGR'nin nedenleri genel olarak maternal, fetal ve plasental kategori altında tanımlanır (14).

2.3.4.1. Maternal Faktörler

Maternal dolaşımla intervillöz alan arasındaki ilişkiyi spiral arterler sağlar. Birinci trimesterde trofoblastların etkin invazyonu ile küçük muskuler spiral arterlerin büyük vasküler yapılar haline dönüşmesi uteroplental dolaşımı düşük rezistanslı yüksek kapasiteli sistem haline getirir. Vasküler rezistanstaki azalma diyastolde kan akımının artışına yol açar. Spiral arterlerde önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve kan akımı artarak fetüs ve plasentanın metabolik ihtiyaçlarını karşılar. İntrauterin gelişme geriliği bu fizyolojik sürecin bozulmasıyla ortaya çıkar (15-20).

İntrauterin fetal süreçteki gelişim fetüs, maternal ve plasental arasındaki dengeye bağlı olarak gelişmektedir. Fetüs anneden yeterli düzeyde besin alması için hem annedeki besine hem de bu besinlerin fetüsa sağlıklı bir şekilde geçilmesi için sağlam maternal vasküler sisteminine gereksinim duyar. Bu hemostazda bozulma olduğunda fetal gelişim olumsuz yönde etkilenebilir. IUGR fetüslerin %25-30 oranında maternal vasküler sisteminde bozukluk olduğunda uteroplental perfüzyonun azalması nedeniyle meydana gelmektedir. Kronik hipertansiyona bağlı süperempoze preeklampsi ve erken başlangıçlı şiddetli preeklampsi, intrauterin fetal gelişimini olumsuz etkileyen en önemli durumlardır (20, 21, 22).

Fetal büyüme kısıtlılığında çok sayıda maternal faktör suçlanmıştır. IUGR'nin bu maternal nedenleri genellikle azalmış uteroplental kan akımı, azalmış oksijen taşıma kapasitesi veya fetüsün beslenmesinin azalması ile ilişkilidir. Düşük sosyoekonomik statüye sahip ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kadınlar genellikle yetersiz beslenme, maternal anemi, kötü doğum öncesi bakım ve madde kullanımı daha yaygındır. Bunlar fetal büyümeyi etkilemektedir. Maternal doğum ağırlığı, gebelik öncesi ağırlık ve gebelik boyunca yetersiz kilo alımı artmış IUGR riski ile ilişkilidir (23, 24, 25).

Sigara içmenin fetal büyüme üzerinde doza, süreye ve trimestere bağlı etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Gebelik boyunca, günde 15'ten fazla sigara ve özellikle üçüncü trimesterde sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Gebelikte sigarayı bırakmak, düşük doğum ağırlığının %17'sini önleyebilir. Bir çalışmada 16. gebelik haftasından önce sigarayı bırakan kadınlardan doğan bebeklerin doğum ağırlığının, hiç sigara içmeyen kadınlardan doğan bebeklerin doğum ağırlığına

benzer olduğunu göstermiştir. Kadınların gebelik sırasında sigara bırakma olasılığı daha yüksek olduğundan dolayı, gebe kadınlar gebeliğin herhangi bir zamanında ve mümkün olduğunca erken dönemde sigarayı bırakmaya şiddetle teşvik edilmelidir (26, 27).

Gebelik sırasında güvenli alkol miktarı bilinmemektedir. Fetal büyüme üzerindeki etkisi, alkol tüketiminin miktarı ve gebelik yaşı ile ilişkilidir. Fetal alkol sendromu genellikle IUGR ile ilişkilidir. Annenin yasadışı uyuşturucu kullanımı, eroin ve kokain bağımlılığı olan annelerde sırasıyla %50 ve %30 gibi yüksek oranlarla IUGR bebeklerinin artan insidansı ile ilişkilendirildi. Varfarin, antikonvülsanlar, antineoplastik ajanlar ve folik asidagonistler (trimetoprim-sulfametoksazol, fenobarbital gibi) gibi çeşitli ilaçlara maruziyet IUGR ile sonuçlanabilir. Gebelik arası sürenin kısa olması, yardımcı üreme teknikleri ve infertilite IUGR'nin bağımsız risk faktörleridir (26, 27).

Birçok maternal durum IUGR ile ilişkilidir. Bunlar; anne yaşının çok genç ya da ileri olması, maternal boy, maternal kilo, kronik hipertansiyon, preeklampsi, pregestasyonel diyabet, kronik böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozus (SLE), antifosfolipid sendromu (APS) gibi maternal sistemik durumlar fetal mikro sirkülasyonu etkileyebilir ve dolayısıyla fetal perfüzyonu azaltır. Bu da hipoksi ve IUGR'ye yol açar. Preeklampsi ile ilişkili uteroplental yetmezlik, spiral arterlerin miyometriyal segmentinin trofoblast invazyonunun başarısızlığından kaynaklanır ve bu da damarlarda dilatasyon yetersizliğine, ateroskleroz, oklüzyon ve enfarktüs yol açabilir. Diyabet, mikro ve makrovasküler sistemin endotelinde hiperglisemiye bağlı hasara ve plasental desidual arterlerde yapısal değişikliklere bağlı olarak diyabetik kadınların fetüslerinde hipoperfüzyon ve büyüme kısıtlamasına neden olabilir. Böbrek hastalıkları (nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli, hemodiyaliz), otoimmün hastalıklar (SLE) ve edinilmiş trombofililer [APS özellikle antikardiyolipin antikorları (ACA)] IUGR ile ilişkilendirilmiştir. Pulmoner hastalık (kontrolsüz astım, KOAH, kistik fibroz), kalp hastalığı (siyanotik konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği, New York Heart Association sınıf III/IV ile zayıf fonksiyonel durum) veya hematolojik bozukluklara (şiddetli anemi) bağlı kronik maternal hipoksemi, orak hücreli anemi, beta-talasemi, hemoglobin H hastalığı) azalmış fetal büyüme ile ilişkilidir. Maternal yetersiz beslenme ve gastrointestinal durumlar (Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve gastrointestinal baypas cerrahisi gibi),

fetüsün beslenmesinin azalması nedeniyle daha düşük doğum ağırlığına neden olabilir (28-36).

Diğer maternal nedenler arasında uterin faktör (örneğin fibroid, müllerian anomaliler), maternal periodontal hastalık ve anjiyotensinojen gen mutasyonları gibi genetik durumlar yer alır. Önceki IUGR bebek öyküsü, tekrarlayan IUGR riskini %25'e kadar artırır. IUGR olarak doğan kadınların fetüslerinde fetal büyüme kısıtlaması riski iki kat artar (37).

2.3.4.2. Fetal faktörler

Fetal faktörler; genetik, konjenital malformasyonlar, fetal enfeksiyonlar ve çoğul gebelikler gibi nedenlere kadar değişebilir.

Genetik nedenler, özellikle erken başlangıçlı büyüme kısıtlı fetüslerin %5-20 kadar neden olabilir. Genetik nedenler kromozomal anormallikler, trizomi 21, 18, 13 ve 16 gibi çeşitli anormallikleri kapsamaktadır. Bunlardan trizomi 18, trizomi 21 veya 13 göre daha şiddetli IUGR ile ilişkilidir. Trizomi 16'nın mozaik olmayan durumda ölümcül bir kromozomal anormallik olduğu bilinmektedir; ancak plasenta mozaikliği varlığında trizomi 16 IUGR ile sonuçlanabilir. Otozomal anomaliler, Kromozom 4 (Wolf-Hirschhorn sendromu), 5 (Cri du chat sendromu), 13, 18 ve halka kromozom yapısal değişikliklerinin kaybı gibi anormallikler IUGR ile ilişkilendirilmiştir.

IUGR ile ilişkili diğer kromozomal anormallikler, kromozom 6, 14 ve 16'nın uniparenteral dizomisini, Turner sendromuna (45XO) neden olan X kromozomunun tamamen kaybı dahil olmak üzere cinsiyet kromozomlarının fazla ya da eksik anormallikleridir. Cornelia de Lange sendromu, Russell Silver sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu ve bazı iskelet displazileri gibi tek gen bozuklukları IUGR ile ilişkilendirilmiştir. Diğer genetik faktörler, fetal ve maternal LRP8 genindeki matriks metalloproteinaz 2 C-1306 T geninin gen polimorfizmlerini, maternal detoksifikasyon enzimi CYP1A1 geni ve insülin benzeri büyüme faktörü genindeki mutasyonları içerir.

Konjenital kalp hastalığı, diyafragma hernisi, karın duvarı defektleri (omfalosel, gastroşizis), renal agenezi veya displazi, anensefali ve tek umbilikal arter gibi fetal konjenital malformasyonlar IUGR ile ilişkilidir (14, 38, 39, 40).

Enfeksiyonlar, IUGR fetüslerinin %5'inden azını oluşturur. Sık görülen enfeksiyonlar; viral (kızamıkçık, sitomegalovirüs (CMV), herpes, suçiçeği, herpes zoster, insan immün yetmezliği (HIV)) ve parazit enfeksiyonları (toksoplazmoz, sifiliz, sıtma) içerir. Bakteriyel enfeksiyonlar, IUGR'nin daha az olası olmasına rağmen klamidy, mikoplazma, listeria ve tüberkülozun fetal büyüme kısıtlamasına neden olmaktadır (40, 41).

Gelişmiş ülkelerde IUGR'nin en yaygın enfeksiyöz etiyolojisi CMV'dir. CMV'de fetal büyüme mekanizmanın bozulması, fetüste doğrudan sitoliz ve çeşitli organ sistemlerinde hücre fonksiyon kaybından kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Sahra altı Afrika'da, IUGR genellikle gebelikte sıtmadan kaynaklanır. Gebelikte sıtma enfeksiyonu, düşük doğum ağırlığına ve plazmodyum ile enfekte eritrositlerin damar tıkanıklığı sonucu fetüse daha az oksijen ve besin transferine bağlı olarak IUGR ile sonuçlanır. Diğer viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlar, doğrudan hücre hasarı veya fetal enfeksiyona veya plasental vasküler yetmezliği ile ilişkilidir (40, 41)

Çoğul gebeliklerin yaygın komplikasyonlardan biri olarak fetal büyüme kısıtlamasına sahip olduğu bilinmektedir ve tüm IUGR vakalarının %3'üne kadarını oluşturmaktadır. Çoğul gebelikler, ikizlerde %15-30 fetal büyüme kısıtlılığı insidansı ile tekil gebeliklere kıyasla beş ila on kat daha yüksek IUGR riskindedir. Fetal büyüme kısıtlaması riski, fetüs sayısı, koryonisite, konjenital anomali varlığı veya velamentöz kord veya iki damarlı kord gibi göbek kordonu anormallikleri, eşit olmayan plasenta paylaşımı, ikizden ikiz transfüzyon sendromu, birleşik ikiz, akardi ve yetersiz beslenme gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (42-43)

Çoğul gebeliklerde 30-32. haftaya kadar tekil gebeliğe benzer bir büyüme hızı vardır. Daha sonraki haftalarda karın çevresi, femur uzunluğu ve biparietal çapın büyüme hızlarının azalmaktadır. Büyüme diskoryansında %15-25 veya daha yüksek olması, artmış neonatal morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (44).

2.3.4.3. Plasental Faktörler

Plasental yetmezlik birçok IUGR vakasından sorumludur ve tüm gebeliklerin %3'ünü veya daha fazlasını etkilemektedir. Plasenta fetal gelişiminde önemli bir role

sahiptir. Fetüsün doğum ağırlığı, plasentanın kitlesi ve villusların kapsadığı alan ile yakın ilişkilidir. Dolayısıyla plasenta ve villuslarda rölatif bir azalma olduğunda fetüse geçen besin maddelerin miktarını da etkiler. Plasental dolaşım ve taşımadaki aksaklıklar, besin maddelerinin fetüse taşınmasını etkileyerek IUGR ile sonuçlanabilir. Plasenta ağırlığındaki ve fonksiyonundaki azalma da, IUGR'nin gelişmesine neden olabilir. Hayvan modellerinde plasenta kütlesinin %50'ye kadarı azaltıldığında fetal büyümenin bozulabileceğini göstermiştir. Hayvan modelinde olduğu gibi, insanlarda da IUGR fetüslerinin, normal olarak büyümüş bir fetüse karşılaştırıldığında yaklaşık %24 daha küçük plasenta ağırlığına sahip olduğu kaydedilmiştir. Plasental kitle ve fonksiyona ek olarak, maternal-fetal ara yüzdeki immünolojik bozukluklar IUGR ile sonuçlanabilir. Maternal-fetal arayüzde dendritik hücrelerin (DH) aktivasyonu, fetal-plasental gelişimi desteklemek için desidua düzeyinde optimal bağışıklık tepkisine katkıda bulunur. Bu DH'lara periferik kanda kolayca tespit edilebilir ve aktivasyon durumları normal bir gebelikte belirlenebilir. Normal sağlıklı gebelikte karşılaştırıldığında, IUGR ile komplike olan gebelikte aktivasyonu olmayan dolaşımdaki DH'ların sayısında azalma göstermiştir (45-48).

Plasenta previa gibi plasentanın anormal implantasyonu, fetüsün yetersiz beslenmesine neden olabilir. IUGR'nin diğer yaygın plasental nedenleri arasında plasental abruption, plasenta akreata, plasental enfarktüs, fetal villöz obliterasyon, sirkumvallat plasenta ve plasental hemanjiyom yer alır. Plasentayla sınırlı mozaikizm, tek umbilikal arter ve velamentöz kord insersiyonu da büyüme kısıtlamasına neden olabilir. Koryoanjiyom gibi nadir görülen plasental tümör, fetal büyümeyi bozabilecek uteroplasental akışı azaltabilir. Etiyolojisi bilinmeyen yaygın kronik villit, IUGR ile ilişkili olabilir. Normal büyüme gebeliklerine kıyasla IUGR fetüslerinde plasental enfarktüs, fetal damar trombozu ve kronik villit prevalansının daha yüksek olduğunu kaydetti (45-48).

2.3.5.Fetal iyilik hali değerlendirmesi

IUGR 'de çok sayıda vasküler yapı araştırılmış olmasına rağmen, plasental hastalığın derecesini, yeniden dağılım düzeyini ve kardiyak bozukluğun derecesini göstermek için; umbilikal arter, orta serebral arter, duktus venosus ve inferior vena kava vasküler yapılarıdaki akım Doppler ile ölçülür (49-52).

2.3.5.1.Umbilikal arter

Umbilikal arterin Doppler incelenmesi ile fetoplasental birimin kan perfüzyonuna karşı gösterdiği direnç ölçüsüne dayanır. Umbilikal arterin (UA) Doppler örnekleme ile fetoplasental birimin kan perfüzyonuna karşı gösterdiği direnç değerlendirilmiş olur. Sağlıklı bir gebelikte diyastol sonu akım birinci trimesterde genellikle olmaz. Gebelik haftası ilerledikçe plasental vasküler direnç azalır, diyastolik bileşen artar ve gebeliğin 12-14. haftadan itibaren umbilikal arterde düşük dirençli akım dalga deseni görülmeye başlar. IUGR olguların çoğunda sistolik/diyastolik hız (S/D) oranı, pulsatile indeksi (PI) ve rezistan indeksi (RI) gibi kantitatif parametrelerin değerlendirilmesi ve takibi yeterlidir. Dolayısıyla, umbilikal arter Doppler ölçümü, IUGR tanısı almış bir gebeliğin yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır ve diğer parametrelerin aksine perinatal sonuçları iyileştirmede prognostik bilgi sağlayan en değerli güncel tekniktir. IUGR fetüsünün plasental disfonksiyondan etkilenip etkilenmediğini gösterir. Progresif şiddette plasental yetmezlik varlığında, yüksek plasental direcinde; umbilikal arterin PI, S/D oranının artması, diyastolik sonu akımın olmaması veya ters akım olması ile gösterilir. Umbilikal arterin diyastolik sonu akımın olmaması veya ters akım olması gebelik yaşına bağlı olarak daha kötü perinatal sonuç ve yüksek perinatal mortalite ile ilişkilidir. Bu arterin ölçümü IUGR olgularında doğum zamanlaması kararı hakkında da bilgi verir (49-52).

Tahmini fetal ağırlıkları <10 persentil olan 1116 fetüsün prospektif sonografik muayenesinde, normal umbilikal arter Doppler çalışmaları olan fetüslerin sadece yüzde 1,3'ünde normal umbilikal arter Doppler, %11,5 inde anormal vardı. Anormal umbilikal arter Doppler velosimetrisinin <3. persentil tahmini fetal ağırlıkla birlikte en güçlü şekilde kötü obstetrik sonuçla ilişkili olduğunu bildirmiştir. (50)

Bu bulgular nedeniyle, büyüme kısıtlı fetüsün değerlendirilmesinde ve yönetiminde umbilikal arter Doppler velosimetri standart olarak kabul edilir. American College of Obstetricians and Gynecologist (2015), umbilikal arter Doppler velosimetrisinin klinik sonuçları iyileştirdiği sonucuna varmıştır (49-52).

2.3.5.2. Orta serebral arter (MCA) Doppler

MCA serebral kan akımı, ultrason olarak en kolay görüntülenen vasküler yapı olması nedeniyle fetal serebral dolaşımın değerlendirilmesinde tercih edilmektedir. Orta serebral arter Pİ referans değerleri gebelik haftasına göre değişkendir. Normal koşullar altında fetal serebral dolaşımda yüksek dirençli akım dalga deseni izlenir. Fetal hipoksi varlığında periferik kan dolaşımı azalırken beyin kan akımı artar. Beyin koruyucu etki olarak bilinen bu durumda diyastolik akım hızı yükselir ve Pİ değeri düşer. Beyin koruyucu etkinin varlığı, orta serebral arter Pİ değerinin umbilikal arter Pİ değerine (MCA Pİ/ UA Pİ) oranı şeklinde ifade edilen serebroplasental oran ile belirlenir. Bu oranın gestasyonel yaşa göre 5. persentilin altında olması fetüste beyin koruyucu etkinin var olduğunu gösterir (49-52).

Hipoksi varlığında, serebral vazodilatasyonun varlığını gösterir. Oksijen ve besinler kritik bir değere ulaştığında, fetal dolaşım hayati organlar lehine fetal vasküler yapıda yeniden dağılım olur. Bunun sonucu olarak fetüsün beyin koruyucu etkisinin bir yansıması olarak orta serebral arterde Doppler direnç indeksleri azalmaktadır. Bu değişiklik geç dönemde olmaktadır (49-52).

2.5.3.3. Venöz Doppler incelemesi

Duktus venozus (DV) oksijenli kanı umbilikal venden sol atriyum ve ventriküle ve daha sonra beyine iletir. Doppler US incelemede iki tepe noktası ile karakterize bifazik akım dalga deseni izlenmelidir. Ventriküler sistol ile ilişkili ilk tepe noktası (S) sistoldeki en yüksek hıza karşılık gelir. Daha küçük olan ve diyastole karşılık gelen ikinci tepe noktasını (D), atriyal kasılma (A dalgası) takip eder. Kaybolmuş veya ters dönmüş A dalgasının izlenmesi diyastol sonundaki basınç artışı ile ilişkili olup miyokardiyal yetersizliği gösterir.

IUGR'nin şiddetine bağlı olarak fetal durumun bozulmasının kardiyovasküler değişikliklerin belirtileri venöz Doppler ile gösterilebilir. Normal venöz kan akımı, kardiyak kontraktileteye, kompliyansa ve after yüke bağlıdır. Bozulmuş kalp fonksiyonunun, prekordiyal venlerin (duktus venosus, vena kava inferior ve vena kava süperior), hepatik venlerin (sağ, orta ve sol hepatik) ve baş ve boyun (juguler damarlar ve serebral transvers sinüs) damarlardaki akış hızında

değişiklikler Doppler ile gösterir. Bu damarların anormal venöz Doppler akış indeksleri, kardiyak ön yükünde bozulma olduğunu gösterir. Ductus venosus (DV) Doppler; tek başına erken başlangıçlı IUGR'de kısa süreli ölü doğum riskini tahmin etme kapasitesi en yüksek olan parametredir. Atriyal kontraksiyon sırasında duktus venözün kan akımının yokluğu veya ters akım olması, gestasyonel yaştan bağımsız olarak perinatal mortalite ile ilişkilidir. Erken başlangıçlı IUGR vakalarında riski %40 ila %100 arasındadır. Duktus venosus Doppler hız ölçümündeki “A” dalgasındaki düşüş, atriyal sistol sırasında ileri akımdaki azalmayı yansıtır (49-52).

2.5.3.4.Aortik isthmus (AoI) Doppler

Erken başlangıçlı IUGR olgularında fetal mortalite ve nörolojik morbiditede artış ile ilişkilidir. Bu damar, serebral empedans ile sistemik vasküler sistem arasındaki dengeyi yansıtır. Longitudinal çalışmalar, AoI'deki değişikliklerin, DV'deki değişikliklerden 1 hafta önce geldiğini göstermektedir ve bu nedenle, kısa dönem ölüm riskini belirlemede iyi bir belirteç olmasına ziyade nörolojik morbidite hakkında daha çok tahmininde bulunur (49-52).

2.5.3.5. Uterin arter Doppler (UtA)

Uterin arter akışının incelenmesi esas olarak preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlaması riskini tahmin etmeye odaklanmıştır. Ancak bu akış aynı zamanda IUGR fetüslerinde hem tanısal hem de fetal iyilik hali değerlendirme aracı olarak kabul edilir. Uterin arter Doppler incelemelerini değerlendirmenin en basit yolu, dalga biçiminde bir çentik olup olmadığı ile ilgilidir. Normal, düşük dirençli bir dolaşımda, Doppler görüntüsünün ana hatları düzgündür. Oysa direnç arttığında sistolün sonunda açık bir çentik vardır. Uterin arter ilk trimesterde erken diyastolik çentiğin eşlik ettiği düşük diyastolik hızlar ile karakterize yüksek dirençli akım dalga deseni izlenirken, gebelik ilerledikçe diyastolik akım hızları progresif olarak yükselir ve gebeliğin ikinci yarısından itibaren düşük dirençli akımlar görülür. İkinci trimesterin sonlarında ve üçüncü trimesterde erken diyastolik çentiğin kaybolması beklenir. 24 haftalık gebelikte bir tarama testi olarak kullanıldığında, bilateral çentiklerin varlığı, % 57,6 duyarlılık ve 97.2 özgüllük ile erken doğum (yani 34 haftadan önce) gerektiren IUGR riskinde artış (göreceli risk 33.7) ile ilişkilidir. Tek taraflı bir çentik daha az öneme sahiptir. Tek taraflı çentik, genellikle lateral plasenta varlığında

plasenta olmayan tarafta bulunur. Uterin arter Doppler, ikinci ve üçüncü trimesterde IUGR riskini belirlemek için yararlı bir tarama aracıdır ve bilateral çentiklerin varlığında, fetal büyüme değerlendirmek için düzenli ultrason endikedir (12, 49-52).

2.5.3.6. Biyofiziksel profil (BPP)

Fetal tonusun, solunum, hareket, amniyotik sıvı ve nonstres test (NST) kombinasyonlardan oluşmaktadır. Bir sistemik değerlendirme BPP kullanımının perinatal mortaliteyi azaltmadığı aksine sezaryen oranlarında artışa neden olduğunu gösterildi (12, 49-52).

2.5.3.7. Amniyon sıvı hacmi ölçümü

Temel olarak BPP'nin bir parçası olarak kullanılır. IUGR ile oligohidramnios arasındaki bağlantı olduğu uzun zamandır bilinmektedir. 24 ve 34. gebelik haftaları arasındaki azalmış amniyon sıvı hacminin malformasyonlarla önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Malformasyonların yokluğunda, doğum ağırlığı <3 persentil olanların %37 inde oligohidramnioslu, %21 inde sınırda oligohidroaminoz, %4 ünde normal amnion mayi izlendi. Ayrıca, 35.000'den fazla gebeliği içeren 15 çalışmanın yakın tarihli bir meta analizine göre, oligohidramnioslu yüksek riskli gebeliklerin, oligohidramnioslu düşük riskli gebeliklere kıyasla düşük doğum ağırlığı ile komplike olma olasılığı daha yüksekti. Çalışmalar; IUGR, oligohidramniosun perinatal mortaliteyi dramatik olarak artırdığını gösterdiğinden, bu genellikle doğum için bağımsız bir gösterge olarak kullanılır (12).

2.5.3.8. Serum taraması

Alfa-fetoprotein (AFP) ve insan koryonik gonadotropin (HCG) düzeylerini ölçerek Down sendromu için maternal serum taraması olarak kullansa da, IUGR dahil gebelik komplikasyonlarının taranmasında bu hormonların değeri hakkında çok fazla tartışma olmuştur. Yüksek AFP ve HCG seviyeleri IUGR ile ilişkilidir ancak zayıf tarama testlerdir. AFP yüksek olması, spontan abortus ve preterm doğum riski altındaki gebelikleri tespit etmedeki rolü, IUGR'ye göre daha duyarlı bir

göstergesidir, IUGR için ortalamanın 2.5 katından fazla AFP seviyesinin tespit oranı %4 kadar düşüktür. Benzer şekilde, IUGR yükselmiş bir HCG (ortalamanın 43.5 katı) ile ilişkili olabilse de, yükselmiş bir HCG'nin fetal makrozomiyle ilişkili olması daha olasıdır, HCG'nin serum seviyesi fetal boyuttan ziyade plasentayı yansıtır. İnhibin A gibi serum taraması da, IUGR'ye özgü olmadıkları için benzer şekilde IUGR'nin taramasında uygun değildir (49-52).

2.5.4.Gebelik haftası belirlenmesi

Gestasyonel yaş doğru hesaplanmak için son adet tarihinin (SAT) ilk gününe ve ilk trimester ultrasonografi incelemesine göre belirlenmeli, ilk trimester ultrasonografi (USG) ile SAT arasında 7 günden fazla fark olursa ilk trimester USG ile ölçülen baş-popo mesafesinin (“crown-rump length”, CRL) baz alınmalıdır. Çünkü ilk trimester doğru tahmin aralığı ± 7 gündür. İlk trimester USG ölçümü yapılmadığı durumlarda ve CRL den sonra en doğru gebelik haftasını belirleyen, 14-20 haftalardaki biparietal diameter (BPD) ölçümüdür. Bu haftalarda BPD ile SAT arasında doğru tahmin aralığı ± 10 gündür. Üçüncü trimester sonlarına doğru ölçülen USG değerlerinin doğru tahmin aralığı ± 3 haftaya ulaşabilmektedir. Saptanan gestasyonel yaşa aradan geçen hafta eklenerek hesaplanmalı ve saptanan yaş daha sonra değiştirilmemelidir ve ilerleyen haftalardaki ölçümler buna göre yapılmalıdır (13).

2.5.4.1. Klinik tarama

2.5.4.1.1. Uterus Fundal Yüksekliği

Büyüme kısıtlı fetüsleri tespit etmek için basit, güvenli, ucuz ve makul derecede doğru bir tarama yöntemi olarak dikkatli bir şekilde seri fundal yükseklik ölçümleri önerilir. Fundal yükseklik ölçümü için 18 ve 30 haftalık gebelikler arasında, santimetre cinsinden uterus fundal yüksekliği, gebelik yaşının 2 haftasına denk gelir. Bu nedenle, ölçüm beklenen yükseklikten 2 ila 3 cm'den fark olması durumunda, uygun olmayan fetal büyümeden şüphelenilir ve ultrasonografi düşünülür. Bu yöntemle IUGR'yi tespit oranları genellikle %30-40 civarındadır. Simfisis-fundus yüksekliğinin ölçümü iyi bir tekrarlanabilirliğe sahip olmasına

rağmen zayıf bir tarama testi olmaya devam etmesine rağmen, artan IUGR riski taşıyan bir popülasyonu belirlemek için bilinen risk faktörlerinin tanınması ile birlikte kullanıldığında, iyi bir klinik faydası bulunmaktadır (12).

2.5.5. Ultrason Tanı

USG ile, fetal büyümeyi belirlemenin en yaygın yöntemi, çoklu fetal biyometrik ölçümler kullanılarak ağırlık tahmini yapılabilir. BPD, baş çevresi (HC), AC ve femur uzunluğu (FL) boyutlarının birleştirilmesi, optimum doğruluk sağlarken, diğer biyometrik ölçümlerin eklenmesiyle çok az artımlı iyileşme elde edilir. Boyutlardan, FL ölçümü teknik olarak en kolay ve tekrarlanabilir olanıdır. BPD ve HC ölçümleri, kesit düzlemine bağlıdır ve ayrıca kafatası üzerindeki deforme edici basınçlardan da etkilenebilir. Son olarak, AC ölçümleri daha değişkendir. Fetal ağırlığın ve gerçek ağırlığın sonografik tahminleri yüzde 20 veya daha fazla uyumsuz olabilir, bu da hem yanlış pozitif hem de yanlış negatif bulgulara yol açar (12, 13).

IUGR için en iyi doğum öncesi tarama testi seri ultrasonografidir, ancak IUGR olan %20 ye kadar olan kısmı doğru şekilde tanımlanmayabilir. IUGR tanısı, fetal biyometrinin, özellikle AC baz alınarak yapılmalıdır. AC en önemli ölçümdür. Fetus karaciğerde glikojen formunda enerji depolar. Büyüme kısıtlaması varsa, karaciğer boyutunda azalma ile glikojen depolaması azalır. Karaciğer en büyük karın içi organ olduğundan, AC karaciğer boyutunu etkili bir şekilde ölçer. Bununla birlikte, bir fetüsün küçük olmasına rağmen SGA mı yoksa IUGR mu olduğunu belirlemek için seri ölçümler gereklidir. 3. persentil altındaki tek bir karın çevresinin IUGR'yi temsil etmesi muhtemel olsa da, HC/AC oranı tanı koymada ek değere sahip olabilir ve HC/AC oranı IUGR'yi düşündürür. Ayrıca simetrik ve asimetrik IUGR ayrımında HC/AC oranı kullanılır (12, 13).

Fetal biyometrinin yanı sıra maternal özellikleri de hesaba katan özelleştirilmiş büyüme çizelgeleri kavramı, son zamanlarda IUGR ve SGA arasında ayrım yapmaya ilgi çekmiştir. IUGR artmış morbidite ve mortaliteden dolayı, bu ikisi arasında ayrım yapmak önemlidir.

Ölçümlerde hatayı en aza indirmek için ultrason biyometrisi 2 haftadan daha sık tekrarlanmamalıdır. İdeal olarak, hatayı en aza indirmek için seri ölçümler aynı operatör tarafından aynı ultrason makinesinde yapılmalıdır (12, 13).

IUGR, çok şiddetli olmadıkça 28. gebelik haftasından önce nadiren belirginleşir ve bu nedenle yüksek riskli bir hastada rutin büyüme taramaları 28. haftada başlamalıdır. Büyüme normalse, normal büyüme hızının devam ettiğini doğrulamak için tarama 4 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Büyüme taraması yapıldığında, amniyon mayi ve plasental fonksiyonunun durumu da tahmin edilmelidir (12, 13).

Ultrason: detaylı anatomik değerlendirme. Konjenital malformasyonların %20-60'ına büyüme bozukluğu eşlik eder. IUGR olan fetüslerin yaklaşık %10'unda ilişkili bir konjenital anomali vardır (12, 13).

2.5.6. Amniyosentez

IUGR tanısı erken gebelik yaşlarında konduğunda kromozom anormalliklerini ekarte etmek için amniyosentez yapılması tavsiye edilir. IUGR fetüslerinde kromozomal anormalliklerin oranı yaklaşık %20'dir. 23 haftadan önce amniyosentezin tanı değeri bulunmaktadır. Sonraki haftalarda ise pratikte anlamı yoktur.

Amniyotik sıvıda genetik çalışmalar, aşağıdaki kriterlerden herhangi biri karşılanıyorsa tavsiye edilir:

- 24 haftadan önce 3. persentilin IUGR tespiti
- 28 haftadan önce IUGR ve ultrasonda minör yapısal anomali veya biyometrik (FL veya HC) < -3 standart sapma (SD) altında olması
- Herhangi bir major yapısal anomalinin eşlik ettiği 10. persentilden daha düşük tahmini fetal ağırlık

-Kemik biyometrisi < -3 SD veya femur/ayak oranı <0,85 ise akondroplazi ve hipokondroplazi tanısı için

-Displazi, kemik morfolojik değişiklikleri (kırıklar, eğrilikler, hipomineralizasyon) ile ilişkili malformasyonlar için genetik

2.5.7. IUGR evrenmesi

Tablo 2'te gösterildiği gibi aşamalara göre sınıflandırılır (13):

Tablo 2: IUGR Evrenmesi

Evre	Patofizyolojik durum	Kriterler
I	Çok küçük TFA veya orta plasental yetmezlik	TFA<p3 TFA<p10+herhangi bir kriter:CPR<p5 PI MCA<p5 PI UtA>p95
II	Şiddetli plasental yetmezlik	TFA<p10+UA diyastolik sonu akım kaybı
III	Fetal asidoz düşük şüphesi	TFA<p10+herhangi bir kriter: UA ters diyastolik akım PI-DV>p95 veya DV diyastolik sonu akım kaybı
IV	Fetal asidoz yüksek şüphesi	TFA<p10+herhangi bir kriter: DV ters diyastolik akımı Patolojik CTG

P:persentil, TFA:Tahmini Fetal Ağırlık

2.5.8. IUGR Takibi

Doppler çalışması için takip zamanı, IUGR evrenmesine göre yapılır

- IUGR evre I: 1-2 haftada bir kontrol
- IUGR evre II: 2-4 günde bir kontrol
- IUGR evre III: her 24-48 saatte bir kontrol
- IUGR evre IV: her 12-48 saatte bir kontrol

Tahmini fetal ağırlık değeri 15 güne eşit veya daha uzun aralıklarla yapılmalı. IUGR'ye şiddetli preeklampsisi eşlik ettiğinde, takip hemen üstteki IUGR aşamasının takibine karşılık gelmelidir.

Optimal sonlandırma anı, prematürite riskleri ile intrauterin kalıcılık riskleri (yetersiz doku perfüzyonu nedeniyle ölüm ve çoklu organ hasarı) arasında bir denge ile ilgilidir. IUGR yönetimin amacı, müdahale sürelerini optimize etmek ve aynı zamanda en iyi doğum yolunu seçmek için fetal ve neonatal riskleri değerlendirmektir. Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde doğum, acil sezaryen oranlarındaki artışla ilişkilidir. Bu nedenle, umbilikal diyastolik akışın olmaması veya ters gitmesi gibi ciddi fetal bozulma belirtilerinin varlığında elektif sezaryen önerilir.

Tablo 3: IUGR Evrenmesine göre Doğum zamanı ve Doğum yöntemi

	Gebelik Haftası	Doğum Yöntemi
IUGR evre I	≥ 37 hafta	Vajinal Doğum
IUGR evre II	≥ 34 hafta	Sezaryen
IUGR evre III	≥ 30 hafta	
IUGR evre IV	≥ 26 hafta	

2.6. Gasderminler

'Gasdermin' adı, gastrointestinal sistem ve derideki GSDM ifadesinden gelir. Gasderminler, altı paralog gen tarafından kodlanan yakın zamanda keşfedilmiş bir protein ailesidir: İnsanlarda; GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD, GSDME (DFNA5 olarak da bilinir) ve DFNB59 (pejvakın olarak da bilinir) genleri bulunur.

İnsan kromozomu 7p15.3 üzerindeki GSDME geni, erken metazoa ve omurgasızlarda bulunan ortologlara sahip en eski gendir. Diğer GSDM genleri muhtemelen gen duplikasyonu olarak ortaya çıkmıştır. İnsan kromozomu 17q21 üzerinde GSDMA ve GSDMB, 8q2 kromozomu üzerinde GSDMC ve GSDMD bulunur (53).

GSDM'ler, inflamasyona yanıt olarak ve dokulara özgü değişen oranlarda eksprese edilir. Bunlar ağırlıklı olarak spesifik mukozal bölgelerde eksprese edilir. GSDMA deride ve gastrointestinal sistemde, GSDMB akciğerde, yemek borusunda, gastrointestinal sistemde ve immün hücrelerde, GSDMC keratinositlerde ve gastrointestinal sistemde, GSDMD gastrointestinal epitelde, plasenta, immün sisteminde, makrofajlar ve dendritik hücrelerde, ve GSDME ise kas (hem iskelet hem de kalp), merkezi sinir sistemi (MSS) ve plasenta bulunur (53).

GSDM'ler A–E, birbirine bağlı N-Terminal (NT) ve C-terminal (CT) bölgeleri bulunur. GSDM'lerin NT alanı, hücre zarlarının iç yapısındaki asidik fosfolipidlere bağlanır ve gözenekler oluşturur. CT alanı, proteinlerdeki gözenek oluşumunu otomatik olarak inhibe etmek için NT alanı üzerini kapatır (Şekil 3). GSDM'lerin proteolitik bölünmesi, gözenekler oluşturmak üzere zarlarda toplanabilen NT fragmanını serbest bırakır. GSDM'lerin oluşturduğu gözenekler aracılığıyla, inflamatuvar sitokinler hücre dışı boşluğa salınır ve bu da hücrel içeriklerin olduğu inflamatuvar hücre ölümünü tetiklemek için hücre zarı bütünlüğünü bozular. GSDM aracılı hücre ölümü, piroptoz olarak adlandırılır.

Plazma membranındaki GSDM gözenekleri, inflamasyonu başlatmak için düşük moleküler ağırlıklı hücresel içeriğin hücre dışı boşluğa salındığı kanallar görevi görür. Gözenekler, proinflamatuvar sitokinlerine (IL-1 β ve IL-18) aracılık eder. ATP ve HMGB1 içeren hücresel alarminler, parçalanmış GSDM'ler, diğer sitokinler ve kemokinler, dokudaki inflamasyona yanıt olarak bağışıklık hücrelerini harekete geçirmek için aynı anda salınır. Hücre tipleri arasında farklılık gösterebilen birçok küçük molekül ve diğer proteinler piroptotik hücrelerden salınır. Gözenek oluşumu, hasarlı zarın büyük balon kabarcıkları oluşturduğu ve sitoplazmik içerikleri serbest bırakıldıkça hızlı piroptotik hücre ölümünü tetikler. Bazı durumlarda, GSDM aracılı hücre zarı hasarı, hücre zarı onarım yanıtı ile onarılabilir ve hücre hayatta kalır. GSDMD bölünmesine rağmen hayatta kalan makrofajlar, hem inflamasyonu uyardıkları hem de diğer antijen sunan fonksiyonlarını korudukları için “hiperaktif” olarak adlandırılmıştır (53).

GSDM'lerin piroptoz uygulayıcıları olarak çeşitli fizyolojik ve patolojik rolleri hala ortaya çıkarılmakla beraber GSDM'lerin çeşitli hastalıklarla ilişkileri ortaya çıkmıştır (53). Gasderminlerin çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarla ilişkisi tablo 4'te gösterilmektedir.

GSDMD, birçok inflamasyonla ilişkili hastalıkların ve doku hasarının patogenezinde yer almıştır. Ayrıca, GSDM'lerin spontan mutasyonları farelerde ve/veya insanlarda alopesi (GSDMA), astım (GSDMB) ve işitme bozukluğu (GSDME/DFNB59) gibi hastalıklara yol açar. Mevcut kanıtlar, GSDM'lerin enfeksiyon ve kanserleri inhibe ya da ilerlemesine etki ettiğini göstermektedir. Bu durum, inflamasyon ve piroptoz ile bu hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi arasındaki karmaşık bağlantıların olduğu göstermektedir. GSDM'lerin enfeksiyon, inflamasyon ve kanserdeki kilit rolleri, GSDM'yi hedefe yönelik terapötiklerin araştırılmasını teşvik etmiştir. GSDM aktivitesini terapötik olarak modüle etme stratejileri ortaya çıkmaya başlamıştır ve şimdiye kadar birkaç GSDMD inhibitörü rapor edilmiştir (53).

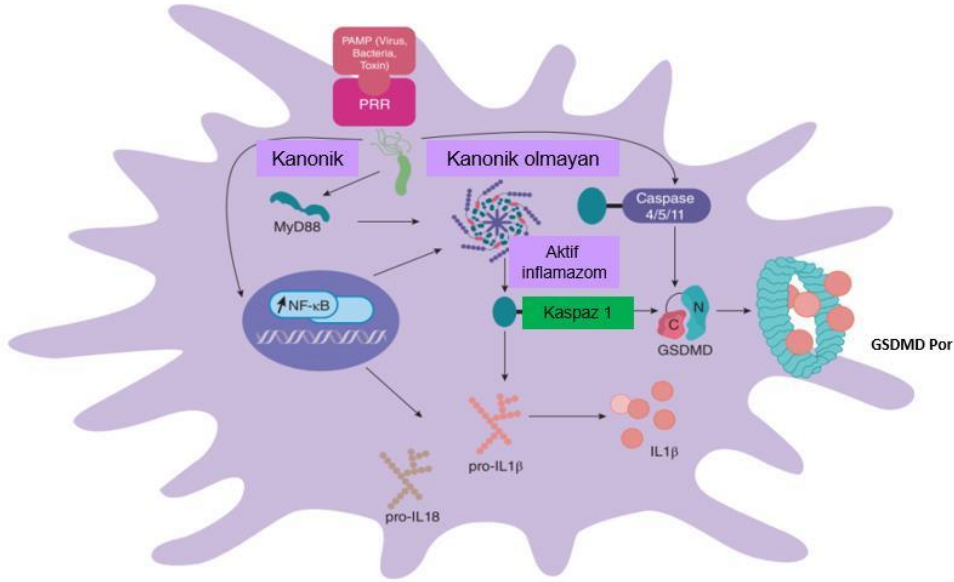
GSDMD, inflamasyon kaynaklı piroptozun temel görev aldığından ve muhtemelen hastalıkla ilişkili inflamasyona aracılık eden en önemli GSDM olduğu için en çok çalışılan GSDM'dir. GSDMD bölünmesi ve piroptoz, makrofaj ve dendritik hücrelerdeki sitotik aktiviteleri ve enfeksiyon sensörleriyle büyük supramoleküler kompleksler halinde aktive olurlar (53).

Tablo 4: GSDM’lerin Gen Lokalizasyonu, Dokulardaki Fizyolojik ve Patolojik Durumlarla İlişkileri

GSDM	İnsan genindeki kromozomal lokalizasyonu	Normal dokulardaki ekspresyonu	Tümörlerde ekspresyonu	aktivasyon yolu	Biyolojik fonksiyon	Hastalık ilişkileri
GSDMA	17q21.1	Mide ve cilt epiteli	Mide kanseri hücrelerinde	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İnsanlarda sistemik skleroz i, farelerde alopesi fareler
GSDMB	17q21.1	Solunum sistemi, Özefagus, gastrointestinal sistem, karaciğer ve kolon epiteli, nöroendokrin hücreler, bağışıklık hücreleri	Kolon, rektum, pankreas ve serviks kanserlerinde eksprese edilir. meme, akciğer ve karaciğer kanserlerinde zar zor eksprese edilir.	Granzim A	Bilinmiyor	İnflamatuvar barsak hastalığı, astım, tip I diyabet
GSDMC	8q24.21	Keratinositler, soluk borusu, dalak, yemek borusu, ince bağırsak, çekum ve kolon	Kolorektal kanser ve melanomda upregüle	TNFR–kaspaz 8	Bilinmiyor	Bilinmiyor
GSDMD	8q24.3	Bağışıklık hücreleri, plasenta, yemek borusu ve gastrointestinal sistem epiteli	Özefagus ve mide, pankreas, prostat kanserleri, melanom, tükürük bezi tümörleri, Jurkat T hücreleri, Ramos B hücresinde eksprese edilir	İnflamasonlar inflamatuvar kaspazlar; nötrofil elastaz; katepsin G; RIPK1–kaspaz 8	piroptoz; NETosis	Sepsis, deneysel otoimmün ensefalomyelit, makula dejenerasyonu, neonatal başlangıçlı multisistem inflamatuvar hastalık
GSDME (DFNA5)	7p15.3	Koklea, plasenta, kalp, beyin, böbrek	Mide, kolorektal ve meme kanserinde ve çoğu insan kanserlerin çoğunda DNA metilasyonu ile epigenetik olarak inaktive edilir	Granzim B, kaspaz 3	piroptoz	Otozomal dominant sendromik olmayan işitme kaybı
DFNB59 (PJVK)	2q31.2	Beyin, göz, iç kulak, kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, bağırsak, testis	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Saç hücresi bakımı	Resesif nonsendromik işitme bozukluğu

2.6.1. Gasdermin D

GSDMD inflamatuvar kaspazında rol oynayan en etkili GDSDM'dir. GSDMD, bağışıklık hücrelerinde (özellikle makrofajlar ve dendritik hücreler), plasenta, mide-bağırsak epitelinde, özefagus ve mide kanserleri, pankreas kanseri, prostat kanseri, melanom ve tükürük bezi dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde eksprese edilir. İnsanda GSDMD genetik polimorfizmleri tanımlanmış olmasına rağmen, şimdiye kadar hiçbiri, hastalıkla doğrudan ilişkisi tanımlanmadı. Özellikle GSDMD'nin piroptozun aracısı olarak tanımlanması çok yeni olduğundan, hiçbirinin hastalıklarla ilişkisi var olmadığı anlamına da gelmez. GSDMD sık olarak ifade edilmesine rağmen, GSDMD farelerde şimdiye kadar açık bir fenotip tanımlanmamıştır, bu da GSDMD'nin gelişim ve fizyolojik homeostaz için büyük ölçüde vazgeçilmez olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışmada, aiM2 sitozolik DNA-algılayan inflamasyonun, nörogelişim sırasında GSDMD aktivasyonu yoluyla genetik olarak zarar görmüş nöronal hücreleri temizlediğini, genetik olarak anormal hücrelerin birikmesini önlediğini ve SSS homeostazına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Enfeksiyon modellerinde, patojene bağlı olarak, *Gsdmd*–/– fareleri, vahşi tip farelere göre enfeksiyona az çok duyarlı olabilir. Bununla birlikte, *Gsdmd*–/– fareleri, sepsis, deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE, multipl skleroz (MS) için bir fare modeli), maküler dejenerasyon ve neonatal başlangıçlı multisistem inflamasyon dahil olmak üzere birçok genetik veya indüklenmiş inflamasyon modelinde ölüm ve morbiditeden korunur. Bu bulgulardan yola çıkarak inflamatuvar hastalıkta GSDMD'nin inflamatuvar hastalıkta merkezi rolünü önemini vurgulamaktadır (53).



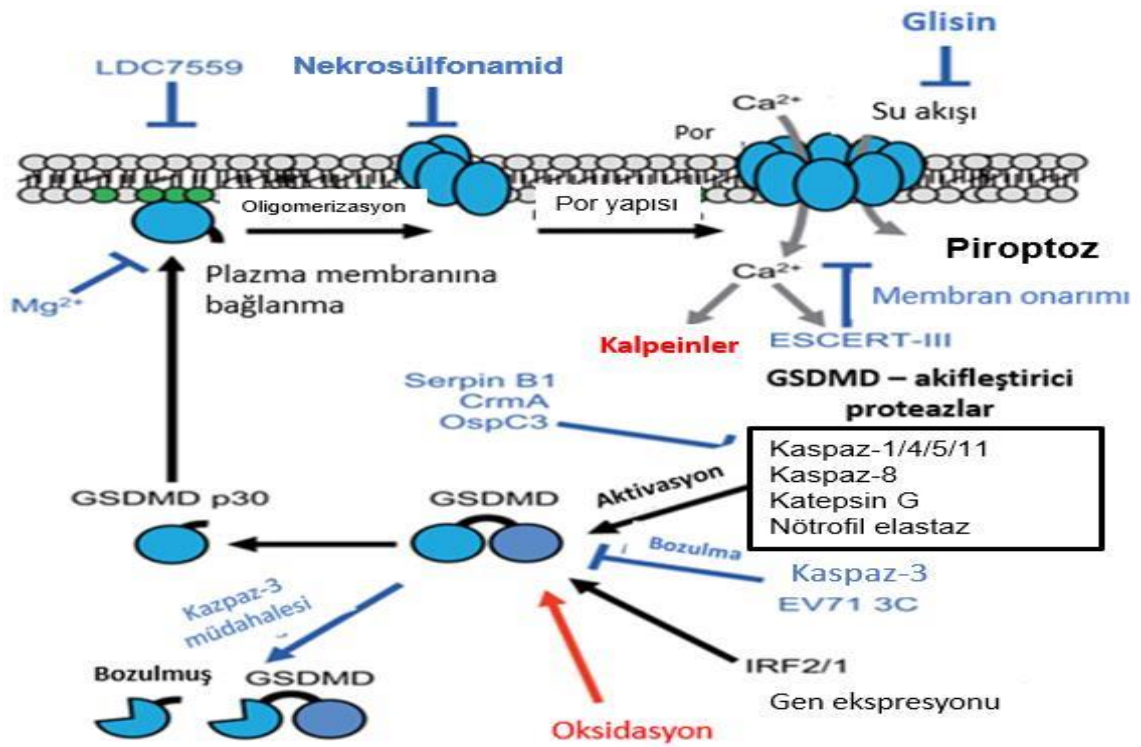
Şekil 3: Gasdermin D'nin Diğer Sitokinlerle İlişkisi (53)

Piroptozda Gasderminlerin Rolü

En iyi karakterize edilmiş piroptoz yolu, immün sentinel hücrelerde ve mukozal ve cilt bazı epitel hücrelerinde inflammatuar aktivasyonunda GSDMD tarafından indüklenen yoldur. Çoğu inflammatuarlar, IL-1 ailesi sitokinlerinin inflammatuar sensörlerinin ve proformlarının ekspresyonunu upregüle etmek için bu yol ile lipopolisakkarit (LPS) aracılı Toll benzeri reseptör sinyali aracılığıyla gerçekleştirir.

Plazma zarındaki GSDMD gözenekleri, hasarlı membranda büyük baloncuklar oluşturduğu ve sitoplazmik içerikleri salındıkça ölmekte olan hücrelerin düzleştiğini gösteren hızlı piroptotik hücre ölümünü tetikler. GSDMD gözenek kaynaklı hücre ölümünün nasıl etki ettiği net değildir, ancak aktif GSDMD gözenekleri olan hücreler her zaman ölmez. Hem hücre ölümünün hızı hem de morfolojik değişiklikler, piroptotik ile apoptotik hücre ölümünü kolaylıkla ayırt eden ayırt edici özellikleri vardır. Piroptozdan salınan hücresel içerikler, IL-1 ailesi sitokinleri IL-1 β ve IL-18'in yanı sıra biyolojik aktivitesi için işlem gerektirmeyen IL-1a'yı içerebilir. IL-1 ailesinin sitokinlerinin endoplazmik retikulum yoluyla golgi salgılama yoluna sekresyon için bir sinyal olmadığından, ancak piroptoz mekanizmasıyla sağlar. Piroptoz bunu 'geleneksel olmayan protein salgılanması' ile yapar. Salınan diğer içerikler arasında ATP ve HMGB1, bölünmüş GSDMD gibi

hücrel alarminler, inflamatuvar kaspazlar, kemokinler ve diğer sitokinler bulunur. Bu sinyaller dokudaki inflamasyona yanıt vermek için bağışıklık hücrelerini daha güçlü inflamasyonla harekete geçirir. Hücre tipinden hücre tipine ve uyarıcıdan uyarıcıya farklılık gösterebilen birçok küçük molekül ve diğer proteinler muhtemelen piroptotik hücrelerden salınır. İnflamatuvar kaspazlara ek olarak, hücre yüzeyi ölümü reseptör ligasyonu ve oligomerizasyonu ile aktive edilen kaspaz 8, GSDMD'ye bağlı piroptotik hücre ölümünü tetikleyebilir (53).



Şekil 4: Gasdermin D'nin Piroptosisdeki Mekanizması (53)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif kesitsel olarak tasarlanan bu çalışma, Ocak 2022 ile Mayıs 2022 tarihleri arasında hastanemizin kadın doğum polikliniğine başvuran IUGR tanısı almış olan 40 gebe ile bu gebeler ile maternal yaş, gebelik haftası ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından eşleştirilmiş normal sağlıklı 40 gebe olmak üzere toplam 80 gebe üzerinden dizayn edildi.

Çalışma grubundaki hastaların demografik verileri (yaş, gravide, parite, beden kitle indeksi); klinik özellikleri (doğum şekli, doğumdaki gebelik haftası, bebek kilosu, tahmini fetal ağırlık, APGAR skorları, amniyon mayi indeksi); dosya kayıtlarından tespit edildi.

Çalışma grubundaki hastaların yaş, vki, gravide, parite, abortus, umbilikal arter Doppler indeksleri (PI, RI, S/D), fetal biyometri ölçümleri (BPD, AC, FL), amniyon mai durumu, tahmini fetal ağırlık, doğum şekli, fetal doğum ağırlığı, fetal doğum boyu, APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım yatış durumu ve maternal periferik kanda GSDMD değerleri bakıldı. IUGR olan ve normal sağlıklı gebeler olarak iki eşit grubu ayrıldı. Bu değişkenler ve GSDMD düzeyi her iki grup için kıyaslandı.

Çalışmada periferik kandan direk alınan kan numuneleri hastanemiz laboratuvarında Elisa kiti çalışılmadığından dolayı hastanemiz biyokimya laboratuvarında 10 dakika 4000 devirde santrifüj edilip -80 dereceli dondurucuda saklanmıştır. Hasta toplama aşaması tamamlandıktan sonra soğuk zincir yöntemi ile dış merkez laboratuvara gönderilmiştir.

Çalışmada kullanılan GSDMD (Human Gasdermin D, GSDMD Elisa Kit) biyokimya laboratuvarında immuno kemoluminans yöntem ile çalışan ARCHTECT İ2000 SR immoassay analyzer, (Abbott diagnostics, Abbott Park; IL, USA) cihazı ile çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan GSDMD kiti için ölçümler arası (between runs) değer 0,05-15 ng/ml ve duyarlılığı 0,0017 ng/ml değer belirlenmiştir.

Hitachi Aloka F37 marka ultrason cihazıyla önce 2D görünümde BPD falks serebrinin orta hatta talamusların falksın her iki tarafında simetrik olarak görüldüğü, septum pellucidum frontooksipital mesafenin 1/3 ön bölümünde olduğu planda ölçüm öndeki pariyetal kemiğin dış kenarından arkadaki parietal kemiğin iç

kenarına doğru yapıldı. Aynı planda HC ölçüldü. AC ölçümü tanjensiyel kesitte portal venin görüntülediği, midenin görüldüğü, kalbin görünmediği planda kesitin dış kenarlarından yapıldı. FL ölçümü femur diyafizi net olarak görüntülenerek femur başı ve distal epifiz ölçüme dahil edilmeden yapıldı. AFI (amniotik sıvı indeksi) dört kadranda ölçüldü ve kaydedildi. TFA değerlerini bulmak için en yaygın kullanılan Hadlock I BPD, AC, FL formülü kullanıldı. Aynı cihazla eş zamanlı olarak umbilikal arterin Doppler akımı için umbilikal kordun serbest yüzen kısmında ve fetal apne esnasında sistolik/diyastolik hız (S/D) oranı, Pİ ve Rİ gibi kantitatif Doppler US parametreleri ölçüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 18-42 yaş arası hasta olması
- Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan
- Gebelik süresince sigara ve/veya alkol kullanımı olmayan
- Tekiz gebelik
- Bizim hastanemizde takip edilip sonrasında doğuran gebeler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 altı ve 42 yaş üstü olması
- Çoğul gebeliği olması
- Çoğul başlayıp tekiz devam eden gebeler
- Kronik hipertansiyon olanlar, preeklampsi spekturumunda olan ve postpartum 12. haftaya kadar tansiyon yüksekliği olan gebeler
- Pregestasyonel diyabetes mellitus olanlar
- Tiroid disfonksiyonu olanlar
- Bilinen vasküler hastalığı olanlar
- Trombofilisi veya otoimmün hastalığı olanlar
- TORCH enfeksiyonu olan gebeler
- Başka hastanede doğuran gebeler

Çalışma başlangıcında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul onay no: B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/355). Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Mac Versiyon 21 (IBM, Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanıldı. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca olarak sunuldu. Homojenite levene testine göre yapıldı ve $p>0.05$ homojen olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı, Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi $p>0.05$ veya skewness ve kurtosis testi ile değerlendirildi ve ± 1.5 aralığında normal dağılım olarak kabul edildi. Sayısal değişkenler için ikili bağımsız grup karşılaştırmalarında Independent Sample Testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Ki-Kare koşulu sağlandığı durumda ikili grup karşılaştırmalarında Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Ki-kare testi ile incelendi. ROC analiziyle cut-off değerler ve duyarlılık özgüllük değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza IUGR tanısı almış 40 hasta grubu ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 80 gebe dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları $28,20 \pm 5,78$ (Dağılım aralığı=18-42 yaş) yıl olan örneklem grubumuzda; hasta grubunun yaş ortalaması $27,70 \pm 6,24$, kontrol grubunun ise yaş ortalaması $28,70 \pm 5,33$ olarak hesaplanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p=0.443$) saptanmamıştır (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 4’de sunulmuştur. Buna göre hasta ve kontrol grupları arasında gravida, parite, multipar/nullipar parite öyküsü, abortus, VKİ ve gebelikte alınan kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Sırasıyla p-değerler= 0.854, 0.278, 0.648, 0.109, 0.802 ve 0.223).

Tablo 5: Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol Grubu	IUGR grubu	p-değeri
Yaş (Ort±SS)	27,70±6,24	28,70±5,33	0,443 ^b
Gravida	2,55±1,46	2,53±1,58	0,854 ^b
Parite	1,45±1,31	1,18±1,37	0,278 ^b
Nullipar	15 (%37,5)	17 (%42,5)	0,648 ^a
Multipar	25 (%62,5)	23 (%57,5)	0,443 ^b
Abortus	0,10±0,37	0,28±0,64	0,109 ^b
VKİ (Ort±SS)	26,55±3,47	26,88±3,80	0,802 ^b
Gebelikte alınan kilo	10,46±1,52	10,95±1,99	0,223 ^b

Ort= Ortalama. a: Ki kare testi, b: Bağımsız T Testi, ss: standart sapma, *<0,05, n: sayı %:yüzde

Çalışmamızda ektopik gebelik ve preeklampsiye her iki grupta da rastlanmazken, hasta grubumuz içerisinde toplam 1 gebeye D&C uygulanmıştır. Total çalışma grubunun %23,8’inde (n=19) oligohidroamniyoz gözlenirken; oligohidroamniyoz hasta grubunda %42,5 (n=17) ve kontrol grubunda %5,0 (n=2)

oranında tespit edilmiştir. Dolayısıyla hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek oligohidroamniyoz oranı izlenmiştir (p=0,000).

Tüm gebelerde doğum öncesi yapılan fetal umbA Doppler ultrasonografi değerlendirmesine göre; hasta grubunda umbilical arter Doppler PI değeri, biparietal çap, abdominal çevre, femur uzunluğu ve tahmini fetal ağırlığının, kontrol grubu değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak IUGR grubunda umbilical arter Doppler S/D oranının, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Gebelerde Doppler bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (Ort±SS)	IUGR grubu (Ort±SS)	P-değeri
Biparietal çap (mm)	92,35±2,99	83,15±5,11	0,000*
Abdominal çevre (mm)	343,58±14,43	287,95±18,65	0,000*
Femur Uzunluğu (mm)	74,35±4,28	64,63±7,05	0,000*
TFA (gr)	3488,53±370,7	2193,00±444,5	0,000*
UAD PI	0,84±0,10	1,25±0,27	0,000*
UAD RI	0,63±0,09	0,61±0,17	0,187
UAD S/D	2,27±0,20	2,84±0,64	0,000*

Bağımsız T Testi, ss: standart sapma, *<0,05, Ort= Ortalama

Grupların perinatal sonuçları karşılaştırıldığında; olgularda ortalama doğum haftası 37,73±1,56 hafta olarak belirlenmiştir. Bununla beraber IUGR grubunda (36,85±1,61), kontrol grubuna kıyasla (38,60±0,90) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ortalama doğum haftası belirlenmiştir (p=0,000). Tüm gebelerde ortalama doğum ağırlığı 2945,63±721,55 gr ve ortalama doğum boyu 47,91±4,14 cm olarak belirlendi. IUGR grubunun ortalama doğum ağırlığı ve boyunun (2367,13 ve 45,30) kontrol grubuna kıyasla (3524,13 ve 50,53) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlendi. (sırasıyla p-değerleri=0,000 ve 0,000) (Tablo 6). Gebelerin %42,5'i (34) normal vajinal yoldan, %57,5'i (n=46) sezaryen doğum yaptı. Gebelerde plasentanın %46,3 (n=37) oranıyla anterior, %43,8 (n=35) oranıyla posterior ve %10,0 (n=8) oranıyla sol lateral yerleşimli olduğu anlaşıldı. Gruplar arasında doğum şekli ve plasenta yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık saptanmadı. (Sırasıyla p-değerler= 0.175 ve 0.866). Doğum sonrası tüm yeni doğanlarda ortalama 1. ve 5. dk APGAR skorları sırasıyla $7,90\pm1,08$ ve $9,26\pm0,86$ olarak saptandı. IUGR grubunun ortalama 1. ve 5. dk APGAR skorlarının ($7,58\pm1,27$ ve $9,00\pm0,98$), kontrol grubuna kıyasla ($8,23\pm0,73$ ve $9,53\pm0,64$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlendi. (sırasıyla p-değerleri=0,011 ve 0,010) (Tablo 7). Yine çalışmamızda IUGR grubu yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış oranının (%32,5*n=13), kontrol grubu yenidoğan YBÜ yatış oranına (%12,5*n=5) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu belirlendi. (p=0,032).

Tablo 7: Gruplar arasında obstetrik sonuçların karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu	IUGR grubu	Total	p-değeri
Doğum Şekli NSD n (%) C/S n (%)	20 (%50,0) 20 (%50,0)	14 (%35,0) 26 (%65,0)	34 (%42,5) 46 (%57,5)	0,175 ^a
Doğum Ağırlıkları (Ort±SS)	3524,13±425,4	2367,13±432,5	2945,63±721,55	0,000 ^{*b}
Doğum Boyu (Ort±SS)	50,53±2,60	45,30±3,73	47,91±4,14	0,000 ^{*b}
Doğum haftası (Ort±SS)	38,60±0,90	36,85±1,61	37,73±1,56	0,000 ^{*b}
Kan alınan hafta (Ort±SS)	36,85±0,90	36,78±1,61	36,81±1,27	0,805 ^{*b}
APGAR (1. dk) (Ort±SS)	8,23±0,73	7,58±1,27	7,90±1,08	0,011 ^{*b}
APGAR (5. dk) (Ort±SS)	9,53±0,64	9,00±0,98	9,26±0,86	0,010 ^{*b}
YBÜ n(%)	5 (%12,5)	13 (%32,5)	18 (%22,5)	0,032 ^{*a}

a:Ki kare testi, b:Bağımsız T Testi, ss:standart sapma, *<0,05, n:sayı %:yüzde, Ort= Ortalama

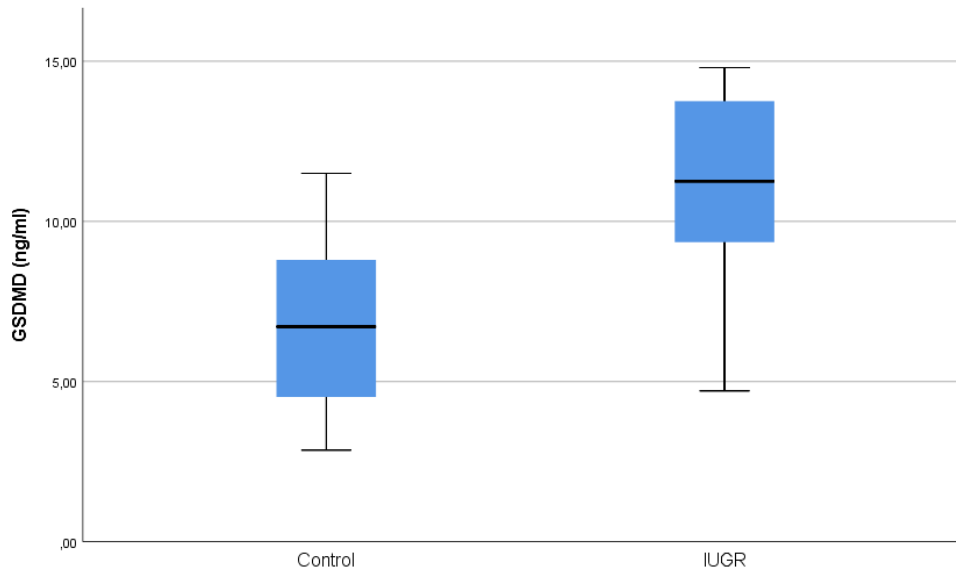
Çalışmamızda tüm gebelerde GSDMD ölçümü için ortalama kan 36,81±1,27 haftada alındı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında ortalama kan alınan hafta (sırasıyla; 36,85 vs. 36,78) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=0,805).

Tüm gebelerde ortalama GSDMD değeri 8,90±3,44 ng/ml olarak saptandı. IUGR grubunda ortalama GSDMD değeri 11,14±2,70 ng/ml olarak belirlenirken, kontrol grubunda ortalama GSDMD değeri 6,66±2,53 ng/ml olarak saptandı. Dolayısıyla hasta grubunda ortalama GSDMD düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. (p=0,000) (Şekil 5).

Tablo 8: Gruplar arasında ortalama GSDMD düzeylerinin karşılaştırması.

	Kontrol Grubu	IUGR grubu	Total	P-değeri
GSDMD (ng/ml) (Ort±SS)	6,66±2,53	11,14±2,70	8,90±3,44	0,000* ^b

b: Bağımsız T Testi, ss: standart sapma, *<0,05, n: sayı, Ort= Ortalama



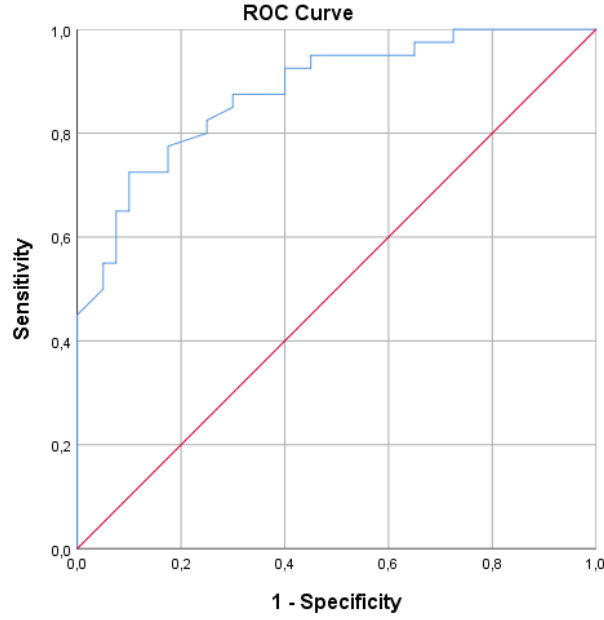
Şekil 5: IUGR ve kontrol grupları arasında ortalama GSDMD değerleri karşılaştırılması.

GSDMD değerleri ile yaşı, BMI, parite, gebelikte alınan kilo ve umbilikal arter Doppler RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p>0,05$). Ancak GSDMD değeri ile doğum ağırlığı ($r = -,566$; $p<0,001$) arasında negatif ve yönlü orta düzey, doğum boyu ($r = -,495$; $p<0,001$) arasında negatif yönlü ve orta düzey, AC (mm) ($r = -,574$; $p<0,001$) arasında negatif ve yönlü orta düzey, umbilikal arter doppler PI ($r = ,381$; $p<0,001$) arasında pozitif yönlü ve orta düzey ve umbilikal arter doppler S/D ($r = ,251$; $p<0,05$) arasında pozitif yönlü ve düşük düzey istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yani çalışmaya dahil edilen kişilerin GSDMD değerleri arttıkça doğum ağırlığı, doğum boyu ve AC değeri azalırken; umbilikal arter Doppler PI değeri ve umbilikal arter Doppler S/D değeri artmaktadır. (Tablo 9)

Tablo 9: Gebelerde GSDMD düzeyi ilişkili Doppler bulgularının korelasyon analizleri

	GSDMD	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Yaş	-,040	,723
VKI	,048	,670
Parite	-,050	,660
Gebelikte alınan kilo	,089	,433
Doğum Ağırlığı	-,566	,000*
Doğum Boyu	-,495	,000*
Abdominal çevre (mm)	-,574	,000*
UAD PI	,381	,000*
UAD RI	-,054	,636
UAD S/D	,251	,024*

*= $p<0,05$ r: korelasyon kat sayısı



Şekil 6: IUGR olan hastalarda GSDMD'nin ROC eğrisi ve eğri altında kalan alan (AUC)

Tablo 10: IUGR olan hastalarda GSDMD'nin cut off değeri, özgüllük ve duyarlılık

Eğri altı alan (AUC) $\pm$ SS	%95% güven aralığı	Cut off	Duyarlılık	Özgüllük	P
0,881 $\pm$ 0,037	0.809-0.952	>8,84	%0,80	%0,75	0,000

Youden index İUGR gelişen hastalarda GSDMD değeri %95 güven aralığında cut-off büyüktür 8,84 ng/ml olarak aldığımızda duyarlılık %0,80, özgüllük %0,75 olarak bulundu (p =0,000) (Şekil 6, Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda IUGR tanısı almış gebeler ile normal sağlıklı gebelerde üçüncü trimesterde maternal serumda Gasdermin D düzeyleri karşılaştırıldı ve IUGR olan grupta maternal serumda Gasdermin D düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edildi.

GSDMD, birçok hastalıkla ilişkili inflamasyona aracılık etmede muhtemelen en önemli GSDM'dir. GSDMD aracılı ile piroptozun ve IL-1 sitokin salgısının aşırı aktivasyonu, inflamatuvar hastalıklara ve patolojik sonuçlara yol açabilir. Enfeksiyona karşı sınırsız bir inflamatuvar yanıt, sitokin salıverme sendromu (CRS), sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere akut organ hasarından sorumludur. IL-1 ailesi sitokinlerinin salınması, büyük ölçüde GSDMD aktivasyonuna bağlıdır. Bu sitokinlerin IL-1 reseptörüne bağlanması, IL-6 ve TNF dahil olmak üzere diğer proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu ve salınımına neden olur. Makrofajlarda GSDMD aracılı piroptoz da pıhtılaşmayı aktive eden doku faktörünün salınımını etkileyerek sepsiste DIC'e yol açar. Benzer şekilde, GSDMD'ye bağımlı nötrofil NET'ler trombositleri yakalar ve ayrıca DIC'ye katkıda bulunabilen trombus oluşumu için bir nidus görevi görür. Farelerde yapılan deneysel bir sepsis çalışmada; GSDMD eksikliğinde, akciğer, bağırsak, karaciğer ve böbrek hasarı ve DIC'den korunduğu gösterildi (54-58).

Fare kemik iliği transplantasyon modeliyle ilgili bir çalışmada, radyasyonun NLRP3 ve AIM2 aracılı GSDMD'ye bağlı piroptoz yoluyla kemiklerde ve dalağa ciddi hasara neden olduğunu gösterildi. Farelerde kronik olmayan inflamatuvar yolun aktivasyonu, graft-versus-host hastalığını kötüleştirdiği ve GSDMD eksikliği, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunda bağırsak inflamasyonunu, doku hasarını ve mortaliteyi azalttığı gösterildi (71).

Başka çalışmalar, insanlarda ve farelerde alkolik hepatit, nonalkolik hepatit, enfeksiyona bağlı olmayan karaciğer zedelenmesi ve iskemi-reperfüzyon hasarının patogeneğinde GSDMD'yi de suçlandı. Kawasaki hastalığında akut vaskülit olan çocukların serumu yüksek seviyelerde GSDMD ve IL-1 β içerir ve in vitro endotelial hücre piroptozunu indüklediği, bu da GSDMD aracılı piroptozun Kawasaki hastalığında endotel hasarında önemli bir rol oynadığını düşünülür. GSDMD aracılı

piroptoz, diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik kardiyomiyopati, kontrast kaynaklı böbrek hasarı, subaraknoid kanamadan kaynaklanan SSS hasarı ile ilişkilendirildi (59-72).

Çalışmalar, GSDMD'nin *S. Typhimurium* ve *Brucella abortus*'a karşı kaspaz 11'e bağlı savunmaya aracılık ettiği gösterildi. Benzer şekilde, GSDMD eksikliğinde fareleri *Francisella novicida* enfeksiyonuna duyarlı hale getirir. GSDMD, hem kanonik hem de kanonik olmayan yolları kullanarak *Burkholderia pseudomallei*'ye karşı koruma sağladığı gösterildi. Ancak, GSDMD bakterileri geçirgen hale getirip öldürebilse de, GSDMD enfeksiyonda her zaman koruyucu değildir ve hatta çeşitli mekanizmalarla bazı bakteriyel enfeksiyonları alevlendiremeye neden olacağı çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, bakterilere karşı ana hücrel savunucular olan nötrofiller, fareleri patojenik *Escherichia coli* enfeksiyonundan GSDMD olmadan daha uzun süre hayatta kaldılar. Başka bir çalışmada, bir insan makrofaj hücre hattındaki *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu, plazma zarı hasarını ve GSDMD'ye bağlı piroptoz ve inflamatuvar sitokin salınımını *in vitro* olarak bakteri hücreden hücreye yayılmasını arttırmasına neden olduğu gösterildi. Bu sebeplerden dolayı GSDMD ve piroptozun mikobakteriyel enfeksiyon üzerindeki genel etkisinin daha fazla *in vivo* çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı (73-76).

Parazitler söz konusu olduğunda ise, bir çalışmada *Toxoplasma gondii*'nin insan makrofajlarında kaspaz 8'e bağımlı, ancak GSDMD'den bağımsız ölümü indüklediği rapor edildi. Bununla birlikte, başka bir çalışma, insan monositlerinde *Toxoplasma gondii* enfeksiyonunun bir Syk-CARD9-NF- κ B sinyal yolunu ve NLRP3 inflamatuvarını GSDMD'den bağımsız bir şekilde IL-1 β 'yi salmak için aktive ettiğini ileri sürmektedir. Mikroglialdan IL-1 α salınımı GSDMD'ye bağlıdır ve farelerde GSDMD eksikliği IL-1 α sekresyonunu azaltır ve beyindeki *T. gondii* enfeksiyonuna yanıt olarak immün korumayı savunmasını zayıfladığını ve IL-1 α 'nın, parazit kontrolü için çok önemli olduğu gösterildi. GSDMD, başka bir parazit olan *Entamoeba histolytica*, bilinmeyen bir ligandı algılayarak kanonik olmayan kaspaz 4 inflamatuvarını bağlayıp *in vitro* olarak makrofajlarda aktive ettiğini, *E. histolytica* kaspaz 4'e ve GSDMD'ye bağlı makrofaj hiperaktivasyonuna piroptoz olmaksızın, IL-1 β sekresyonu ile etki ettiği gösterdi. GSDMD'nin net fizyolojik etkisinin, *E. histolytica* enfeksiyonunda bağışıklık kontrolünü iyileştirmek mi yoksa doku hasarını şiddetlendirmek mi olduğunu belirlemek için, *in vivo* deneyler gerektiği sonucuna vardılar (77-80).

Viral enfeksiyonda inflamatuvar aktivasyon ve GSDMD'nin rolü iyi çalışılmadı. Virüsler, doğuştan gelen bağışıklık genlerinin ekspresyonunu hazırlamak için hücre yüzeyinde veya endozomlarda viral nükleik asitleri algılayan Toll benzeri reseptörleri aktive eder. Sitoplazmik DNA ve RNA sensörleri, virüslere karşı bir interferon yanıtını (yani, cGAS, RIGI ve MDA5) ve/veya bir inflamatuvar yanıtı (IFI16, AIM2, NLRP6 ve NLRP9) tetikleyebilir. Birçok viral protein, antiviral interferon yanıtını inhibe eder, ancak şimdiye kadar inflamatuvar aktivasyonu ve piroptozu inhibe eden viral mekanizmalar tanımlanmadı. Bir çalışmada, viral dsRNA uzantılarını tanıyan NLRP9 enflamasyonu, bağırsak epitel hücrelerini rotavirüs enfeksiyonundan GSDMD'ye bağlı bir şekilde korundu. Buna karşılık, inflamatuvar ve GSDMD aktivasyonu, hastalık seyri güçlü bir inflamatuvar bileşene (HIV, influenza A veya SARS koronavirüsleri gibi) sahip olan virüsler için viral patogeneze katkıda bulunabilir. Rinovirüs ve norovirüs enfeksiyonlarında, NLRP3 ve GSDMD'ye bağlı piroptoz, patolojik inflamasyonu artırarak viral patogeneze katkıda bulunabileceğini sonucuna vardılar (81-83).

Otoinflamatuvar genetik hastalıklarda Gasdermin D rolü bulunmaktadır. İnflamasyon yollarının otoaktivasyonu, enfeksiyona bağlı olmayan birçok inflamatuvar hastalıklara neden olur. Dünya çapında en yaygın monogenik otoinflamatuvar hastalık olarak bilinen ailesel Akdeniz ateşi (AAA) MEFV'deki yanlış anlamlı mutasyonlardan kaynaklanır. MEFV, RhoA GTPazların bakteriyel toksin inaktivasyonunu algılayan pirin inflamatuvarını kodlar. MEFV mutasyonu, tekrarlayan ateş ve ağrı nöbetlerine neden olarak pirin inflamatuvarını aktive etme eşiğini düşürür. GSDMD, FMF otoinflamatuvar patolojisi için çok önemlidir. Fare bir FMF modelinde, GSDMD eksikliği, oto-inflamatuvar semptomları ortadan kaldırdı. Benzer şekilde, otoaktif NLRP3 mutantları, mevcut sitokin inhibitörü ilaçlarla yeterince tedavi edilmeyen ciddi sistemik inflamasyon bozukluklarla sonuçlandı. NOMID farelerinde GSDMD'nin ablasyonu hastalık semptomlarını önlediğini sonucuna varıldı (84, 85).

Gomez-Lopez ve arkadaşları 2019 yılında yayınladıkları bir çalışmada spontan doğum gerçekleşen 124 hastaya, GSDMD'nin spontan preterm doğum üzerindeki etkilerini araştırdılar. Hastaların amniyon mayilerinde IL-1, Gasdermin D düzeyi ve koryoamniyonit durumuna göre term ve preterm doğumu baz alarak gruplara ayrıldılar. Bunlardan 32 hasta term doğum, intraamniotik inflamasyon olmayan 41 hasta preterm doğum, intraamniyotik steril inflamasyon olan 32 preterm doğum ve

intraamniyotik enfeksiyon olan preterm doğum 19 hasta olmak üzere 4 gruba ayrıldılar. GSDMD steril intraamniyotik inflamasyon ve intraamniyotik enfeksiyon olan preterm doğumlarda dikkate alacak kadar yüksek, intraamniyotik inflamasyonu olmayanlarda ise nadir olarak saptandığı gösterildi. Ayrıca GSDMD'nin amniyotik sıvı konsantrasyonları, intraamniyotik enfeksiyonu olan kadınlarda steril intraamniyotik inflamasyonu olanlara göre daha yüksek olarak tespit ettiler. Term doğumlar ile inflamasyon olmayan preterm doğumlar arasında fark izlenmediler. Bu durum koryoamniyotik membranlardaki ekspresyonu kaspaz-1 ve IL-1 β (inflamatuvar araçlar) ile ilişkilisine bağladılar. Preterm doğumun yapan kadınlardan izole edilen desidual stromal hücreler ve lökositler, aktif kaspaz-1 ekspresyonları göz önüne alındığında piroptoz geçirme yeteneğine sahip olduğunu söylediler. Piroptoz, spontan preterm doğum olan hastalarda steril intraamniyotik inflamasyon ve intraamniyotik enfeksiyon bağlamında ortaya çıkabileceği sonucuna vardılar (86).

Gomez-Lopez ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları ve 41 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, GSDMD'nin spontan term doğum üzerindeki etkilerini araştırdılar. Hastaların termde spontan doğum olan ve olmayanlarda amniyon mayide GSDMD düzeyini ölçtüler. Bunlardan termde spontan doğum gerçekleşen 17 hasta ve termde spontan doğum gerçekleşmeyen 24 hasta olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. Termde spontan doğum gerçekleşenlerdeki GSDMD'nin amniyotik sıvı konsantrasyonları, spontan doğum gerçekleşmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit ettiler. Termde spontan doğumun mekanizmasında piroptoz olduğunu sonucuna vardılar (87).

Banerjee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; plasental hipoksinin, toksik hücre moleküllerini ortaya çıkarıp piroptozu indükleyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, toksik moleküllerin mikroorganizmalardan bağımsız steril inflamasyon yaratabileceği ortaya çıkarıldı. Bu steril inflamasyon; gut, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, erken doğum eylemi ve preeklampsi spektrumunu dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıklarla ilişkilendirildi. Preeklampsi spektrumunda olan gebelerin plasentadaki primer trofoblastik aktivite incelendiğinde oksidatif stres, düzensiz otofaji, protein agregasyonu, piroptozis ve apoptozis meydana geldiği tespit edildi. Hücre düzeyindeki otofaji bozukluğunun GSDMD reseptör sayısını artırarak trofoblastik aktiviteyi bozduğu belirlendi (88).

Aynı doğrultuda tezde uteroplakental yetmezlik sebebiyle ortaya çıkan IUGR tanısı alan gebelerde serum Gasdermin D düzeyinin yüksekliğinden kaynaklandığı tespitiyle bu konu üzerine çalışıldı. Normal sağlıklı gebelere göre IUGR tanısı alan gebelerde serum Gasdermin D düzeyinin istatistiksel olarak yüksek olduğu sonucuna varıldı.

Literatürde tezde üzerinde yoğunlaşılan konunun kapsamına giren veya benzerlik gösteren herhangi bir çalışma bulunmadığından karşılaştırma ortamı oluşmamıştır. IUGR önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğundan GSDMD'nin, IUGR etiyolojisine katkı sağlayacağı düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Bu çalışmayla piroptozun IUGR etiyolojisinde enfeksiyona bağı olmayan inflamasyonun rol oynadığını kanıtlayan bir çalışma olduğı göstermiş oldu. Bizim bildiğimiz kadarıyla GSDMD'nin IUGR ile ilgili ilk çalışma olduğundan, bu çalışmanın bilime büyük katkı yapacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızın desteklenmesi için bu konuyla ilgili daha kapsamlı ve multidisipliner prospektif klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmakta olduğ düşünceindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Raghupathy R, Al-Azemi M, Azizieh F. Intrauterine growth restriction: cytokine profiles of trophoblast antigen-stimulated maternal lymphocytes. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:734865.
2. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:67-83.
3. Zou J, Zheng Y, Huang Y, Tang D, Kang R, Chen R. The Versatile Gasdermin Family: Their Function and Roles in Diseases. *Frontiers in Immunology.* 2021;12.
4. Xiao J, Wang C, Yao J-C, Alippe Y, Yang T, Kress D, et al. Radiation causes tissue damage by dysregulating inflammasome–gasdermin D signaling in both host and transplanted cells. *PLoS Biol* 2020;18(8): e3000807.
5. Liu X, Xia S, Zhang Z, Wu H, Lieberman J. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2021;20.
6. Gomez MD, Llorba E, Gratacos E, Oros D, Garcia O, Rodriguez G. Defectos del crecimi- ento fetal. Documento de Consenso 2015. SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia)
7. R.A. Salam, J.K. Das, Z.A. Bhutta, Impact of intrauterine growth restriction on long-term health, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 17 (3) (2014) 249–254.
8. D.Sharma, S.Shastri, N.Farahbakhsh, P.Sharma, Intrauterine growth restriction - part 1, *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 29 (24) (2016) 3977–3987.
9. D.J. Hoffman, R.M. Reynolds, D.B. Hardy, Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms, *Nutr. Rev.* 75 (12) (2017) 951–970.
10. L.A. Joss-Moore, R.H. Lane, The developmental origins of adult disease, *Curr. Opin. Pediatr.* 21 (2) (2009) 230–234.
11. D.J. Barker, The origins of the developmental origins theory, *J. Intern. Med.* 261 (5) (2007) 412–417.
12. Fetal-Growth Disorders. In: Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. eds. *Williams Obstetrics, 25e.* McGraw Hill; 2018.
13. Gallego, E. M. , Pujol, A. T. , Bartra, A. J. C. , Roig, M. D. G. . Fetal Growth Restriction. In: R.G., A. , Uçar, A. , editors. *Growth Disorders and Acromegaly* [Internet]. London: IntechOpen; 2020 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/70711> doi: 10.5772/intechopen.90712
14. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):161–5.

15. Lee KS, Ferguson RM, Corpuz M, Gartner LM. Maternal age and incidence of low birth weight at term: a population study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(1):84–9.
16. Aldous MB, Edmonson MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. *JAMA.* 1993;270(21):2574–5.
17. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol.* 1995;142(5):504–14.
18. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigenous population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:213–8.
19. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):904–12.
20. Anatov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr.* 1947;30:250–9.
21. Smith CA. Effect of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944–1945). *J Pediatr.* 1947;30:229–43.
22. Galan HL, Rigano S, Radaelli T, et al. Reduction of subcutaneous mass, but not lean mass, in normal fetuses in Denver, Colorado. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:839–44.
23. Mortola JP, Frappell PB, Aguero L, Armstrong K. Birth weight and altitude: a study in Peruvian communities. *J Pediatr.* 2000;136:324–9.
24. Kametas NA, McAuliffe F, Krampl E, et al. Maternal cardiac function during pregnancy at high altitude. *BJOG.* 2004;111:1051–8.
36. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994;84(7):1127–31.
25. Shu XO, Hatch MC, Mills J, et al. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology.* 1995;6:115–20.
26. MacArthur C, Knox EG. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95:551–5.
27. Naeye RL, Blanc W, Leblanc W, Khatamee MA. Fetal complications of maternal heroin addiction: abnormal growth, infections and episodes of stress. *J Pediatr.* 1973;83:1055–61.
28. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child.* 1989;143:905–10.
29. Divon MY, Ferber A. Overview of causes and risk factors for fetal growth restriction In: Lockwood CJ, Barss VA (eds) *UpToDate*
30. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med.* 1994;340(8):589–94.

- 31.D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K, et al. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril*. 2011;96(2):314–320.e2.
- 32.Walfisch A, Hallack M. Hypertension. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. *High risk pregnancy management options*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 772–97.
- 33.Ang C, Howe D, Lumsden M. Diabetes. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. *High-risk pregnancy management options*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 986–1004.
- 34.Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:357–66.
- 35.Cooney MJ, Benson CB, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine duplication anomalies. *J Clin Ultrasound*. 1998;26(1):3–6.
- 36.Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol*. 2005;76 (2):161–5.
- 37.Klebanoff MA, Meirik O, Berendes HW. Second-generation consequences of small-for-dates birth. *Pediatrics*. 1989;84(2):343–7.
- 38.Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*. 1998;92(6):1044–55.
- 39.Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82(1):83–90.
- 40.Wendel GD. Cytomegalovirus, genital herpes, rubella, syphilis and toxoplasmosis. In: Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY, editors. *Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- 41.Adanu RMK. Malaria in pregnancy. In: Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY, editors. *Protocols for high-risk pregnancies: an evidence-based approach*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
- 42.Divon MY, Weiner Z. Ultrasound in twin pregnancy. *Semin Perinatol*. 1995;19:404–12.
- 43.D'Alton ME, Simpson LL. Syndromes in twins. *Semin Perinatol*. 1995;19:375–86.
44. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):10– 20. This expert review will help us in understanding the key aspects of evidence-based management of discordant twins.
45. Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A, et al. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013;34(1):35–41.

46. Laurini R, Laurin J, Marsal K. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73:529e34.
47. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:44e50.
48. Sato Y, Benirschke, Marutsuka K, et al. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histol Histopathol.* 2013;28(1):127–32.
49. Militello M, Pappalardo EM, Ermito S, Dinatale A, Cavaliere A, Carrara S. Obstetric management of IUGR. *J Prenat Med.* 2009;3(1):6-9.
50. Carrera J, Figueras F, Meler E. Ultrasound and Doppler Management of Intrauterine Growth Restriction. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, July-September 2010;4(3):259-274
51. Lee S, Walker SP. The role of ultrasound in the diagnosis and management of the growth restricted fetus. *Australas J Ultrasound Med.* 2010;13(3):31-36.
52. Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *Journal of Pregnancy.* 2011;2011:640715.
53. Liu, Xing, Shiyu Xia, Zhibin Zhang, Hao Wu, and Judy Lieberman. “Channelling Inflammation: Gasdermins in Physiology and Disease.” *Nature Reviews Drug Discovery* 2021;20(5): 384–405.
54. Yang, X. et al. Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin D-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity* 51, 983–996 e986 (2019).
55. Wu, C. et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis. *Immunity* 50, 1401–1411 e1404 (2019).
56. McDonald, B. et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood* 129, 1357–1367 (2017).
57. Kayagaki, N. et al. Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. *Science* 341, 1246–1249 (2013).
This work demonstrates that cytosolic LPS triggers a caspase 11-dependent noncanonical inflammasome pathway.
58. Chen, H. et al. RIPK3 collaborates with GSDMD to drive tissue injury in lethal polymicrobial sepsis. *Cell Death Differ.* 27, 2568–2585 (2020).
59. McKenzie, B. A. et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 115, E6065–E6074 (2018).
60. Xiao, J. et al. Radiation causes tissue damage by dysregulating inflammasome-gasdermin D signaling in both host and transplanted cells. *PLoS Biol.* 18, e3000807 (2020).

61. Lu, Y. et al. Caspase-11 signaling enhances graft-versus-host disease. *Nat. Commun.* 10, 4044 (2019).
62. Xu, B. et al. Gasdermin D plays a key role as a pyroptosis executor of non-alcoholic steatohepatitis in humans and mice. *J. Hepatol.* 68, 773–782 (2018).
63. Khanova, E. et al. Pyroptosis by caspase11/4-gasdermin-D pathway in alcoholic hepatitis in mice and patients. *Hepatology* 67, 1737–1753 (2018).
64. Yang, C. et al. Gasdermin D protects against noninfectious liver injury by regulating apoptosis and necroptosis. *Cell Death Dis.* 10, 481 (2019).
65. Li, J. et al. Blocking GSDMD processing in innate immune cells but not in hepatocytes protects hepatic ischemia-reperfusion injury. *Cell Death Dis.* 11, 244 (2020).
66. Zhang, D. et al. Gasdermin D serves as a key executioner of pyroptosis in experimental cerebral ischemia and reperfusion model both in vivo and in vitro. *J. Neurosci. Res.* 97, 645–660 (2019).
67. Jia, C. et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/ RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation. *Cell Death Dis.* 10, 778 (2019).
68. Wang, Y. et al. TLR4/NF-kappaB signaling induces GSDMD-related pyroptosis in tubular cells in diabetic kidney disease. *Front. Endocrinol.* 10, 603 (2019).
69. Yang, F. et al. Silencing long non-coding RNA Kcnq1ot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis.* 9, 1000 (2018).
70. Zhang, Z. et al. Caspase-11-mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast-induced acute kidney injury. *Cell Death Dis.* 9, 983 (2018).
71. Yuan, B. et al. Inhibition of AIM2 inflammasome activation alleviates GSDMD-induced pyroptosis in early brain injury after subarachnoid haemorrhage. *Cell Death Dis.* 11, 76 (2020).
72. Hu, X. et al. Role of pyroptosis in traumatic brain and spinal cord injuries. *Int. J. Biol. Sci.* 16, 2042–2050 (2020).
73. Zhu, Q. et al. Promotes AIM2 inflammasome activation and is required for host protection against *Francisella novicida*. *J. Immunol.* 201, 3662–3668 (2018).
74. Thurston, T. L. et al. Growth inhibition of cytosolic *Salmonella* by caspase-1 and caspase-11 precedes host cell death. *Nat. Commun.* 7, 13292 (2016).
75. Cerqueira, D. M. et al. Guanylate-binding protein 5 licenses caspase-11 for gasdermin-D mediated host resistance to *Brucella abortus* infection. *PLoS Pathog.* 14, e1007519 (2018).
76. Goncalves, A. V. et al. Gasdermin-D and caspase-7 are the key caspase-1/8 substrates downstream of the NAIP5/NLRC4 inflammasome required for restriction of *Legionella pneumophila*. *PLoS Pathog.* 15, e1007886 (2019).
77. Fisch, D. et al. Human GBP1 is a microbe-specific gatekeeper of macrophage apoptosis and pyroptosis. *EMBO J.* 38, e100926 (2019).

78. Pandori, W. J. et al. *Toxoplasma gondii* activates a Syk-CARD9-NF-kappaB signaling axis and gasdermin D-independent release of IL-1beta during infection of primary human monocytes. *PLoS Pathog.* 15, e1007923 (2019).
79. Batista, S. J. et al. Gasdermin-D-dependent IL-1alpha release from microglia promotes protective immunity during chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Nat. Commun.* 11, 3687 (2020).
80. Quach, J., Moreau, F., Sandall, C. & Chadee, K. *Entamoeba histolytica*-induced IL-1beta secretion is dependent on caspase-4 and gasdermin D. *Mucosal Immunol.* 12, 323–339 (2019)
81. Dubois, H. et al. Nlrp3 inflammasome activation and gasdermin D-driven pyroptosis are immunopathogenic upon gastrointestinal norovirus infection. *PLoS Pathog.* 15, e1007709 (2019).
82. Zhu, S. et al. Nlrp9b inflammasome restricts rotavirus infection in intestinal epithelial cells. *Nature* 546, 667–670 (2017).
83. Liu, T. et al. NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) contributes to inflammation, pyroptosis, and mucin production in human airway epithelium on rhinovirus infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 144, 777–787 e779 (2019)
84. Broz, P. & Dixit, V. M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 407–420 (2016).
85. Kanneganti, A. et al. GSDMD is critical for autoinflammatory pathology in a mouse model of familial mediterranean fever. *J. Exp. Med.* 215, 1519–1529 (2018).
86. Gomez-Lopez N, Romero R, Tarca AL, Miller D, Panaitescu B, Schwenkel G, Gudicha DW, Hassan SS, Pacora P, Jung E, Hsu CD. Gasdermin D: Evidence of pyroptosis in spontaneous preterm labor with sterile intra-amniotic inflammation or intra-amniotic infection. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82(6):e13184.
87. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, Miller D, Zou C, Gudicha DW, et al. Gasdermin D: in vivo evidence of pyroptosis in spontaneous labor at term. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2021;34(4):569-79.
88. Banerjee S, Huang Z, Wang Z, Nakashima A, Saito S, Sharma S, vd. Etiological Value of Sterile Inflammation in Preeclampsia: Is It a Non-Infectious Pregnancy Complication? *Front Cell Infect Microbiol.* 16 Augustos 2021;11:694298.