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

İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI TANISI ALAN GEBELERDE SERUM AMPHİREGULİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatma İsmail Ali Ramadan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2022

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

İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI TANISI ALAN GEBELERDE SERUM AMPHİREGULİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Fatma İsmail Ali Ramadan

Tez Danışmanı: Doç Dr. Ayşegül ÖZEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hastalarına verdiği değeri örnek aldığım, fikirlerine ve katkılarına her zaman ihtiyaç duyacağım sayın klinik şefim Prof. Dr. Murat Muhcu'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın gerçekleştirilmesinde değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, eğitimimize verdiği önemle ve emekle sadece tez sürecimde değil, 4 yıllık uzmanlık eğitim sürecinde de her daim yanımda olan sayın danışman hocam Doç. Dr. Ayşegül Özel'e,

Tezimin ilk şekillenme aşamalarından başlayıp her safhasında kendisine ne zaman danışsam kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden geleni yapan Sayın Uzmanım, sevgili abim Dr. İbrahim Kale'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tüm uzmanlarıma,

Bu zorlu yolda birlikte yürüdüğüm, gece gündüz demeden birlikte çalıştığım başta Dr. Berna Buse Kobal, Dr. Leyla Alakbarova, Dr. Rima Salamova, Dr. Zeynep Yazıcı ve Dr. Ahmet Zengin olmak üzere tüm dostlarıma ve asistan arkadaşlarıma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinin tüm ebe, hemşire ve personeline,

Bu günlere gelmemde en büyük emeği olan, sadece hekim değil, İNSAN olmam konusunda beni ilmek ilmek işleyen canım annem Sabrie İsmail Ali'ye, çok erken kaybettiğim ama manevi desteğini ve sevgisini etrafımda daima hissettiğim canım babam Raif İsmail Ali'ye, her anımda beni destekleyen sevgili kardeşim Fatih İsmail Ali'ye,

Yollarımız kesiştiğinden beri beni tüm kalbiyle destekleyen, bu zorlu sürecimde sabır ve sevgi ile benimle birlikte yürüyen can eşim Ali Ramadan'a

Mesafelere rağmen her zaman yanı başımda duran dostlarım Asiye Kanık ve Elmas Yazıcı Yıldız'a

Sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr Fatma İsmail Ali Ramadan

İstanbul, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENELBİLGİLER 3
2.1. İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (İUGK) 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. İnsidans 4
2.1.3. Klasifikasyon 4
2.1.3.1. Erken Başlangıçlı İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı 5
2.1.3.2. Geç Başlangıçlı İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı 5
2.1.4. Etiyolojisi 6
2.1.4.1. Maternal nedenler 8
2.1.4.2. Plasental nedenler 11
2.1.4.3. Fetal nedenler 14
2.1.5. Tanı 15
2.1.5.1. İUGG bebeklerde antenatal tanı 16
2.1.5.1.1.1. Uterus fundus yüksekliği 16
2.1.5.1.1.2. Sonografik ölçümler 16
2.1.5.1.1.3. Doppler Velosimetrisi 17
2.1.5.2. Yenidoğan Döneminde [1]Tanı 18
2.1.6. Önleme 19
2.1.7. Tedavi ve Yönetim 19
2.1.8. Neonatal komplikasyonlar ve uzun dönem sekelleri 21

2.1.8.1.1. Nörogelişim 22
2.1.8.1.2. Perinatal mortalite ve morbidite 23
2.1.9. İUGK Bebeklerin İzlemi..... 24
2.2. Amphiregulin…..... 24
2.2.1. AREG'in Fizyolojik Fonksiyonları..... 25
2.2.1.1. AREG'in Trofoblast Invazyonundaki Yeri ve Mekanizması 26
2.2.2. AREG'in Neoplastik Olmayan Hastalıklardaki Rolü…..... 27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 30
3.1. Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman 30
3.2. Hastalar..... 30
3.3. Örneklem 30
3.4. Laboratuvar..... 30
3.5. Görüntüleme ve Verilerin Kayıt Altına Alınması 31
3.6. Etik İzin… 31
3.7. İstatistiksel Analiz 31
4. BULGULAR..... 32
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇLAR..... 40
7. KAYNAKLAR 41
8. ÖZGEÇMİŞ 57
9. EKLER 60

KISALTMALAR

AREG: Amphiregulin
EGFR: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
İUGK: İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı
CRL: İlk trimesterde baş-popo uzunluğu
BPD: Bipariatal çap ölçümü
HC: Baş çevresi
AC: Abdomen çevresi
FL: Femur uzunluğu
TFA: Tahmini Fetal Ağırlık
EFW: Estimated Fetal Weight
S/D: Sistol/diastol
TACE: Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme
UmbA: Umbilikal arter
EVT: Ekstravillöz trofoblastlar
GTH: Gestasyonel trofoblast hastalığı
DV: Duktus venosus
CTG: Kardiyotokogram
MCA: Middle cerabrale Artery
CPR: Serebroplasental ratio
SGA: Gebelik hatası için küçük
PI: Ponderal indeks
IL-1: Interlökin-1
IL-6: Interlökin-6
TNF: Tümör nekrozis faktör
VEGF: Vasküler endoletiyal growth faktör
CMV: Sitomegalovirüs
TTTS: Ikizden ikize transfüzyon sendromu
USG: Ultrasonografi

FBP: Fetal biyofizik profili
NST: Nonstress testi
AGTE: Ankara Gelişim Envanteri
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
GHT: Gestasyonal trofoblast hastalığı
HCG: İnsan koriongonodotropik Hormonu
UtA: Uterin Arter
UmbA: Umbilikal Arter

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Erken ve geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığında tanı kriterleri..... 5

Tablo 2. İntrauterin gelişme kısıtlılığına yol açan etkenler..... 7

Tablo 3. Erken ve geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığının yönetimi..... 20

Tablo 4. Amphiregulin düzeylerinin yükseldiği başlıca hastalıklar.....28

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri..... 32

Tablo 6. Gebelerde Doppler bulgularının karşılaştırılması..... 33

Tablo 7. Gruplar arasında obstetrik sonuçların karşılaştırılması..... 34

Tablo 8. Gruplar arasında ortalama amphiregulin düzeylerinin karşılaştırması 35

Tablo 9. Gebelerde amphiregulin düzeyi ilişkili Doppler bulgularının korelasyon analizleri 36

ŞEKİL ve GRAFİKLER

Şekil 1. Farklı AREG hücre sinyalleme modlarının şematik görünümü… 25
Grafik 1. IUGK ve kontrol grupları arasında ortalama amphiregulin düzeyleri karşılaştırması 35
Grafik 2. Olgularda amphiregulin düzeyi ile umblikal arter Doppler S/D oranı arasındaki korelasyon ilişkisi 36

ÖZET

Amaç: Amphiregulin (AREG), birçok dokudan proprotein olarak eksprese edilen bir transmembran tirozin kinaz olan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) bir ligandıdır. AREG EGFR'ye bağlanarak sitotrofoblast hücrelerinin gelişmesini ve sağ kalımında rol oynadığı bildirilmiştir. Azalan AREG salımı hücre apopitozunun artışı ile ilişkilendirmiştir. Bu nedenle trofoblastların proliferasyonunun ve sağ kalımınınazalması ve apopitozun artması plasentasyon sorunlarına neden olan faktörlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Trofoblastik invazyon bozukluğu intrauterin gelişme kısıtlılığına (IUGK) neden olabilir. IUGK gebelikte kötü prognoz gösterebilir. Gebelerde IUGK etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülerek serum AREG düzeyi farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Biz bu çalışmamızda üçüncü trimester normal sağlıklı gebe popülasyonu ile IUGK tanısı almış gebe popülasyonunun serum AREG düzeylerini ve Doppler parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma; hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2022 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında başvuran ve IUGK tanısı konmuş 18-39 yaş aralığında üçüncü trimesterde 45 olgu ile yine hastanemizde gebelik takibinde olan üçüncü trimesterdeki 45 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak dahil edilerek gerçeleştirilmiştir.

Bulgular: IUGK grubunda ortalama AREG düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda gebelerde yapılan umbilikal arter (UmbA) Doppler ultrasonografi değerlendirmesinin, AREG düzeyleri ile korelasyon ilişkisi incelendiğinde ise; AREG düzeyleri ile Bipariatal çap ölçümü (BPD) ve Tahmini Fetal Ağırlık (TFA) arasında negatif yönde anlamlı ve umblikal arter Doppler S/D oranı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız gebelerde serum AREG düzeyinin IUGK'nın belirlenmesinde bir indikatör olarak kullanılabileceğini işaret etmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler Amphiregulin (AREG), intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGK), gebe

ABSTRACT

Aim: Amphiregulin (AREG) is a ligand of the epidermal growth factor receptor (EGFR), a transmembrane tyrosine kinase expressed primarily as a proprotein in many tissues. It has been reported that amphiregulin plays a role in the development and survival of cytotrophoblast cells by binding to EGFR. Decreased amphiregulin release was associated with increased cell apoptosis. Therefore, decrease in proliferation and survival of trophoblasts and increase in apoptosis appear as one of the factors that cause placentation problems. Trophoblastic invasion disorder can cause intrauterine growth restriction (IUGR). IUGR may show a poor prognosis in pregnancy. Some studies have been conducted on the level of Amphiregulin in the blood of pregnant women that can provide information about IUGR. In this study, it was aimed to investigate the relationship between amphiregulin and IUGR. In the study, AREG levels measured in maternal serum taken in the third trimester were measured in normal healthy pregnant women and pregnant women diagnosed with IUGR. Simultaneously, Doppler parameters were evaluated in these pregnant women. Obtained results were compared.

Material and method: Our study was planned as a prospective, cross-sectional study. In this study, 45 cases in the third trimester, aged between 18-39 years, who applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic of our hospital between January 2022 and May 2022 and were diagnosed with IUGR, and 45 healthy pregnant women in the third trimester who were under pregnancy follow-up in our hospital were included as the control group.

Results: The mean AREG levels in the IUGR group were found to be significantly higher than in the control group. When the correlation between the UmbA (Umbilical artery) Doppler ultrasonography evaluation performed in pregnant women and AREG levels in our study was examined; there was a significant negative correlation between amphiregulin levels and Biparietal diameter measurement (BPD) and Estimated Fetal Weight (EFW), and a positive correlation between umblical artery Doppler S/D ratio.

Conclusion: Although our study indicates that blood AREG level can be used as an indicator for the determination of IUGR in pregnant women, it was thought that larger studies are needed on this subject.

Keywords: Amphiregulin (AREG), intrauterine growth retardation (IUGR), pregnan

GİRİŞ ve AMAÇ

Amphiregulin (AREG), birçok dokudan proprotein olarak eksprese edilen bir transmembran tirozin kinaz olan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) bir ligandıdır.

Tümör nekroz faktörü-alfa dönüştürücü enzim (TACE/ADAM-17) olmak üzere hücre zarı proteazları tarafından proteolitik olarak ayrıldıktan sonra salgılanarak otokrin ve parakrin faktör olarak hücre içi ve hücreler arası sinyalleşmesine katılır. AREG gen ekspresyonu ve salınımı, inflamatuar lipidler, sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve ksenobiyotikler dahil olmak üzere bir çok faktör tarafından indüklenir. EGFR bağlanması yoluyla AREG, hücrenin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve hareketliliğini yöneten ana hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive eder (1). Fizyolojik olarak AREG, meme bezlerinin, kemik dokusunun ve oositlerin gelişmesinde ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynar. AREG ekspresyonunun kronik yüksekliği, çoğunlukla inflamatuar ve/veya neoplastik yapıdaki farklı patolojik durumlarla giderek daha fazla ilişkilendirilmektedir. Yapılan araştırmalar EGF'nin kan basıncının düzenlenmesinde ve endotelyal disfonksiyonda önemli rol oynadığını göstermiştir (2). Amphiregulin EGFR'ye bağlanarak sitotrofoblast hücrelerinin gelişmesini ve sağ kalımında rol oynadığı bildirilmiştir (3). Azalan AREG seviyesi ise apopitoz artışı ile ilişkilendirmiştir. Bu nedenle trofoblastların proliferasyonunun ve sağ kalımının azalması ve apopitozun artması plasentasyon sorunlarına neden olan faktörlerden biri olarak görülebilir. EGFR'nin gebelik boyunca insan plasentasında üretildiği ve EGFR'nin yoğun sekresyon bölgelerinin, sinsityotrofoblastın anne kanıyla temas eden apikal mikrovillöz plazma membranı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. EGF-EGFR kompleksi, erken trofoblast proliferasyonu ve daha sonra trofoblast farklılaşmasında ve plasental büyümenin kontrolünde rol oynar (3).

Embriyonun implantasyonu sonrası ekstravillöz trofoblastlar (EVT) uterusun desidualize olmuş katmanına doğru ilerler, eğer bu ilerleme yetesiz olursa, bu zayıf invazyon uteroplasental dolaşımda direnc, aborta, preeklamsiye ve inrauterin gelişim kısıtlılığınayol açabilir. Tam aksi durumda trofoblastların invazifliğindeki artış

plasenta akreata/inkreata/perkreata ve gestasyonel trofoblast hastalığı (GTH) gibi patogenezlerde rol oynayabilir. Ekstravillöz trofoblastların aktifliği birçok faktörün yer aldığı farklı sinyal yolları ile düzenlenir. EGF sinyalizasyon sisteminin düzensizliği, preeklampsi ve IUGK ile ilişkilidir İlk trimesterde AREG ve heparin bağlayıcı EGF (HB-EGF), plazentadaki EGF benzeri ligandlar içerisinde, hem trofoblastlarda hem de desiduada en çok eksprese edilenler arasındadır. AREG progesteron ve HCG üretimini uyarır, trofoblast hücrelerinin çoğalmasında ve embriyo implantasyonunu düzenlemede rol oynar (4).

İUGK fetüsün ultrasonografik olarak belirlenen tahmini fetal ağırlığının ya da karın çevresinin içinde bulunduğu gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olmasıdır (4,5). İUGK kötü prognoz gösterebilir, fetal distress, ölü doğum ile ilişkili olabilir. Doppler anormallikleri sıklıkla İUGK'na eşlik eder. Bu bağlamda İUGK; trofoblastik invazyon bozukluğuna ve plasental yetmezliğe bağlı olabildiğinden dolayı çalışmada AREG ile İUGK arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, normal sağlıklı gebeler ile İUGK tanısı almış gebelerde üçüncü trimesterda maternal serum AREG düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca doppler parametrelerine ek olarak maternal serum AREG düzeylerinin İUGK ayırıcı tanısında kullanılabilecek ek bir belirteç olup olmadığını araştırmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (İUGK)

Fetal büyüme ve gelişme fetüsün genetik büyüme potansiyeli, plasentanın fetüse oksijen ve besin taşıma fonksiyonu ile annenin fetüs için gerekli bileşenlere sahip olup olmaması ve bunları plasentaya gönderme yeteneği gibi bileşenlere bağlıdır. Bu bileşenleri etkileyecek herhangi bir patoloji fetusün normal büyümesinin kısıtlanmasına yol açar (7).

İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı (İUGK), fetüsün kendi büyüme ve gelişme potansiyeline ulaşamayarak geride kalması durumudur. Başta plasental yetmezlik olmak üzere birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan İUGK, gebeliklerin yaklaşık %5-10 kadarını etkiler (8,9). İUGK mekonyum aspirasyonu, metabolik ve hematolojik hastalıklar, kognitif disfonksiyon ve serebral palsi gibi neonatal komplikasyonlara yol açmanın yanı sıra perinatal mortalitenin ikinci ana nedenidir. İUGK olgularında doğum kilosu düştükçe perinatal morbidite ve mortalite riskinde belirgin artış olmaktadır. İUGK tanılı bebek, erişkin yaşlarda da birçok kronik hastalığa yatkındır (10).

2.1.1. Tanım

İUGK için farklı tanımlamalar kullanılmaktadır. En sık kullanılan tanım, fetüsün ultrasonografik olarak belirlenen tahmini fetal ağırlığının ya da karın çevresinin içinde bulunduğu gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olmasıdır (7,8). Burada ayırt edilmesi gereken kısım gelişim kısıtlılığı olamamasına rağmen içinde bulunduğu gestasyonel yaşa göre popülasyon standart eğrinin altında kalan fetüslerdir. Bu fetüslerin gelişimlerinde yoktur fakat yapısal olarak küçüktürler. Bu türden fetüsler "Gebelik haftası için küçük veya Small for gestational age (SGA)" olarak tanımlanır. Her IUGK SGA olmadığı gibi, her SGA 'da IUGK değildir (11). Eğer fetüsün tahmini fetal ağırlığı ya da karın çevresi ölçümleri 3. persentilin altındaysa, UmbA nın PI değeri 97. persentilin üstündeyse ve/veya orta serebral arter'in (middle cerabrale Artery–MCA) PI ölçümü 5. persentilin altındaysda, bu fetüslerde daha çok olumsuz obstetrik yada perinatal sonuçlar beklenir (12).

2.1.2. İnsidans

İUGK insidansı tüm canlı doğumlarda %3-10 ve ölü doğumlarda %6-20 arasında bildirilmiştir (9,13-18). Perinatal morbidite ve mortalitenin prematüriteden sonra en sık nedeni İUGK'dır. Mortalite riski İUGK tanılı bebeklerde gestasyonel yaşa göre uygun bebeklere göre 20 kat daha yüksektir (19,20).

2.1.3. Klasifikasyon

İntrauterin gelişim ve bunun sapmaları modern obstetride önemli bir yer tutmaktadır. Doğum ağırlığı; gestasyonel yaş ve fetal gelişime bağlı olup, perinatal morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli değişkenlerdendir. Normal fetal büyüme sürecinde gebeliğin ilk 16 haftasında hücre hiperplazisi fazı olur. 16 ve 32. haftalar arasındaki fazda aynı anda hiperplazi ve hücre hipertrofisinin olduğu, hücrelerin hem sayısının hem de boyutunun arttığı görülür. 32.haftadan sonraki hipertrofi döneminde hücrelerde yağ ve glikojen birikimi artarak boyutunun çok hızlı bir şekilde arttığı gözlenir. Gelişme geriliğinin klinik sınıflaması normal fetal büyüme formunun bu paternini temel almaktadır (21,22).

Fetüsler ilk olarak 1977'de baş çevresi (HC) / abdomen çevresi (AC) oranı kullanılarak İUGK açısından değerlendirilmiştir. Buna göre fetüsler simetrik (orantılı küçük) ve asimetrik (abdominal çevresi orantısız küçük) olarak iki sınıfa ayrılmıştır (23). Fakat artık IUGK olan fetüslerin gelişim aşamalarını takip edebilmek, oluşabilecek problemleri daha erken tahmin ve teşhis edebilmek ve doğum zamanını en doğru şekilde planlayabilmek adına fetal gelişim kısıtlılığı, erken başlangıçlı İUGK (EB-İUGK) ve geç başlangıçlı İUGK (GB-İUGK) olarak sınıflandırılmıştır. Perinatal mortalite ve olumsuz perinatal sonuçlar ele alındığında yapılan çalışmalar 32. gebelik haftasını erken başlangıçlı ve ya geç başlangışlı İUGK ayrımı için sınır olarak kullanılmasının uygun olduğunu belirlediler (24). Delphi konsensus raporunda ise bu konuyla ilgili kriterler belirlendi. Bu kriterler tablo 1'de belirtilmiştir (25).

Tablo 1. Erken ve geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığında tanı kriterleri (25)

Erken Başlangıçlı İUGK	Geç başlangıçlı İUGK
Gebelik haftası <32 hafta ve fetal anomali yok	≥32 hafta ve fetal anomali yok
AC/EFW <3. Persentil veya UA-AED	AC/EFW <3. Persentil
AC/EFW <10. persentil ve UmbA PI> 95. Persentil	AC/EFW < 10.Persentil ve CPR<5. persentil veya UmbAPI>95.persentil

2.1.3.1. Erken Başlangıçlı İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı

EB-İUGK ve GB-İUGK farklı plasental patolojiler nedeni ile oluşur (26). EB-İUGK'da maternal spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon nedenli patoloji oluşur (27). Bunu takiben villöz fetal damarlarda vazokonstriksiyon oluşur, plasenta fonksiyon kaybına uğrar. Yani plasentanın hem maternal, hem de fetal yüzünde hasar oluşur, bunu da hem UmbA'de hem de UtA'de Doppler ölçümlerinde direnç artışı olarak izleriz. UtA Dopplerinde sıklıkla Notch bulguları görülür (28). Eğer bu durum kompanze edilemez hale gelir ise fetal asidoz ve ölüm izlenir. EB-İUGK'da fetal iyilik hali UmbA Doppler, Duktus venosus (DV) Doppler ve Kardiyotokogram (CTG) ile izlenir. Fetusun kronik hipoksisinde sıklıkla oligohidroamnios görülür (26). UmbA'daki direnç artışı fetal villöz damarlardaki hasarın boyutu ile doğru orantılıdır. UmbA'de diyastol sonu akım kaybı (Absent end diastole-AED) veya Diyastol sonu ters akım (Absent or reversed end diastole- ARED) izlenmesi fetal hipoksiyi işaret ettiği için 30-32 gebelik haftası üzerindeki fetüslerde doğum endikasyonudur (29), MCA'daki direnç azalması ise periferdeki kanın merkezi dolaşım sistemine yönlendirilmesi ile birlikte beyin koruyucu mekanizmanın aktifleştiğinin göstergesidir. Eğer bu kardiyovasküler mekanizmalar yetersiz kalırsa DV'da "a" dalgasında akım kaybı veya geri akım oluşur (30). Bu belirtiler izlendiğinde perinatal mortalite oldukça artmıştır ve genellikle bir hafta süresinde fetüs kaybedilebilir (31). Bu yüzden DV'da "a" dalgasında kayıp ya da ters akım gebelik haftasından bağımsız olarak doğum endikasyonu olarak kabul edilir (12,32).

2.1.3.2. Geç Başlangıçlı İntrauterin Gelişim Kısıtlılığı

Son trimesterde ortaya çıkan ve uteroplasental geçişin sekteye uğradığı gruptur. Gaz ve besin alışverişinde problem vardır. Spiral arterlerde sorun yoktur, bu yüzden UtA ve

UmbA Doppler ölçümlerinde PI yükselmez, çoğunlukla normal sınırlardadır. Ama bu geçiş sorununun yol açtığı hipoksiye karşı MCA PI düşer. Beyin koruyucu mekanizmanın devreye girdiğinin diğer bir belirteci de Serebroplasental ratio (CPR)' dur. MCA PI/UmbA PI şeklinde hesaplanarak bulunur ve nekadar düşükse perinatal mortalite ile okadar ilişkilidir (12). MCA PI<5 persentil ve CPR<1 ise olumsuz perinatal olgular yükselir (33).

2.1.4. Etiyolojisi

Normal fetal gelişme, genetik büyüme potansiyeli ile bunun fetal, plasental ve maternal faktörlerle modülasyonuna bağlı olarak gerçekleşir (34,35). Sağlıklı anne, genetik olarak normal bir fetüs ve plasenta kombinasyonunun yüksek olasılıkla normal gelişimli bir bebekle sonuçlanması, bu üç unsurdan en az birindeki bir bozukluğun İUGK veya benzeri bir olumsuz gebelik sonucuyla kendini göstermesi beklenir (34).

İUGK etiyolojisi multifaktöryeldir; fetal, plasental ve maternal nedenler olarak üç kategoride ele alınır. İUGK olgularında ana etken çoğunlukla uteroplasental yetmezliktir (30,31). İUGK etyolojisinde yer alan başlıca faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İntrauterin gelişme kısıtlılığına yol açan etkenler

Maternal
Preeklampsi, eklampsi
Kronik hipertansiyon öyküsü
İleri anne yaşı
İUGG tanılı doğum öyküsü
Yapısal olarak küçük boyutlu anne
Trombofili
Uterin anomaliler
Malnutrisyon, şiddetli anemi
Hipoksi (kardiyak ya da pulmoner kaynaklı)
Kollajen hastalıklar
Otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus vb.)
Vaskülopati ile birlikte diabetes mellitus
Sigara, alkol, uyuşturucu kullanımı
İlaç kullanımı (Varfarin, antikonvülzanlar, steroid, antineoplastik ajanlar, antimetabolitler)
Kafein kullanımı
Toksik maddelere maruziyet (Kurşun, arsenik, civa)
Diğer (tümör varlığı, böbrek yetmezliği, ırk, stres vb.)
Plasental
Parsiyel plasenta dekolmanı
Plasental infarkt

Plasenta previa
Plasental mozaisizm
Plasenta circumvallata
Çoğul gebelik
Tel umblikal arter
Plasental enfeksiyonlar
Fetal
Kromozomal anöploidi
Genetik sendromlar
Konjenital anomaliler
İntrauterin / konjenital enfeksiyonlar
Çoğul gebelik
Fetal metabolik hastalıklar

2.1.4.1. Maternal nedenler

Fetus, plasenta ve anne arasındaki denge, fetüsün intrauterin dönemde normal gelişimini sağlar. Fetüsün normal gelişimi için anneden yeteri kadar besinin gelmesine gereksinimi vardır. Bu durumun gerçekleşmesi için annenin yeterli besini alması ve barındırması, ayrıca bu besini fetoplasental yapıya getirecek maternal vaskuler sisteme sahip olması gerekmektedir. Maternal hemostazdaki bir bozulma fetal gelişimi sınırlar. Gebeliğin hipertansif hastalıklarında uteroplasental perfüzyonun azalması İUGK riskini 2-3 kat arttırır. Anomalisi olmayan İUGK olgularında etken çoğunlukla maternal vasküler hastalıklardır. Trofoblastik invazyonda yetersizlik ile preeklampsi ve İUGK arasında belirgin bir ilişki vardır (36,37).

Maternal vasküler hastalıklar uteroplasental perfüzyonun azalmasına bağlı olarak İUGK olgularının %25-30 kadarından sorumludur.

İntrauterin gelişimin normal şekilde devam etmesi yeterli oksijen ve besin desteğine bağlıdır. Bu destek uteroplasental dolaşımın gebelik boyunca devam eden değişim ve gelişim süreci ile sağlanmaktadır. Maternal dolaşımla intervilloz alan arasındaki ilişki spiral arterler tarafından sağlanır. Gebelikte spiral arterlerde fizyolojik değişiklikler meydana gelir ve kan akımı on kata kadar artar. Bu şekilde plasentanın ve fetüsün metabolik gereksinimi karşılanmış olur. İlk trimesterde trofoblastların invazyonu ile küçük musküler spiral arterler büyük vaskuler yapılar haline dönüşür. Bu şekilde uteroplasental dolaşım düşük dirençli ve yüksek kapasiteli bir sistem haline gelmiş olur. Vaskuler dirençteki bu düşüşe bağlı olarak diyastolde kan akımında artış görülür. Bu fizyolojik süreçteki bozulma ile İUGK gelişir. Muskuler spiral arterler intervilloz kan akımının artmasına engel olur. Bu durum preeklampsi ve İUGK gelişme sürecini başlatır (38-40).

Kan basıncı yüksekliği İUGK gelişimi için en önemli risk faktörlerindendir. Hafif hipertansiyon (>140/90) varlığında İUGK riskinde 8-15 kat artış görülür. Ciddi hipertansiyonda (>180/110) ise risk 40 kat kadar artmıştır. Risk temel olarak doğrudan diastolik kan basıncı düzeyleri ile ilişkilidir (41,42).

Preeklampsinin erken başlangıçlı ve şiddetli olması veya kronik hipertansiyona süperempoze olarak ortaya çıkması fetal büyümeyi belirgin derecede olumsuz etkiler (43). İUGK'na yol açan diğer maternal nedenler arasında anne yaşının çok geç ya da ileri olması, trombofili, önceki gebeliklerde İUGK öyküsü, uterin anomaliler, sigara/alkol/uyuşturucu kullanımı, şiddetli anemi, malnutrisyon, kardiyak ya da pulmoner hastalıklara bağlı gelişen maternal hipoksi, siyanotik kardiyopatiler, sistemik lupus eritamatozus, kollajen hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu veya benzeri otoimmün hastalıklar, ağır renal hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, vaskülopatiyle birlikte olan diabetes mellitus, restriktif pnömopatiler ve hiperhomosisteinemi sayılabilir (44,45). Maternal anemide genellikle gelişme geriliği görülmez ancak orak hücreli anemide arkuat arterlerde oluşan oraklaşma İUGK riskini arttırır. Diğer kalıtsal anemilerde İUGK gelişebilmektedir (46).

Nutrisyonel hastalıklar: Gebelik öncesinde var olan kronik malnutrisyona bağlı olarak prematürite ve gelişme geriliği gelişebilir. Bu durumun sonucunda bu olgularda %40 oranında düşük ağırlıklı doğum meydana gelmektedir. İUGK gelişme riski vücut kitle indeksi düşük olan ve gebelik sırasında yetersiz kilo alımı olan gebelerde daha yüksektir. Bu durum, yetersiz beslenme sırasında glikozun beyin gibi hayati organlara gitmesine bağlanmaktadır. Bu şekilde diğer organların gelişmesinde gerilik meydana gelmektedir (47-53).

Annede çinko eksikliği fetal büyüme kısıtlılığı ile de ilişkilidir. Erken gebelik döneminde C vitamini alımının doğum kilosunda artış ile ilişkili olabilmektedir. A vitamini öncülleri, karotenoidler, folik asit, demir gibi antioksidan özellikli mikrobesin tüketiminin doğum ağırlığı üzerine olumlu etki edebilir. Et-balık ve meyve tüketiminin de İUGK riski ile ters orantılıdır (47-53).

Sigara, alkol, uyuşturucu ve ilaç kullanımı: Sigara kullanımı durumunda meydana gelen karbonmonoksit maruziyeti, fetal hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Nikotin, maternal katekolaminlerin serbest kalmasını arttırır ve bu durum plasental perfüzyonu azaltır. Pasif sigara içiciliği, alkol veya uyuşturucu madde kullanımı ve teratojenik ilaçların dikkatsizce kullanımı radyasyon maruziyeti İUGK etiyolojisinde önemli yer tutmaktadır. Annenin varfarin, steroid, antikonvülzanlar, antineoplastik ve antimetabolitler ile folik asit antagonistleri kullanımının İUGK'na yol açtığı rapor edilmiştir. Kafein de İUGK'ye neden olabilmektedir (48,49).

Kurşun, arsenik ve civa gibi bazı çevresel bazı toksinlerin İUGK ile ilişkili olduğu, besin zincirine girip vücuttaki demir ve C vitamini depolarını azaltarak fetal gelişimi etkilediği öne sürülmüştür (50,51).

Yapısal olarak küçük boyutlu anneler: Normalin altında fiziksel boyutlu olan annelerin çoğunlukla küçük boyutlu bebekleri olur. Gebeliğe başlarken 45 kg'ın altında olan annelerin İUGK bebek doğurma riski en az 2 kat yüksektir. Annenin gebelik öncesi kilosu ve gebelik süresince kilo alımı miktarı maternal beslenme durumunu gösterir ve fetal gelişim ile doğrudan ilişkilidir (53).

Diğer faktörler: İnfertilite öyküsü olan annelerde infertilite tedavisi uygulanmış olup olmamasına bakılmaksızın gebelik yaşına göre küçük bebeğe sahip olma riskleri daha

yüksektir. Nullipar kadınların İUGK'lı bebeğe sahip olma riski daha yüksektir. İUGK'lı doğum öyküsü İUGK riskinde artışı gösterir (54). Annede görülen uterin myom olgularında veya uterusa ait morfolojik bozukluklarda plasentanın dolaşımının bozulmasına bağlı olarak İUGK gelişebilmektedir. Ayrıca stres ve depresyon da İUGK'na yol açan faktörlerdendir. Kültürel ve sosyoekonomik etkenler de İUGK'na neden olabilmektedir. Annenin bekar olması ya da düşük eğitim düzeyi İUGK için riski arttırabilmektedir. Anne yaşının İUGK'na yol açıp açmadığı konusu tartışmalıdır (55-57). Etnik köken de İUGK ile ilişkili olabilmektedir. Afrika-Amerika ve Doğu Asya kökenli kadınların gebeliklerinde İUGK insidansının daha yüksektir (58).

2.1.4.2. Plasental Nedenler

Plasentanın fetal büyümede önemli bir rolü vardır. İUGK olgularında plasenta boyut ve/veya fonksiyonunda anormallikler görülür. Plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı doğum ağırlığı ile yakın ilişkilidir. Plasental kitledeki azalma fetüse ulaşan madde miktarını etkiler. Buna bağlı olarak parsiyel plasenta dekolmanı, plasenta circumvallata, plasenta akreata, plasental infarkt ve hemanjiom İUGK ile sonuçlanabilmektedir (59).

İntrauterin gelişimde ana belirleyici fetüse plasenta yoluyla sağlanan besinlerdir. Terme yakın fetal ağırlık besinlerin anneden fetüse taşınması için gerekli olan yüzey alanını sağlayan plasentanın ağırlığı ile pozitif korelasyon içindedir. Plasentanın boyutu, morfolojisi, kan akım miktarı ve içerdiği taşıyıcıların yoğunluğu plasentanın fetüse besin taşıma kapasitesini belirler. Besin ve hormonların plasentada sentezi ve metabolizması fetal büyüme ve gelişme düzeyine etki eder. Bu plasental faktörlerdeki değişimler intrauterin gelişimi etkiler. Fetüs ile plasenta arasındaki bağlantıda bozulma olduğunda fetal genom plasentada bazı adaptasyonların meydana gelmesine yol açar ve anneden besin elde etme yollarını zorlar (60,61).

Fibroidler ve anormal uterin anatomi gibi bazı uterin anomaliler, maternal vasküler hastalıklar, plasental infarktlar, nadir kord yerleşimleri ve plasentasyon anomalileri gibi bazı durumlarda plasenta boyutunda azalma ve buna bağlı olarak azalmış fetal ağırlık görülür. Bu olgularda İUGK olan plasentada terminal villusların sayısında ve yüzey alanında azalma meydana gelir ve bu vaskülarizasyonda bozulma olduğunu gösterir. Boyutları artan fetüsün gereksinimini karşılamak için yeterli trofoblast invazyonu ve

uteroplasental kan akımında artış olması gerekir. İUGK olan fetüste, trofoblastların spiral arterleri yetersiz invazyonuna sekonder olarak umbilikal damarlar ve uterin arterlerde artmış vasküler direnç görülür (62-65)

Bu fizyolojik süreç trofoblastik dalga migrasyonu olarak adlandırılmaktadır. Gebeliğin 6-12. haftaları arasında sitotrofoblastlar desidual dokulara invaze olur. Bu invazyona spiral arterlerin intradesidual segmentleri de dahildir. İkinci dalga ise 16 ve 18. haftalar arasında gerçekleşir. İkinci dalgada endovasküler invazyon spiral arterlerin intramiyometrial bölümüne kadar ilerlerler ve musküler ve elastik bariyer fibrin matriks ile yer değiştirerek kaybedilir. Bunun sonucunda lokal vazokonstrüktör ajanlara duyarlılığında düşüş ve akışa karşı dirençte bir azalma görülür (62-64).

Trofoblastik migrasyon sürecinde spiral arterlerin musküler ve elastik kısımlarının destrüksiyonu gerçekleşmediğinde plasentasyon yetersiz olur ve bunun sonucunda akıma karşı direcin arttığı bir bölge meydana gelir. Sonuçta intervillöz alanın beslenmesinde azalma gerçekleşir ve vazokonstrüktör elementlerin daha yüksek düzeyde etki etme durumu söz konusu olur. Anormal plasentasyon, spiral arteriollerin myometrial kısımlarına trofoblastik invazyon olmadığında gerçekleşen durumdur. Bunun sonucunda İUGK ve preeklampsi sıklığı artar. Uteroplasental perfüzyondaki bu azalma maternal vasküler hastalıklarla ilişkilidir ve anomalisi olmayan fetüslerde en sık görülen İUGK nedenidir (64,66).

İUGK olgularında velamentöz kord yerleşimi, kordon düğümü, tek umbilikal arter, plasental ayrılma ve plasental infarktlar daha sık görülür. Bunlar besinlerin fetüse geçişinde azalmaya yol açarak İUGK gelişmine neden olur (64,67).

Çoğul gebeliklerde kalabalık, plasentasyon anormalileri, vasküler bağlantılar ve umbilikal kord yerleşimlerine bağlı olarak İUGK riski artmıştır. Çoğul gebeliklerde fetal gelişimdeki farklılık çoğunlukla 30-32. haftalarda belirginleşir. Çoğul gebeliklerde uterus içi alanın sınırlı olmasına bağlı olarak plasenta previa riski daha yüksektir. Marjinal ve velamentöz kord yerleşimleri gibi kord yerleşim anomalileri ve tek umbilikal arter çoğul gebeliklerde daha sık görülür. Monokoryonik ikiz gebeliklerde ikizler plasental vasküler bağlantıları paylaşırlar ve bu fetal gelişim geriliğine yol açabilir. Besinlerin plasentadan taşınması sürecinde fetüsler arasında rekabet gerçekleşir. Bu durum gelişme geriliği ve

diskordans riskinde artışa yol açar. İkiz gebeliklerin %30'unda %15 veya üzerindeki oranlarda büyüme diskordansı görülür (7,68,69).

Plasenta enfeksiyonları fetal gelişim geriliğinin önemli nedenlerinden birisidir. Mikroorganizma bulaşması en sık membran rüptürü gelişmesi durumunda maternal doğum kanalından asendan yolla gerçekleşir. Çoğunlukla etken enterokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, anaerobik streptokoklar ve *Escherichia coli*'dir. Membranların intakt olduğu durumlarda kadınların çoğunda alt genital traktusta yerleşmiş olan Ureaplasma türleri ve Mycoplasma hominis plasental enfeksiyona yol açabilmektedir. Virüslerden herpes simplex plasental enfeksiyona neden olabilir. Hematojen yolla gelişen plasental enfeksiyonlar daha çok *Listeria monocytogenes* kaynaklıdır. Bunların dışında endometriyal enfeksiyonların direkt yayılımı şeklinde plasental enfeksiyon gelişebilir. Ayrıca amniyosentez veya koryon villus örneklemesi sırasında iatrojenik olarak ya da peritondan veya fallop tüplerinden anterograd yayılım şeklinde veya sperm kaynaklı plasental enfeksiyonlar çok nadir olarak görülebilmektedir (70).

Plansenta enfeksiyonlarının immün yanıt sürecinde, mikrorganizmalar tarafından uyarılan inflamasyon alanına nötrofillerin migrasyonu gerçekleşir ve inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF) plasentadaki vasküler yapılarda vazokonstrüksiyona neden olur ve mikrotrombüsler oluşmasına yol açar. Bu şekilde artan direnç fetoplasental hemodinamide değişikliğe neden olur. Sitokinler ve prostoglandinler buna ek olarak fetal dolaşıma ve fetal akciğerlere de olumsuz yönde etki eder. Sonuç olarak İUGK meydana gelir (70,71).

İUGK bulunan gebeliklerde maternal dolaşımdaki aktif dendritik hücre sayılarında azalma olabilmektedir. Bu azalma gebelik süresince desiduadaki vasküler gelişimi ve fetal gelişmeyi etkilemektedir (70,72).

İUGK olgularında, plasentada genellikle trizomileri içeren plasental kromozomal mozaisizm olarak bilinen plasentaya sınırlı mozaisizm normal gebeliklere göre daha sık görülür. Bu olgularda fetüste kromozomal anomali bulunmamaktadır (72,73).

İUGK olgularında sık olmamakla birlikte patolojik olarak mononükleer hücrelerden oluşmuş fokal inflamasyon içeren alanlar ve koryonik villuslarda fibrinoid nekroz ile karakterize bir durum olan nedeni bilinmeyen kronik villitis durumu görülebilir (74).

Plasental gen ekspresyonundaki farklılıklar da İUGK'na neden olabilir. İUGK olan gebeliklerde plasental endoglin geninin belirgin olarak fazla eksprese edilebilmektedir. Plasental endoglin düzeyindeki artış kronik fetal hipoksiye neden olan vasküler disfonksiyona yol açabilmektedir. Kronik fetal hipoksi vasküler endoletiyal growth faktör (VEGF)-A salınımını indükler ve bu da sekonder olarak anjiyogenezi stimüle eder. Bu mekanizma fetal plasental dolaşımı yeniden düzenlenmesini sağlar (75).

2.1.4.3. Fetal nedenler

İUGK'nın fetal nedenleri arasında kromozomal anöploidiler, konjenital anomaliler ve genetik sendromlar, major konjenital anomaliler, çoğul gebelikler, konjenital enfeksiyonlar ve metabolik hastalıklar yer almaktadır. İUGK olgularında kromozomal anomali oranı %7-20 civarındadır (76).

Kromozomal değişiklikler: En sık kromozomal anormallikler trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edwards sendromu) ve trizomi 21 (Down sendromu) olarak bilinmektedir. Trizomi 13, 18 ve 21 özellikle erken ortaya çıkan İUGK'na yol açar (77). Otozomal trizomisi olan fetüslerin plasentalarındaki tersiyer villuslarında küçük musküler arterler sayısında azalma olur. Kromozomal anöploidilerden trizomi 13, 18, 21 ve triploidi en sık görülenlerdir (78,79). Trizomi 13 veya trizomi 21 saptanan fetüslerdeki büyüme geriliği trizomi 18'e göre daha hafiftir. Trizomi 18'de ise fetal büyüme çoğunlukla etkilenmiştir ve büyüme geriliği sıklıkla daha erken dönemde saptanır. Bu olgularda organ büyümesi de etkilenir. Plasentadaki trizomi 16 olgularında plasentaya sınırlanmış mozaisizm plasental yetmezliğe neden olabilir (43,80,81).

Genetik sendromlar: Bloom sendromu, Russell-Silver sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Brachman de Lange sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu ve Fanconi sendromu gibi bazı genetik sendromlar İUGK'na yol açabilmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktörü tip 1 reseptör gen mutasyonları ve osteogenezis imperfekta gibi birçok kalıtımsal sendrom da İUGK ile ilişkilidir (82-84).

Konjenital anomaliler: Konjenital anomaliler İUGK olgularının yaklaşık %1-2'sinden sorumludur. Bu anomalilerden İUGK'na en sık yol açtığı bulunanlar trakeoözefagiyal fistül, kalp hastalıkları, konjenital diyafragma hernisi, omfalosel ve gastroşizis gibi karın ön duvarı defektleri, nöral tüp defektleri ve anorektal malformasyonlardır (85,86).

İntrauterin enfeksiyonlar: Fetal enfeksiyonlar, gelişme geriliğinin %5-10'unda saptanabilir. Viral enfeksiyonlar plasentit, vasküler endotel lezyonları ve fetal viremi ile birlikte direkt hücre çoğalması inhibisyonu, obliteratif anjiyopati, kromozom rüptürleri ve sitolize neden olabilir. Özellikle de rubella, sitomegalovirüs (CMV), varisella zoster virüsü ve toksoplazma gondi enfeksiyonları İUGK'na sebep olur (87,88).

Konjenital enfeksiyonlar tüm İUGK vakalarının %5'inde etiyolojik faktör olarak saptanır. Gelişmiş ülkelerde sık karşılaşılan enfeksiyonlar toksoplazmozis ve sitomegalovirüs enfeksiyonudur (88). Gelişmekte olan ülkelerde sık görülen enfeksiyonlar ise malarya, konjenital HIV, sifiliz ve rubelladır. Afrika, Güney Doğu Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde malarya önde gelen enfeksiyöz nedendir ve endemik olduğu bölgelerde vakaların %40'ından sorumludur (89). Malarya immün aracılı inflamatuvar süreçleri ve trombositleri aktive ederek vasküler yapılarda trombüs oluşmasına ve damar obstrüksiyonuna yol açar. Buna bağlı olarak kan akımında azalma ve fetüse sağlanan besin ve oksijen düzeyinde düşme meydana gelir. Tüm bunlar İUGK gelişimi ile sonuçlanır (90).

Çoğul gebelikler: Çoğul gebeliklerin yaklaşık %15-30 kadarında gelişme geriliği olabilir ve ikizden ikize transfüzyon sendromunun (TTTS) etkilediği monokoryonik gebeliklerde sık görülür. 28-30. haftaya kadar çoğul gebeliklerdeki fetuslar, tekil gebeliklerdeki fetüslere benzer olarak büyürler, fakat bu dönemden sonra büyüme hızı %15-20 kadar azalır. Fetus sayısı arttıkça, fetüsün normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmaması sebebiyle daha sık İUGK görülür (91,92).

Fetal metabolik hastalıklar: Fetal metabolik hastalıkların nadir de olsa İUGK'ye neden olabilmektedir. Bunlar arasında bozukluklar pankreas agenezisi, konjenital langerhans hücre adacık yokluğu, konjenital lipodistrofi, galaktozemi, jeneralize gangliozidoz tip 1, hipofosfatazya ve I-cell hastalığı, fenilketonüri sayılabilir (93).

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. İUGK Olan Bebeklerde Antenatal Tanı

İUGK tanısının konulması perinatal mortalite ve morbiditeyi önlemek açısından kritik önem taşımaktadır. Tanının yanı sıra İUGK'ye eşlik eden uteroplasental, umbilikal ve fetal dolaşım anomalilerinin saptanması amacıyla birçok invazif ve non-invazif yöntem kullanılmıştır (94).

2.1.5.1.1. Uterus Fundus Yüksekliği

Seri fundus yüksekliği ölçümleri İUGK fetüsleri belirlemek için basit, güvenilir, ucuz ve doğruluk payı yüksek bir tarama yöntemidir (95). 18-30. haftalar arasında uterus fundus yüksekliğinin santimetre olarak ölçümü gebelik haftasını göstermektedir. Ölçülen değer beklenen değerden 2-3 cm kadar farklılık gösteriyorsa uygunsuz fetal büyüme durumundan şüphelenilmelidir (96).

2.1.5.1.2. Sonografik Ölçümler

Ultrasonografi (USG) İUGK şüphesi varlığında kesinleştirme veya dışlamada kullanılmalıdır. Normal gebelik süresince en az üç kez USG incelemesi önerilmektedir. İlk USG 11-14. haftalar arasında toplam fetus sayısının saptanması, gestasyonel yaşın kesinleştirilmesi ve anöploidi taraması için yapılır. İkinci USG, 2. trimesterin ortalarında 20-24. haftalar arasında fetal büyümenin objektif morfolojik değerlendirilmesi, plasental lokasyon, amniyotik sıvı miktarı ve servikal kanal değerlendirilmesi (transvajinal olarak) amacıyla uygulanır. Üçüncü USG ise 3.trimester başlarında 30- 32.haftalar arasında fetal büyüme eğrisinin tekrar kontrol edilmesi, amniyotik sıvı miktarının belirlenmesi ve hareket, solunum ve tonus gibi fetal canlılığın biyofizik parametreler aracılığıyla gözlemlenmesi için yapılır (66).

İUGK şüphesi varlığında tanının kesinleştirilmesi için ilk olarak gestasyonel yaşın belirlenmesi zorunludur. Erken gebelikte ultrasonografik verilerle gestasyonel yaşın belirlenmesinde daha yüksek doğruluk oranları sağlanmaktadır. İlk trimesterde baş-popo uzunluğu gebelik yaşının belirlenmesinde 5-7 günlük bir hata verebilmektedir. Tercihen ilk trimesterde son adet tarihi temel alınarak gestasyonel yaşın ultrasonografi yoluyla her zaman kesinleştirilmesi gerekmektedir (66).

Gebeliğin erken döneminde yapılan ilk muayene sonrasında, 32-34. haftalarda veya bir endikasyon durumunda yapılacak ikinci bir muayene, İUGK olgularının çoğunu saptayabilmektedir. Yine de çoğu olguda kesin tanı doğuma kadar kesinleştirilememektedir (82).

USG ile fetal İUGK tanısı koymak için en sık kullanılan yöntem, baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi çok sayıda fetal biyometrik ölçümler kullanılarak fetal ağırlığın belirlenmesidir. AC ölçümü oldukça değişken olsa da çoğunlukla yumuşak dokudan oluştuğundan dolayı İUGK olgularında sıklıkla anormaldir (97,98).

Fetal İUGK tanısının en güçlü sonografik bulgularından tahmini fetal ağırlığın 3, 5 ya da 10. persentilin altında olmasıdır. Tanıda anneye ait öykü, fetal büyüme eğrileri ve amniyotik sıvı hacmi tanıda değerlendirilen önemli kriterlerdendir. Bu bilgiler İUGK tanısı koymanın yanı sıra İUGK ile yapısal olarak küçük boyutlu fetüs ve büyüme potansiyeline ulaşamayan fetüs ayırıcı tanısında da değerlidir (99-101).

İUGK varlığında karın çevresi karaciğer boyutunun, glikojen depolarının ve abdominal bölgedeki yağ dokunun azalmasına bağlı olarak beklenenden daha küçük olarak saptanır. İzole olarak karın çevresi İUGK saptanmasında en duyarlı ölçümdür. Karın çevresinin gebelik yaşına göre normal olması durumunda İUGK tanısı büyük oranda dışlanmış olur. Karın çevresinin 5. persantilin altındaki saptanması ise İUGK tanısı için oldukça anlamlıdır. Karın çevresi ölçümünün İUGK tanısında özgüllüğü ve negatif prediktif değeri %90 civarındadır ve tanıda fetal ağırlık değerlendirmesine göre daha güvenilir veri sağlar (97-101).

Tanıda HC/AC oranı ve FL/AC oranı plasental yetersizlikle ilişkili ve asimetrik tipte İUGK saptanmasında kullanılır. Duyarlılığına rağmen, İUGK belirlenmesinde kullanılan sonografi yalancı negatif sonuçlara da sahiptir. İUGK olan fetüslerin yaklaşık %30'u USG ile saptanamamaktadır (97,102).

2.1.5.1.3. Doppler Velosimetrisi

İUGK tanısında umbilikal arter Doppler velosimetrisi önemli bilgi sağlar ancak tanıda yüksek duyarlılık değerlerine sahip değildir. İUGK olgularının yaklaşık %40'ında

hipoksi riski bulunmaktadır ve Doppler velosimetrisi bu olguları saptayabilmektedir. Doppler velosimetrisi ile maternal (uterin arterler), fetal- plasental (umbilikal arterler), ve fetal (orta serebral arter, abdominal aorta, renal arterler, duktus venozus, transvers sinüs) sirkülasyonun non-invaziv olarak değerlendirilmektedir. Bu şekilde plasental yetersizlik saptanabilmekte ve oksijen yetersizliğine yanıt olarak ortaya çıkan fetal hemodinamik değişiklikler belirlenebilmektedir (39,102).

Uterin arter Doppler velosimetrisi anormal plasentasyonun tanısında temel öneme sahiptir. Çoğunlukla ikinci trimesterda uygulanır ve rezistans artışı sayesinde sıklıkla IUGK ile ilişkili olan plasental yetersizlik ve preeklampsi gibi durumlar belirlenebilir. Umbilikal arterin değerlendirilmesi ile plasental vasküler rezistansına ait veriler elde edilir. Plasental vasküler rezistansın plasental yetersizlikle yakın ilişkisi vardır. Diastol sonu akım kaybı ya da ters akım ile kendini gösteren anormal umbilikal arter Doppler velosimetrisi İUGK ile ilişkilidir (39,82).

İngiliz Obstetri ve Jinekoloji Derneğine göre fetal ağırlığın veya karın çevresinin 10. persentilin altında olmasını fetal İUGK için önemli bir kriterdir (103). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği tahmini fetal ağırlığı 10. persentilin altında saptanan olgularda amniyotik sıvı değerlendirilmesi ve umbilikal arter Doppler incelemesi gibi ileri inceleme önermektedir (104).

İntrauterin gelişme geriliği ve preeklampsinin belirlenmesinde uteroplasental dolaşım boyunca kan akımını noninvaziv olarak saptama imkanı sağlayan ultrason yöntemi olan Doppler ultrasonografi kritik önemde öngörü sağlamaktadır. Doppler ultrasonografi uteroplasental yetmezliğe bağlı İUGK'nın antenatal olarak doğru tanısında ve erkenden alınabilecek önlemlerle mortalite ve morbidite riskinin azlatılmasında yardımcı olur. Ayrıca fetal biyofizik profili (FBP), nonstress testi (NST) ve arteryal ve venöz Doppler verileri birlikte değerlendirildiğinde erken başlangıçlı İUGK olgularında fetal riski saptama ve gebeliği güvenli olarak uzatmada önemli veri sağlar (105).

2.1.5.2. Yenidoğan Döneminde Tanı

İUGK olan bebeklerin bir kısmında yenidoğan döneminde fizik muayene bulgularına göre tanınmaktadır. İUGK olan yenidoğanların ciltleri ince, gevşek ve soyulmuş görünümlüdür. İskelet kas kitlesinde ve cilt altı yağ dokusunda belirgin azalma görülür.

İleri düzeyde İUGK olan bebeklerde yüz tipik olarak küçük ve buruşuk görünümlüdür. Umbilikal kordları çoğunlukla incelmiş durumdadır. Membranöz kemik formasyonunda azalmaya bağlı olarak ön fontanel beklenenden daha geniştir. Kraniyal sütürlerde genişleme görülebilmektedir. Geç başlangıçlı İUGK olan bebeklerde baş, gövdeye ve ekstremitelere oranla daha büyük görünür. Bu bebeklerde ponderal indeks (Pİ= Doğum kilosu(g)x100/Doğum boyu^3; Pİ≥2,41: Simetrik gelişme kısıtlılığı; Pİ<2,41: Asimetrik gelişme kısıtlılığı) çoğunlukla daha düşüktür (106).

İUGK tanısında bazı skorlama sistemleri de kullanılmaktadır. Bu sistemlerde bebek uyanık ve sakin halde iken yapılan muayenede elde edilen fiziksel bulgular ve nörolojik muayene bulguları birlikte değerlendirilmekte, bulgulara bir skorlama yapılmakta ve gestasyonel yaş belirlenmektedir. Bunlardan Yeni Ballard Skorlaması sıklıkla kullanılmaktadır. Bu skorlamada ayak tabanı çizgileri, meme dokusu varlığı ve boyutu, kulak kıkırdağı yapısı, lanugo özellikleri ve dış genitalya görünümünü gibi fiziksel kriterler ile postür değerlendirmesi, aktif ve pasif tonus ve refleksler gibi nörolojik muayene kriterleri skorlanmaktadır (107).

Gestasyonel yaşın belirlenmesinde rutin skorlama sistemlerinin yanı sıra sık kullanılmayan göz merceğinin anterior kapsülünün muayenesi ve elektroensefalografik inceleme sonucu elde edilen bilgiler de ek veri sağlar (106, 107).

2.1.6. Önleme

Gebeliğin planlandığı durumlarda gebelik öncesinde maternal tıbbi durumların, ilaç kullanımının ve beslenmenin uygun düzeyde tutulması ya da uygun düzeye getirilmesi ve sigaranın bırakılması gibi bazı önlemler İUGK gelişme riskini azaltabilir (111).

2.1.7. Tedavi ve Yönetim

İUGK şüphesi varlığında tanının doğrulanması, fetal koşulların değerlendirmesi ve fetüsün anomaliler yönünden incelenmesi gereklidir. Terme yakın büyüme kısıtlılığının yönetimi gebeliğin erken dönemlerinde başlayan kısıtlılığa göre daha kolay olmasına rağmen çoğunlukla gözden kaçırılır (22, 66).

EB-IUGK'nda plasental invazyon hasarını tedavi edemeyeceğimi göz önüne alınırsa, düzenli ve dikkatli bir fetal iyilik hali takibi ve doğru zamanlanan bir doğum perinatal oluşabilecek hasarları ve perinal ölüm riskini en aza indirecektir (11). EB-IUGK'da fetal iyilik halinin takibi UmbA Doppler, DV Doppler ve CTG ile yapılır. Fetal kronik hipokside sıklıkla oligohidroamnios izlenir (26), fakat bunun fetal asidoz yada mortalite riski ile doğrudan bir bağlantısı gösterilememiştir (108). Tablo 3 de EB-IUGK nın bulgu ve belirtilere göre yönetimi ve doğum zamanlaması özetlenmiştir.

Tablo 3. Erken ve geç başlangıçlı fetal gelişim kısıtlılığının yönetimi (26)

Erken Başlangıçlı-IUGK
UmbA PI > 95. Persentil ..... Haftalık takip, Doppler ve mFBP
UmbA AED, fetal hareketler iyiyse ..... İki günde bir Doppler ve mFBP
UmbA ARED varsa ve DV PI ↑ ..... Günde 2 kere CTG, hergün Doppler
UmbA ARED varsa ve DV'ta a dalgası yok yada ters a dalgası varsa ..... Doğum
Geç Başlangıçlı-IUGK
UtA PI ↑, diğer bulgular normalse ..... Haftalık Doppler ve mFBP
MCA PI < 5. Persentil veya CPR↓ ..... Haftada 2-3 kez Doppler ve mFBP

GB-IUGK' da problem uteroplasental gaz ve besin geçişindeki sorunlar olduğundan ve 3. Trimesterde geliştiğinden, bu trimesterdeki fetüslerin merkezi sinir sisteminin oksijen ve besin ihtiyacının daha fazla olduğu da göz önünde bulundurulduğunda, bu gruptaki fetüsler fetal hipoksiye karşı daha hassastırlar. Bu nedenle ilk olarak MCA'da dilatasyon ve direnç azalmasıyla bu duruma yanıt verilir (110). Böyle Fetuslarda MCA PI ve CPR değerlendirilerek ve de mFBP değerlendirilerek fetal distress öngörüsünde bulunulabilir (33). Doppler ölçümleri bozulmadığı sürce GB-IUGK olan bir fetüsün en uygun doğum haftası 38. Gebelik haftasıdır. Yapılan DIGITAT çalışmasında GB-IUGK'ı olan fetüslerin normal vajinal doğum için indüklenmeleri ile sezeryanla doğum yapmaları

arasında olumsuz neonaltal sonuçlar açısından anlamlı bir fark izlenmediğinden her iki yaklaşımda uygun görülmüştür (111).

2.1.8. Neonatal Komplikasyonlar ve Uzun Dönem Sekelleri

İUGK bebekler süt çocukluğu döneminde ve erişkin dönemde birçok komplikasyon açısından normal bebeklere göre daha yüksek riske sahiptir.

İUGK tanılı yenidoğanlarda neonatal dönemde perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, bronkopulmoner displazi, persistan pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama, hipotermi, hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, polisitemi, sarılık, beslenme güçlüğü, beslenme intoleransı, nekrozitan enterokolit, hiperviskozite, geç başlangıçlı sepsis, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, konvülsiyon, asfiksi gibi bazı önemli komplikasyonlar görülebilmektedir. Doğum haftasından bağımsız olarak İUGK bebekler perinatal dönemde hem mortalite hem de uzun ve kısa dönem morbiditeler açısından artmış risk taşımaktadır (16, 108). İUGK bebeklerin yoğun bakım ihtiyaçları ve hastanede kalış süreleri normal doğum ağırlıklı bebeklere göre artmıştır. Uzun dönemdeki ise çoğunlukla büyüme gecikmesi ve nörolojik bozukluk ile karakterizedir. Uzun dönemde ayrıca serebral palsi, görme, konuşma, duyma, motor ve kognitif fonksiyonlardabozulma görülebilmektedir (34, 108, 112).

Postnatal dönemde insülin fonksiyon değişiklikleri sonucu hızlı ve aşırı büyüme olur. Buna bağlı olarak bu olgularda ileri yaşlarda tip 2 diyabet, obezite, koroner kalp hastalıkları ve hipertansiyon gelişme riski normal çocuklara göre daha yüksektir (113, 114).

İUGK bebekler preterm doğum açısından risk taşımaktadır. Bazen in utero büyüme geriliğinin derecesine göre hekimlerce erken doğum kararı alınabilir (114).

Özellikle plasental nedenlere bağlı İUGK gelişen bebekler doğumda uterin kontraksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan ek hipoksik stres ile eylemi daha zor geçirebilirler. Plasental fonksiyonda bozulma hipoksi ve metabolik asidoz gelişmesine yol açar. Bu durum hipoksik iskemik ensefalopati, mekonyum aspirasyonu, iskemik kalp hasarı, persistan pulmoner hipertansiyon ve akut gastrointestinal ve böbrek hasarı gibi çoklu organ yetmezliği riskinde artışa neden olur (115).

İUGK tanılı bebeklerde hipotermi gelişme riski artmıştır (2-34). Hipoterminin sebebi Intrauterin stres İUGK bebeklerin cilt altı yağ dokusunda azalmaya neden olur. Bu duruma bağlı olarak artmış ısı kaybı ve kahverengi yağ dokusunda termogenezi sağlayan katekolaminlerin deplesyonu ile besin depolarında azalma gerçekleşir. Bunun sonucunda düşük ısı üretimine bağlı olarak hipotermi ortaya çıkar (115, 116).

İUGK tanılı bebeklerde hipoglisemi oldukça sık gelişmektedir. İUGK şiddeti ile hipoglisemi riski koreledir. Yağ, protein ve glikojen depolarında azalma ile İUGK gelişmesine yol açtığı gibi hipogliseminin de sorumlusudur. İntrauterin düşük insülin konsantrasyonu nedeniyle glikojen sentezinde ve glikojen depolarında azalma olur. Buna bağlı olarak hipoglisemiye yatkın olan fetüste doğum sonrası karşı düzenleyici hormonların yanıtlarının zayıf olarak gerçekleşmesi ve bu hormonlara periferik dokularda duyarsızlık olması hipoglisemi gelişme riskini arttırır. Hipoglisemi çoğunlukla doğumdan sonraki ilk 10 saatte gelişir (117).

Polisitemi venöz hematokrit değerinin %65'in üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. İUGK tanılı bebeklerde maternofetal transfüzyon ve kronik intrauterin hipoksi eritropoietin artışına neden olur. Eritropoetin artışı eritrosit kitlesinde ve hematokritte yükselme ile sonuçlanır. Bu da polisitemi gelişmesi ile sonuçlanır (118).

İUGK olan bebeklerde yenidoğan ve çocukluk döneminde hücresel immünitede bozulma görülebilir. Ayrıca annenin hipertansif hastalıkları immüniteyi olumsuz etkileyebilmektedir. Hipertansiyonu olan annelerden doğan bebeklerin yaklaşık yarısında nötropeni gelişmektedir. Bu durumlara bağlı olarak İUGK tanılı bebeklerde enfeksiyon riski artmaktadır (119).

Preterm İUGK olan ya da doğumda asfiksi gelişen bebekler erken dönemde hipokalsemi riski altındadır. Hipokalsemi çoğunlukla doğumdan sonraki ilk 72 saatte görülür. Büyüme geriliğinin şiddeti ile hipokalsemi riski ilişkilidir (118, 120).

İUGK tanılı bebekler gelişme geriliğinin şiddetine göre farklı büyüme paternlerine sahiptir. Orta şiddette İUGK olan bebekle ilk yıl içinde çoğunlukla hızlı büyüme göstererek normal sınırlar içine ulaşabilirler. Ancak ağır şiddette İUGK olan bebekler ise yaşıtlarına göre sıklıkla daha zayıf ve daha kısa boylu olurlar (121).

2.1.8.1. Nörogelişim

İUGK tanılı bebekler nörogelişimsel anomaliler ve kognitif performans düşüklüğü açısından normal bebeklere göre daha yüksek risk altındadır. İUGK olan bebeklerde dikkat eksikliği, hiperaktivite, ince ve kaba motor gerilik, sakarlık ve serebral palsi gibi motor fonksiyon bozuklukları görülebilir. Duyusal fonksiyon bozuklukları arasında en sık görme ve işitme sorunları ortaya çıkmaktadır. Kognitif olarak ise özel öğrenme güçlüklerinden zihinsel yetersizliğe kadar değişen spektrumda bozukluklar görülebilir (122-124).

Kromozomal anomaliler, konjenital enfeksiyonlar ve konjenital malformasyonlar, annenin sigara, alkol, ilaç ya da uyuşturucu madde kullanımı gibi bazı etkenler nörogelişimsel bozukluk gelişme riskini arttırabilir (125).

Bütün bunların dışında term İUGK tanılı çocuğun ilerideki dönemlerde hızlı ya da yavaş kilo alımı ve sosyoekonomik, sosyokültürel ve psikososyal gibi birçok neden nörogelişimsel sorunların yaşanma riskini arttırabilmektedir (126).

Preterm İUGK olan bebeklerde bilişsel ve nörogelişimsel anormaliler normal bebeklere göre daha sık görülür. Ayrıca fetal büyüme geriliği ağırlaştıkça bilişsel ve akademik başarı düşebilmektedir (76, 127).

İUGK tanılı bebeklerde erişkin dönemde kronik hastalıkların gelişme riskindede artış vardır. İUGK doğan erişkinler iskemik kalp hastalıkları ve ilişkili hastalıklar açısından artmış riske sahip olabilirler. Fetal beslenme azlığına bağlı olarak vasküler gelişim sürecinde bazı anormallikler olur. Bu durum erişkin dönemde hipertansiyon, inme, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi bozuklukların gelişme riskini arttırabilir (128). İUGK doğan bireylerin kronik böbrek hastalığı için artmış riske sahiptirler (129).

2.1.8.2. Perinatal Mortalite ve Morbidite

İUGK ile perinatal mortalite ile yakın ilişkilidir. Büyüme geriliği şiddeti ile perinatal mortalite riski koreledir. Doğum ağırlığı 6. persentilin altında olan bebeklerde mortalite oranı belirgin şekilde artmaktadır (94, 130, 131).

Fetal ağırlık 10. persentilin altında ise perinatal mortalite riski 8 kat, fetal ağırlık 3. persentilin altında ise mortalite riski 20 kat artar (127). Termde 1500-2500gr (<10. persentilin altı) doğan infant 10-90. persentil arasında doğan infantlara göre 5-30 kat

artmış perinatal mortalite ve morbidite riskine sahiptir. Terme 1500 gr'dan daha az (3. persentilin altı) doğan bebekler ise olumsuz perinatal sonuçlar açısından 70- 100 kat artmış riske sahiptir (132).

Konjenital malformasyonlar, perinatal asfiksi ve kardiyorespiratuvar hastalıklar term bebeklerde mortalite riskini arttıran diğer faktörlerdir. Daha düşük gestasyonel yaşa sahip İUGK olan bebeklerde bu komplikasyonların mortalitede payı daha yüksektir (133).

Term bebeklerde İUGK mortalite için bir risk faktörüdür. Preterm İUGK bebeklerde ise doğum ağırlığı ve persentilleri düştükçe mortalite riski artar. Bu bebeklerde prematür olmaya bağlı sorun ve komplikasyonların sıklığının yüksek olması mortalite oranının artmasına yol açmaktadır (130, 131).

2.1.9. İUGK Olan Bebeklerin İzlemi

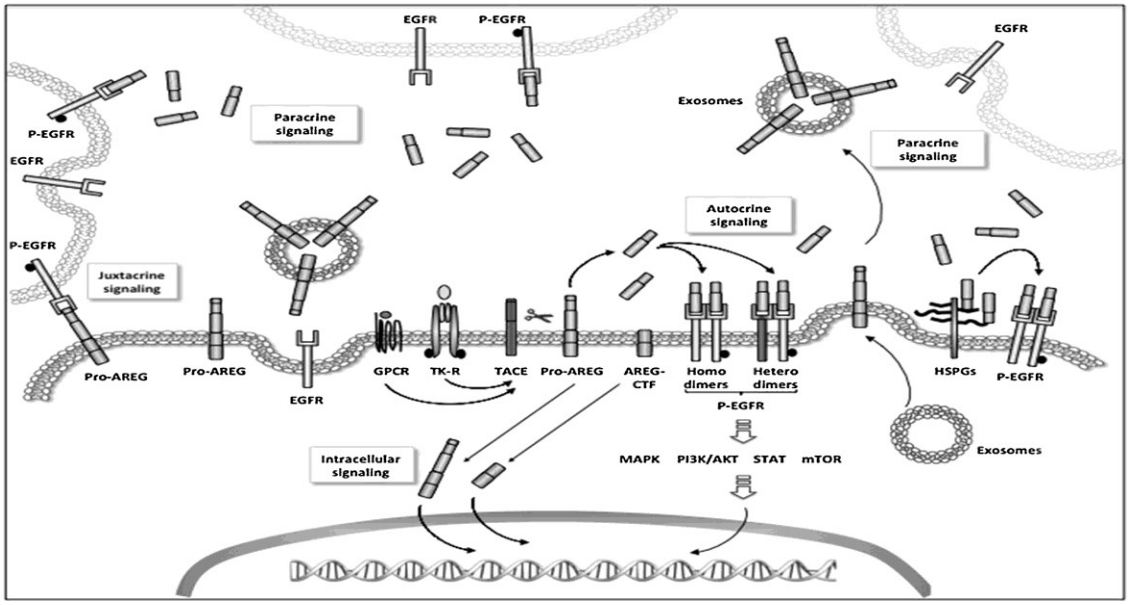
İUGK tanılı bebeklerin periyodik aralıklarla gelişiminin izlenmesi gereklidir. Preterm İUGK olan bebeklerde 2-3 yaşına kadar düzeltilmiş yaş kullanılmalıdır. Normalde ilk yaşta 3 ay aralıklarla, ikinci yaşta 6 ay aralıklarla takip muayenesi yapılmalıdır. Güvenilir nörogelişimsel değerlendirmenin yapılabileceği en erken dönem 2 yaştır. Bilişsel fonksiyonlar ve dil becerileri 3-5 yaş arasında daha objektif değerlendirilir. Ülkemizde Denver II Gelişim Tarama Testi ve Ankara Gelişim Envanteri (AGTE) gelişimin değerlendirilmesi amacı ile kullanılan tarama testlerindendir. Tarama testlerinde anormallik olduğu belirlenen bebekler Bayley-III Bebek Gelişim Ölçeği ile ileri değerlendirmeye alınırlar. Okul döneminde (7-10 yaş) ise davranışsal beceriler ve akademik başarı açısından izlem yapılır (134, 135).

2.1. Amphiregulin

Amphiregulin (AREG) bir epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) bir ligandıdır. AREG, bitişik hücrelerde juxtacrin sinyalleşmesine katılabilen zar bağlantılı bir öncü protein olarak sentezlenir ve bir otokrin veya parakrin faktör gibi davranır. AREG gen ekspresyonu ve salınımı, inflamatuar lipidler, sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve ksenobiyotikler dahil olmak üzere çok sayıda uyaran tarafından indüklenir. EGFR bağlanması yoluyla AREG, hücrenin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve hareketliliğini yöneten ana hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive eder. Fizyolojik

olarak AREG, meme bezlerinin, kemik dokusunun ve oositlerin gelişmesinde ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynar. AREG ekspresyonunun kronik yükselmesi, çoğunlukla inflamatuar ve/veya neoplastik yapıdaki farklı patolojik durumlarla giderek daha fazla ilişkilendirilmektedir (136-138).

AREG, başta TACE/ADAM17 olmak üzere hücre zarı proteazları tarafından proteolitik sürecin ardından salgılanır ve bir otokrin veya parakrin faktör gibi davranır. AREG gen ekspresyonu ve salınımı, inflamatuar lipidler, sitokinler, hormonlar, büyüme faktörleri ve ksenobiyotikler dahil olmak üzere çok sayıda uyaran tarafından indüklenir. EGFR bağlanması yoluyla AREG, hücrenin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve hareketliliğini yöneten ana hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive eder (136, 138).



Şekil 1. Farklı AREG hücre sinyalleme modlarının şematik görünümü (1)

2.1.2. AREG'in Fizyolojik Fonksiyonları

AREG, epitel hücreleri, fibroblastlar ve bağışıklık hücreleri (dendritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri ve lenfositler) dahil olmak üzere farklı hücre tiplerinin hücre çoğalmasını, apopitozunu ve göçünü modüle eder. AREG'in yapısal olarak ekspresyonu, plasenta, yumurtalık, testis, kalp, pankreas, dalak, kemik iliği, kan, böbrek, akciğer, kolon ve meme dahil olmak üzere birçok normal dokuda tespit edilmiştir. AREG ayrıca kolostrumda ve sağlıklı bireylerin serumunda saptanır (139-141).

AREG eksikliğinde meme bezi gelişimi ve özellikle ergenlik sırasında duktal morfogenez önemli ölçüde bozulmuştur ve bu süreçte AREG östrojen reseptör alfa fonksiyonunun temel bir aracısı olarak görev yapar. Dişi üremesinin farklı temel yönleri EGFR sinyalizasyon sistemi tarafından kontrol edilir. Özellikle lüteinizan hormonun neden olduğu AREG üretimi oosit olgunlaşmasında rol oynar. AREG ayrıca embriyo olarak gelişme yeterlilikleri için gerekli olan oositlerdeki belirli proteinlerin sentezini yönlendiren kümülüs hücrelerinden gelen anahtar bir parakrin sinyali olarak tanımlanmıştır (7-9). AREG, gebeliğin erken döneminde uterus epitelinde tespit edilir, ekspresyonu progesteron tarafından indüklenir ve blastosist implantasyonunu ve trofoblast büyümesi destekler (6, 7).

2.1.2.1. AREG’in Trofoblast Invazyonundaki Yeri ve Mekanizması

Implantasyon sonrasında ekstravillöz trofoblastlar desidualize olmuş uterustan epitelyuma doğru penetre olur. Normal trofoblast invazyonu myometriumun üçüncü tabakasına doğru sınırlı olarak gerçekleşir ve bu erken gebeliğe kadar olan geçici bir durumdur. Burada yetersiz invazyon dolaşım direncinin yüksek olmasına, düşüğe, preeklampsiyeve İUGK’na yol açabilir. Sınırsız invazyon ise plasenta acreata, plasenta increata ve plasenta percreata gibi durumların patogenezinde rol oynar. Ekstravillöz trofoblastların invazifliği farkli sinyal yolakları aracılığı ile salınan birçok faktörün regüle edilmesini gerektirir (142-145).

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ailesi üyelerinin ekspresyonu ve lokalizasyonu gebelik esnasında trofoblastlarda dinamik olarak değişime uğrar. EGF sinyallemesindeki regülasyon bozuklukları preeklampsi ve İUGK ile ilişkilidir. EGF-benzeri sekiz tür ligand

vardır ve AREG plasentada ilk trimester boyunca en yüksek miktarda salınanıdır. AREG bu süreçte trofoblastlarda ve desiduada yerleşiktir. AREG progesteron ve hCG üretiminin ve trofoblast hücrelerinin proliferasyonunun başlatılmasından sorumludur. AREG ayrıca embriyo implantasyonun düzenlenmesinde görev alır (142, 146-149).

AREG'in trofoblast invazyonu sırasında önemli bir regülatödür. Matriks metalloproteinazları (MMP'ler) ailesi çinko bağılmı endopeptidazların bir ailesidir. Matriks metalloproteinazları doku inhibitörleri (TIMP'ler) ise stoikiometrik kompleksler oluşturarak MMP'lerin aktive olmasını inhibe eden glikoproteinlerdir. TIMP-1 MMP9'u inhibe eder. MMP9 ile TIMP-1 arasındaki denge invazyon sürecinin kesin regülasyonda kritik öneme sahiptir. AREG MMP9/TIMP-1 oranını değiştirir. MMP9/TIMP-1 oranındaki artışı sağlayarak ekstravillöz trofoblastların invazyonuna etki eder. Bu bağlamda bir taraftan MMP9/TIMP-1 oranında artışı, bir taraftan ise anti-apopotik etkisi bilinen ve kanser olgularında yükselen TIMP-1'i stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu şekilde çift yünlü başlatıcı etkisi ile MMP9 ve TIMP-1 arasındaki dengenin regülasyonunu sağlar (10, 142, 145, 15).

Trofoblastların geçici invazif davranışlarının kesin regülasyonu normal gebelikler için kritik önem taşımaktadır. Bu süreç karışık moleküler ve genetik faktörleri içerir. Endometriyal büyüme faktörü trofoblast proliferasyonu, apoptoz, differansiasyon ve invazyonun regülasyonu için tamamlayıcı bir ağ kurmuştur. Lokal olarak üretilen bir faktör olan AREG, trofoblastlarda endometriyal büyüme faktöründen çok daha fazla eksprese edilir. Yine de trofoblastların inazyonunda oynadığı rol hala net olarak aydınlatılabilmiş değildir (142, 151-153).

2.2.2. AREG'in Neoplastik Olmayan Hastalıklardaki Rolü

İnflamasyon ve yaralanma sırasındaki AREG üretimi, farklı doku arka planlarında savunma ve onarım mekanizmalarına katılır. Bununla birlikte, hem yoğunluğu hem de süresi bakımından alevlenen bir onarıcı yanıt zararlı sonuçlara yol açabilir. AREG durumunda bu, kronik hava yolu hastalıkları, karaciğer fibrozu ve otoimmün hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli koşullarda gösterilmiştir. Astımlı hastalardan alınan balgamda, hava yolu epitelinde ve dolaşımdaki bazofillerde AREG düzeyleri önemli ölçüde artabilmektedir (154-156). AREG ekspresyonu, insan mast hücrelerinde, bazofillerde ve hava yolu epitel hücrelerinde IgE, IL-3, histamin ve rinovirüs enfeksiyonu dahil olmak

üzere astımın patogenezinde yer alan çeşitli ajanlar tarafından indüklenebilir (157, 158). AREG'in hava yolu epitelyal ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu desteklediği ve ayrıca epitel hücrelerinde müsin gen ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. AREG ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) da rolü vardır (158, 159).

Genel olarak AREG'in rol oynadığı hastalıklar: AREG'in rol oynadığı düşünülen bir diğer inflamatuar durum, AREG aşırı ekspresyonunun sinovyal membran inflamasyonu ve proinflamatuar ve anjiyojenik sitokinlerin üretimi ile ilişkili olduğu romatoid artrittir (160). Benzer şekilde, otoimmün hastalıkları olan hastalardan alınan hücre ve dokularda da artmış AREG seviyeleri bulunmuştur. Bunlar arasında sistemik lupus eritematozus, idiyopatik trombositopenik purpura, Sjögren sendromu ve psoriasis bulunmaktadır (161-163). AREG'in psöriaziste murin epidermisinde hedeflenen aşırı ekspresyonu, sedef hastalığını taklit eden hiperproliferatif ve inflamatuar cilt lezyonlarının gelişimini indüklediği gösterilmiştir (163). AREG düzeylerinin yükseldiği ve etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen başlıca hastalıklar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Amphiregulin düzeylerinin yükseldiği başlıca hastalıklar

Neoplastik olmayan hastalıklar
Kronik obstriktif akciğer hastalığı
Karaciğer fibrozu
Kronik karaciğer hasarı
Otoimmün hastalıklar
Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematozus
Sjögren sendromu
Psöriazis
Neoplastik hastalıklar
Kolon kanseri
Akciğer kanseri

Karaciğer kanseri
Prostat kanseri
Mide kanseri
Mesane kanseri
Baş ve boyun kanserleri
Safra kesesi kanseri
Over kanseri
Pankreas kanseri

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Zaman

Çalışmamız prospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma; T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2022 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.2. Hastalar

Çalışmamıza Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğimizin perinatoloji bölümü tarafından İUGK tanısı konmuş 18-39 yaş aralığında üçüncü trimesterde 45 olgu ile yine hastanemizde gebelik takibinde olan üçüncü trimesterdeki 45 sağlıklı gebe kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Katılımcıların çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

- Çoğul gebelikler
- Çoğul başlayıp tekiz devam eden gebelikler,
- Kronik hipertansiyon hastalığı bulunan gebeler,
- Preeklampsi tanısı olan gebeler,
- Pregestasyonel ve gestasyonel diyabetes mellutis tanısı olanlar,
- Hipo- veya hipertiroidisi olanlar,
- Bilinen vasküler hastalığı, trombofilisi veya otoimmun hastalığı olan gebeler

3.3. Örneklem

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü 1-β (β=II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilmekte ve %80 güce sahiptir. Cohen tarafından belirlenen etki büyüklüğü katsayılarına göre etki büyüklüğü (d=0,357) gözleneceği varsayılarak deney grubu için 45, kontrol grubu için 45 olması gerektiğini saptanmıştır.

3.4. Laboratuvar

Çalışma ve kontrol grubundaki gebelerden serum örneği alınmıştır. Serum örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilip -80 derecede saklanmıştır. Çalışma ve kontrol grubunda yeterli hasta sayısına ulaşıldığında, Amphiregulin Elisa kitleri toplu olarak Amphiregulin kitinin alınmış olduğu biyomedikal şirketinin laboratuvarında çalıştırılmıştır.

3.5. Görüntüleme ve Verilerin Kayıt Altına Alınması

Çalışmaya dahil edilen hastaların 3.trimester ultrason ile umbilikal arter Doppler BPD, AC, FL, TFA ölçülmüştür. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların; yaşı, doğum haftaları, gravida (gebelik sayısı), parite (doğum sayısı), gebelikte alınan toplam kilogram, BMI, doğum şekli, bebeklerin doğum ağırlığı, 1 ve 5.dakika APGAR skorları not edilmiştir.

3.6. Etik İzin

Çalışmanın yapılması için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna yapmış olduğumuz başvuru onaylandıktan sonra, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 20.12.2021 tarih ve 356 sayı numarası ile onay alındı (EKLER). Araştırmamız Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir. Katılımcılardan çalışmaya başlamadan önce aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package ort he Social Sciences) programının 21.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whityney U testleri ile karşılaştırılmıştır. Değişkenlerin dağılımı gözönünde bulundurularak ölçümler arası korelasyon Sperman's Rho Test ve Pearson test ile değerlendirildi. Sonuçlar $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) tanısı almış 45 hasta grubu ve 45 kontrol grubu olmak üzere toplam 90 gebe dahil edilmiştir. Toplam yaş ortalamaları 28,67±5,50 (Dağılım aralığı=18-39 yaş) yıl olan örneklem gurubumuzda; hasta grubunun yaş ortalaması 28,36±6,06, kontrol grubunun ise yaş ortalaması 28,98±4,92 olarak hesaplanmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p=0.594) saptanmamıştır (Tablo 5).

Buna göre hasta ve kontrol grupları arasında gravida, parite, multipar/nullipar parite öyküsü, abortus ve VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Sırasıyla p-değerler= 0.242, 0.071, 0.130, 0.137 ve 0.426).

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri

	Kontrol Grubu n=45	**İUGR Grubu n=45**	**p-değeri**
Yaş (Ort±SS)	28,98±4,92	28,36±6,06	0,594
Gravida	2,60±1,38	2,33±153	0,242
Parite	1,49±1,25	1,00±1,27	0,071
Nullipar	14(%41,1)	21(%46,7)	0,130
Multipar	31(%68,9)	24(%53,3)	0,130
Abortus	0,11±0,38	0,27±0,61	0,137
VKİ(Ort±SS)	26,17±2,26	25,84±2,09	0,426

***SS=**Standart Sapma**, Ort=** Ortalama.

Çalışmamızda ektopik gebeliğe her iki grupta da rastlanmazken, hasta grubumuz içerisinde toplam 1 gebeye D&C uygulanmıştır. Yine hasta grubunun %37,8'inde (n=17) oligohidroamniyoz gözlenirken; kontrol grubunda ololigohidroamniyoz izlenmemiştir (p=0,000).

Tüm gebelerde doğum öncesi yapılan fetal UmbA Doppler ultrasonografi değerlendirmesine göre; hasta grubunda fetal UmbA Doppler PI değeri ve UmbA Doppler S/D oranının, kontrol grubu değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bununla beraber İUGK grubunda ölçülen BPD, AC, FL ve TFA, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Gebelerde Doppler bulgularının karşılaştırılması.

	Kontrol grubu n=45 (Ort±SS)	**İUGR grubu n= 45 (Ort±SS)**	**P-değeri**
BPD (mm)	94,44±3,03	83,36±5,22	0,00*
AC (mm)	342,58±14,52	288,13±19,68	0,00*
FL (mm)	74,11±4,44	65,71±5,21	0,00*
TFA (gr)	3483±365,2	2277,11±436,2	0,00*
UAD PI	0,83±0,10	1,24±0,17	0,00*
UAD RI	0,64±0,09	0,61±0,12	0,113
UAD S/D	2,28±0,20	2,76±0,64	0,00*

***= p<0.05** düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Grupların perinatal sonuçları karşılaştırıldığında; tüm olgularda ortalama doğum haftası 37,83±1,40 (Range=32-40) hafta olarak belirlenmiştir. Bununla beraber IUGK grubunda (37,24±1,49), kontrol grubuna kıyasla (38,42±1,01) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ortalama doğum haftası belirlenmiştir (p=0,000). Tüm gebelerde ortalama doğum ağırlığı 2976,79±693,21 gr ve ortalama doğum boyu 47,90±3,96 cm olarak belirlenmiştir. IUGK grubunun ortalama doğum ağırlığı ve boyunun (2407,27gr±403,46 ve 45,44±3,57) kontrol grubuna kıyasla (3546,31±381,82 ve 50,36±2,58) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir (sırasıyla p-değerleri=0,000 ve 0,000) (Tablo 6). Gebelerin %46,7'si (n=42) normal vaginal yoldan, %53,3'ü (n=48) sezaryen (abdominal(C/S)) doğum yapmıştır. Gebelerde plasentanın %45,6 (n=41)

oranıyla anterior, %45,6 (n=41) oranıyla posterior ve %8,9 (n=8) oranıyla sol lateral yerleşimli olduğu anlaşılmıştır. Gruplar arasında doğum şekli ve plasenta yerleşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Sırasıyla p-değerler= 0.091 ve 0.513). Doğum sonrası tüm yeni doğanlarda ortalama 1. ve 5. dk APGAR skorları sırasıyla 7,86±1,18 ve 9,26±0,89 olarak saptanmıştır. IUGK grubunun ortalama 1. dk APGAR skorunun (7,53±1,44), kontrol grubuna kıyasla (8,18±0,74) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir (p-değeri=0,027) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplar arasında obstetrik sonuçların karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu n=45	**İUGK Grubu n= 45**	**Total n= 90**	**P-değeri**
Doğum Şekli NSD n (%) C/S n (%)	25 (%55,6) 20 (%44,4)	17 (%37,8) 28 (%62,2)	42 (%46,7) 48 (%53,3)	0,091
Doğum Ağırlıkları (ort±SS)	3646,31±381,82	2407,27±403,46	2976,79±693,21	0,00*
Doğum boyu (ort±SS)	50,36±2,58	45,44±3,57	47,90±3,96	0,00*
Doğum haftası (ort±SS)	38,42±1,01	37,24±1,49	37,83±1,40	0,00*
Kan alınan hafta (ort±SS)	37,93	37,67	37,80±1,16	0,369
APGAR (1. dk) (ort±SS)	8,18±0,74	7,53±1,44	7,86±1,18	0,027*
APGAR (5. dk) (ort±SS)	9,44±0,69	9,07±1,03	9,26±0,89	0,095
YBÜ n (%)	5 (%11,1)	15 (%33,3)	20 (%22,2)	0,011*

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

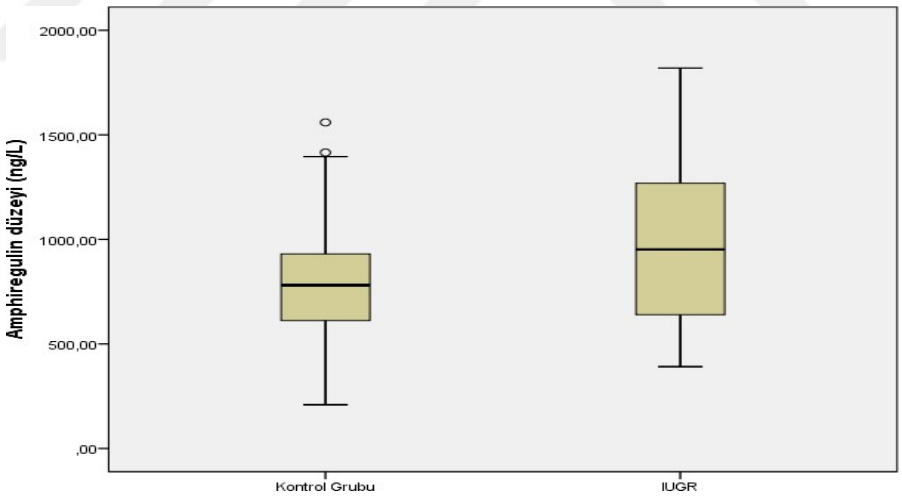
Çalışmamızda tüm gebelerde amphiregulin ölçümü için kanın alındığı ortalama gebelik haftası 37,80±1,16 dır. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında ortalama kan alınan hafta (sırasıyla; 37,93 vs. 37,67) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,369). Tüm gebelerde ortalama amphiregulin değeri 882,29±351,34 ng/ml olarak saptanmıştır. IUGK grubunda ortalama amphiregulin değeri 969,39±393,09

ng/L olarak belirlenirken, kontrol grubunda ortalama amphiregulin değeri 795,20±282,23 ng/L olarak saptanmıştır. Dolayısıyla hasta grubunda ortalama amphiregulin düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,018) (Grafik 1). Çalışmamızda IUGK grubunda bir hastada neonatal ex gözlenmiştir. Bununla beraber IUGK grubu yeni doğan yoğun bakım ünitesi yatış oranının (%33,3*n=15), kontrol grubu yeni doğan YBÜ yatış oranına (%11,1*n=5) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,011).

Tablo 8. Gruplar arasında ortalama amphiregulin düzeylerinin karşılaştırması.

	Kontrol Grubu n = 45	**İUGK grubu n = 45**	**Total n = 90**	**P-değeri**
Amphiregulin (ng/L) (Ort±SS)	795,20±282,23	969,39±393,09	882,29±351,34	0,018*

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 1. IUGK ve kontrol grupları arasında ortalama amphiregulin düzeyleri karşılaştırması.

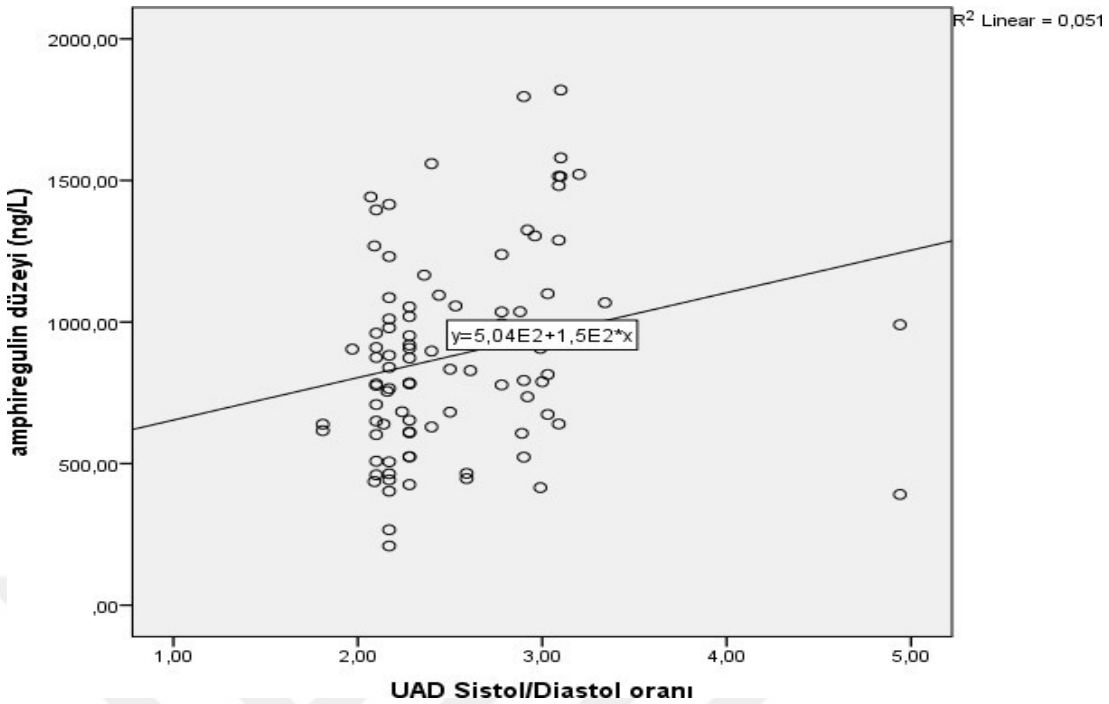
Gebelerde yapılan UmbA Doppler ultrasonografi değerlendirmesinin, amphiregulin düzeyleri ile korelasyon ilişkisi incelendiğinde ise; amphiregulin düzeyleri ile BPD ve

TFA arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ve UmbA Doppler S/D oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır (Grafik 2), (Tablo 9).

Tablo 9. Gebelerde amphiregulin düzeyi ilişkili doppler bulgularının korelasyon analizleri

	Amphiregulin (ng/L)	
	r	***p***
Biparietal çap (mm)	- 0,214	**0,043***
Abdominal çap (mm)	- 0,188	0,076
Femur Uzunluğu (mm)	- 0,117	0,274
TFA (gr)	- 0,219	**0,038***
UAD PI	0,137	0,198
UAD RI	-0,194	0,067
UAD S/D	0,226	**0,032***
Yaş	-0,105	0,325
BMI	-0,027	0,799

*= p<0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 2. Olgularda amphiregulin düzeyi ile UmbA Doppler S/D oranı arasındaki korelasyon ilişkisi (*r*= 0,226, p=0,032).

3. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda amphiregulin ile İUGK arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Amphiregulin epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) amniyotik sıvıda en yüksek miktarda bulunan bir ligandıdır. EGFR bağlanması yoluyla AREG, hücrenin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve hareketliliğini yöneten ana hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive eder. AREG yapısal olarak ekspresyonu, plasenta, over ve birçok normal dokuda tespit edilmiştir (1,139). Lee ve ark.(164) AREG'in trofoblast hücrelerinin proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir. Fang ve ark. (165) AREG uygulanmasının trofoblastlarda insan koryonik godnadotropin (hCG) salınımını stimüle ettiğini göstermişlerdir. Fukami ve ark. (147) da AREG'in hCG ekspresyonunda rol oynadığını rapor etmişlerdir. Sirikunalai ve ark. (166) gebelikte düşük hCG düzeyinin İUGK dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalara ait veriler birlikte değerlendirildiğinde AREG ve hCG'nin karşılıklı etkileşimlerinin İUGK gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna varılabilir.

Akbalık ve ark. (167) AREG'in uterusun differansiasyonunda, fonksiyon görmesinde ve büyümesinde rol oynadığını belirtmişler, AREG'in gebelik boyunca salındığını ancak düzeyinin giderek düştüğünü göstermişlerdir. Bu araştırmacılar ayrıca gebelik boyunca embriyo/fetus ile uterus arasında plasenta tarafından sağlanan iletişimdeki rolü olduğunu ve tek çekirdekli trofoblast hücrelerinin (UTC'ler) için bir parakrin/otokrin büyüme stimülatör faktör olarak görev yapıyor olabileceğini belirtmişlerdir. Wolff ve ark. (168) İUGK'de artmış apoptoz ilişkisine dayanarak yaptıkları in vitro çalışmalarında plasental sitotrofoblast hücrelerini etanol maruziyetine bırakmışlar, apoptoz miktarında belirgin artış olduğunu ancak AREG düzeyinde değişme olmadığını görmüşlerdir. İn vitro koşullarda birçok kanser türünde AREG düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (1). Yu ve ark. (142) AREG'in trofoblast invazyonu sırasında önemli bir regülatör olduğunu, bir taraftan MMP9/TIMP-1 oranında artışı, bir taraftan ise anti-apopotik etkisi bilinen ve kanser olgularında yükselen TIMP-1'i stimüle ettiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmalar temel olarak doku artışı olan kanserojen olgularda yükseliş gösteren AREG düzeyinin, bunun aksi mekanizmalarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda İUGK olgularında da yükselmesi bu mekanizmaların sonucu gibi görünmemektedir. Buna

benzer şekilde, çalışmamızda İUGK grubunda ortalama AREG düzeyleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (969,39 vs. 795,20 ng/L). Bu bulgular AREG düzeyi ile İUGK arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir.

İmminohistokimyasal olarak yapılmış in vitro çalışmalarda gösterilmiştir ki; stromal, düz kas ve endotelial hücrelerde AREG miktarı erken gebelik haftasında fazla iken, gebelik haftası ilerledikçe azalır (167). Bu bulgular AREG'in uterin büyüme ve hücresel düzeyde prolifereasyonunda ve endometrial hücre diferensiyasyonunda fonksiyonel önemli rolü olduğunu teyit etmektedir.

Çalışmamızda, ulaşabildiğimiz kadarıyla (erişim tarihi: 27.05.2022), literatürde ilk kez İUGK ile AREG düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda İUGK olgularımızda sağlıklı olgularımıza kıyasla AREG düzeylerimizde anlamlı artış olmasını, erken gebelik haftasında mevcut olan ve gelişim kısıtlılığı oluşturabilecek patolojik nedenlere bağlı bozulan uteroplasental iletişimi düzeltici mekanizmalardan biri olarak yorumladık.

Çalışmamızın limitasyonlarından biri İUGK gelişebilecek olguların AREG düzeylerinin erken gebelik haftalarında da yükselme eğiliminde olup olmadığının gösterilmemiş olmasıdır. Daha geniş ve ilk iki trimester ölçümlerini de içeren çalışmalar bu ilişkiyi ve mekanizmayı daha net delillerle açıklayabilecektir.

Çalışmamızda gebelerde yapılan UmbA Doppler ultrasonografi değerlendirmesinin, amphiregulin düzeyleri ile korelasyon ilişkisi incelendiğinde ise; AREG düzeyleri ile biparietal çap ve tahmini fetal ağırlığı arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ve UmbA S/D oranı arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Bu bulgular da amphiregulin düzeyi ile İUGK arasında belirgin bir ilişki bulunduğunu, İUGK şiddetiyle AREG düzeylerinin ters orantılı olduğunu, fetüs gelişme düzeyi geri kaldıkça AREG salgılanma miktarının arttığını göstermektedir. Bu durum yine yetersiz gelişen fetüste AREG salınımının indüklendiğini, İUGK'nin daha ağır olduğu olgularda bu indüklenme düzeyinin daha da arttığı göstermektedir. Tüm bu bulgular AREG düzeyinin İUGK'nın belirlenmesinde bir indikatör olarak kullanılabileceğini işaret etmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza dahil edilen çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından parite, multipar/nullipar parite öyküsü, abortus ve VKİ ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Çalışmamızda İUGK grubunda ölçülen BPD, AC, FL ve TFA'nın, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır.
- Çalışmada ayrıca İUGK grubunun ortalama doğum ağırlığı ve boyunun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.
- Çalışmamızda İUGK grubunda ortalama doğum haftası kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştı.
- Çalışmamızda İUGK grubunun ortalama 1. dk APGAR skorunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşük olduğu belirlenmiştir.
- Çalışmada ayrıca İUGK grubu yeni doğan yoğun bakım ünitesi yatış oranının kontrol grubu yeni doğan YBÜ yatış oranına kıyasla anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır.
- İUGK grubunda ortalama AREG düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.
- Çalışmamızda gebelerde yapılan UmbA Doppler ultrasonografi değerlendirmesinin, AREG düzeyleri ile korelasyon ilişkisi incelendiğinde ise; AREG düzeyleri ile BPD ve TFA arasında negatif yönde anlamlı ve UmbA S/D oranıarasında pozitif yönde anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmıştır

Çalışmamızda İUGK'nin daha ağır olduğu olgularda bu indüklenme düzeyinin daha da arttığı, AREG düzeyinin İUGK'nin belirlenmesinde bir indikatör olarak kullanılabileceğini işaret etmekle birlikte bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Berasain C, Avila MA. Amphiregulin. Seminars in Cell & Developmental Biology 2014;28-31–41.
2. Güler Ö, Özer A, Seyithanoğlu M, Yaman FN, Kurşun Ş HN. Serum amphiregulin and cerebellin-1 levels in severe preeclampsia. 2019;1–6.
3. Liu K, Lin D, Ouyang Y, et al. Amphiregulin impairs apoptosis-stimulating protein 2 of p53 overexpression-induced apoptosis in hepatoma cells. Tumour Biol. 2017;39
4. Yu Y, Fang L, Wang S, Li, Y, Guo Y, Sun Y. Amphiregulin promotes trophoblast invasion and increases MMP9/TIMP1 ratio through ERK1/2 and Akt signalpathways
   2019;236:116899.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2013) Practice Bulletin No. 138:inherited thrombophilias in pregnancy. Obstet Gynecol, 122, 706–717.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG (2013) Green-top Guideline No 31. The Investigation and Managementof the Small-for-Gestational-Age Fetus. London
7. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Done E, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(5):511.e1–7.
8. American Collage of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2000; 95:1–12.
9. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83:801–7.
10. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet. 1993;341:938–41.
11. Gebelikte Tarama ve Öngörü Editör: Prof. Dr. Rıza Madazlı. 2017:.227,228

12. Figueras F ve Gratacos E Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther. 2014:36:86–98.
13. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. Obstet Gynecol. 1999;94(5): 758-762.
14. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klarithsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcomes of infants with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2013; 208:130.e1-6.
15. Walker DM, Marlow N. Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93.F322-325.
16. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. BJOG 2000;107:750–8.
17. Parrish MR, Wallace K, Tam Tam KB, Herse F, Weimer A, Wenzel K et al. Hypertension in response to AT1-AA: role of reactive oxygen species in pregnancy induced hypertension. Am J Hypertens 2011;24(7):835-40.
18. Albayrak M, Ozer A, Demir OF, Ozer S, Erkaya S. Complete mole coexistent with a twin fetus. Arch Gynecol Obstet 2010;281(1):119-22.
19. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med. 1999; 340(16):1234-1238.
20. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population based study. J Pediatr 2003; 143(2):186-191.
21. Khong TY, Pearce JM. The placenta in perinatal pathology. In: Clinical perspectives. Aspen, Rockville, 1987; pp 25–45.
22. Tjoa ML, Oudejans CB, van Vugt JM, N-Blankenstein MA, van Wijk IJ. Markers for presymptomatic prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Hypertens Pregnancy. 2004;23(2):171-89.
23. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. Br J Obstet Gynaecol. 1977; 84(3): 165-74.

24. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M ve ark. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early-andlate-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther. 2014:36(2):99-105.
25. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B ve ark. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure.Ultrasound Obstet Gynecol, 2016:48: 333–339.
26. Nawathe A ve Lees C. Early onset fetal growth restriction. Best Prac Res Clin Obstet Gynecol. 2017:38:24-37.
27. Mifsud W ve Sebire NJ Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther 2014:36(2):117-28.
28. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M ve ark First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a metaanalysisinvolving 55 974 women. Ultrasound Obstet Gynecol 2014:43(5):500-7.
29. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A ve ark Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol, 2012:206:300-8.
30. Baschat AA) Fetal responses to placental insufficiency: an update BJOG, 2004:111: 1031–1041
31. Seravalli V ve Baschat AA A Uniform Management Approach to Optimize Outcome in Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol Clin N Am, 2015:42: 275–288
32. Schwarze A, Gembruch U, Krapp M ve ark Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical arterye correlation with short-term outcome. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005: 25:573-9.
33. DeVore GR The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. Am J Obstet Gynecol, (2015: 213: 5-15.
34. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Semin Perinatol 2004;28:67– 80.
35. Mousa HA, Loughna P. Fetal growth restriction: investigation and treatment. Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine 2008;18:9:247-252.
36. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. Clin Obstet Gynecol. 1992;35(1):99-107.

37. Gainer J, Alexander J, McIntire D. Fetal growth velocity in women who develop superimposed preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004;191(6):170.
38. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S,Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age infants. Am J Obstet Gynecol. 1990; 162(2):387-91.
39. Botosis D, Vrachnis N, Christodoulakos G. Doppler assessment of the intrauterine growth-restricted fetus. Ann N Y Acad. 2006; 1092(4):297–303.
40. Owen P, Maharaj S, Khan KS, Howie PW. Interval between fetal measurements in predicting growth restriction. Obstet Gynecol. 2001; 97(4):499-504.
41. Sibai BM.Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002;100:369-77.
42. Suhonen L, Teramo K: Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucoce intolerance. Acta Obstet Gynecol Scand. 1993;72(4):269-72.
43. Bahado-Singh R, Martinez E, Gomez KJ, Deren Ö. Intrauterine Growth Restriction (IUGK). In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstav K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS, eds. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitapevi, Ankara,1996; 1623-1645.
44. Infant-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Génin E, Guiguet M, Weinberg C et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. N Engl J Med. 2002; 347(2):19–25.
45. McCowan LM, Craige S, Taylor RS, Ward C, McLintock C, North RA. Inherited thrombophilias are not increased in ‘‘idiopathic’’ small-for- gestational-age pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188(4):981–5.
46. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 104(3):206-8.
47. Rode L, Hegaard HK, Kjoergaard H, Lars F, Tabor A, Ottesen B. Association between maternal weight gain and birth weight. Obstet Gynecol. 2007; 109(6):1309-15.
48. Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. J reprod Immunol 2006; 70(1):83-91.

49. Hoyt AT, Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C. Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population- based case-control study. Matern Child Health J. 2014;18(6):1540-1551.
50. Iyengar GV, Nair PP. Global outlook on nutrition and the environment: meeting the challenges of the next millennium. Sci Total Environ. 2000; 249(1- 3): 331-346.
51. Srivastava S, Mehrotra P, Srivastava SP, Tandon I, Siddiqui MK. Blood lead and zinc in pregnant women and their offspring in intrauterine growth retardation cases. J Anal Toxicol. 2001; 25(6): 461-465.
52. Simpson JW, Lawless RW, Mitchell AC. Responsibility of the obstetrician to the fetus, 2. Influence of prepregnancy weight and pregnancy weight gain on birth weight. Obstet Gynecol. 1975; 45(5):481-7.
53. Zhu JL, Obel C, Bech BH, Hammer B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2007; 110(6):1326-34.
54. Cnattingius S, Haglund B, Kramer M: Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. BMJ. 1998; 316(7143):1483-1487.
55. Robinson J, Moore V, Owens J, McMillen C. Origins of fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2000; 92: 13-19.
56. Lang JM, Cohen A, Lieberman E. Risk factors for small-for-gestational-age birth in a preterm population. Am J Obstet Gynecol. 1992;166(5):1374-1378.
57. Fuentes-Afflick E, Hessol N, Perez-Stable E. Maternal birthplace, ethnicity, and low birth weight in California. Arch Pediatr Adolesc Med. 1998; 152(11): 1105-1112.
58. Longtine MS, Nelson DM. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. Semin Reprod Med. 2011 May;29(3):187-96.
59. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. Reproduction. 2004; 127(5): 515-526.
60. Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, Forhead AJ, Constancia M. Programming placental nutrient transfer capacity. J Physiol. 2006; 572(1): 5-15.

61. Zygmunt M. Placental circulation: clinical significance. Early Pregnancy. 2001;5(1):72–73.
62. Regnault TL, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies—a review. Placenta 2002;23(3):119–29.
63. Fleisher A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B et al. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. Am J Obstet Gynecol. 2006; 154(2): 806–13.
64. Robertson WB, Brosens I, Pijnenborg R, De Wolf F. The making of placental bed. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984; 18(2):255–66.
65. Bjoro K. Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation. Ann Chir Gynaecol. 1981;70(6): 316–322.
66. Nardozza LM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano AC, Lee DJ, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286 (1):1-13.
67. Djakovic A, Rieger L, Wirbelauer J, Kalla J, Dietl J. Severe foetal growth retardation in a patient with uterus bicornis, velamentous insertion and partial placental abruption in the 26th week of gestation–a case report. Z Geburtshilfe Neonatol. 2007;211(4):169–173.
68. Glinianaia S, Skjærven R, Magnus P. Birth weight percentiles by gestational age in multiple births: a population-based study of Norwegian twins and triplets. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79(6): 450-458.
69. Skjaerven R, Gjessing H, Bakketeig L. Birth weight by gestational age in Norway. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79(6): 440-449.
70. Fox H, Sebire N. Pathology of the placenta. 3rd ed. China: Saunders Elsevier; 2007. Chapter 11, Infections and inflammatory lesions of the placenta; p.303–334.
71. Conroy AL, Silver KL, Zhong K, Rennie M, Ward P, Sarma JV, et al. Complement activation and the resulting placental vascular insufficiency drives fetal growth restriction associated with placental malaria. Cell Host Microbe. 2013;13(2): 215–226.

72. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. Prenat Diagn. 2006; 26(5): 428–432.
73. Stipoljev F, Latin V, Kos M, Miskovic B, Kurjak A. Correlation of confined placental mosaicism with fetal intrauterine growth retardation. A case control study of placentas at delivery. Fetal Diagn Ther. 2001;16(1):4–9.
74. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;136(1): 9–15.
75. Szentpeteri I, Rab A, Kornya L, Kovacs P, Joo JG. Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2013;26(10): 984–989.
76. Bickle Graz M, Tolsa J-F, Fischer Fumeaux CJ. Being small for gestational age: does it matter for the neurodevelopment of premature infants? A cohort study. PLoS One. 2015;10(5): e0125769.
77. Saito S, Sshiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y.The rol of immune system in preeclampsia. Mol Aspec Med. 1990; 28:192-209
78. Redman CWG, Sargent IL: Circulating microparticles in normal pregnancy and preeclampsia. Placenta 22: S73, 2008.
79. Carr DB, Epplein M, Johnson CO. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2005;193:965-72.
80. Ward K, Lindheimer MD: Genetic factors in the etyology of preeclampsia/eclampsia. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chersleys Hipertensive Disorders of Pregnancy,3rd ed. New York, Elsevier,In pres, 2009,p 51.
81. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, et al: Obstetric complications with GDM: Effects of maternal weight. Diabetes 1991;40:79-82.
82. Cunningham FG, Kenneth JL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. The McGraw-Hill Companies, 2010; p: 847
83. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. N Engl J Med. 2003; 349(23):2211–22.

84. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. Semin Perinatol. 2008;32(3): 161–165.
85. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2012;25(6):662–665.
86. Balayla J, Abenhaim HA. Incidence, predictors and outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study of 32 million births in the United States. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2014;27(14): 1438–1444.
87. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. Clin Perinatol. 1995; 22(2):375–85.
88. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. Am J Perinatol. 2000;17(3): 131–135.
89. Walker PGT, ter Kuile FO, Garske T, Menendez C, Ghani AC. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to Plasmodium falciparum malaria in Africa in 2010: a modelling study. Lancet Glob Health. 2014;2(8): e460–467.
90. Rogerson SJ, Grau Ge, Hunt NH. The microcirculation in severe malaria. Microciculation. 2004;11(7): 559-576.
91. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004; 18(4):613–23.
92. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. Am J Obstet Gynecol. 2004; 191 (3):700-7.
93. Priyadarshi A, Verge CF, Vandervliet L, Mackay D, Bolisetty S. Transient Neonatal Diabetes Mellitus followed by recurrent asymptomatic hypoglycaemia: a case report. BMC Pediatr. 2015;15: 200.
94. Manning FA. Fetal Medicine: Principles and Practice. 1st ed. Norwalk: Appleton and Lange; Intrauterine grow th retardation; 1995;307.
95. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customized antenatal growth charts. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106(4):309-17.
96. Jimenez JM, Tyson JE, Reisch J. Clinical measurements of gestational age in normal pregnancies. Obstet Gynecol. 1983; 61(4):438-43.

97. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14–40 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994; 4(1):34–48.
98. Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in diagnosis of intrauterine growth retardation. Isr J Med. 1991; 27(2):131–3.
99. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol. 1992; 80(2):1030–8.
100. Verburg BO, Steegers EAP, Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hoffman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: Longitudinal data from a population-based cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008; 31(4):388-96.
101. Ott WJ. Sonographic diagnosis of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol. 2006; 49(1):295–307.
102. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(4): 300-308.
103. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 204: fetal growth restriction. Obstet Gynecol; 2019.
104. American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 316, October 2005.
105. Butt FT, Ahmed B. The role of antepartum transabdominal amnioinfusion in the management of oligohydramnios in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24(2):453–7.
106. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. Green-top Guideline No. 31. London (United Kingdom): RCOG; 2013.
107. Amiel-Tison C. Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. Arch Dis Child. 1968;43(227): 89-93.
108. Padidela RN, Bhat V. Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies. Indian Pediatr. 2003;40(11):1063-1068.

109. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH ve ark Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001:18:564-70

110. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M ve ark Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000:15:209-212.

111. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA ve ark Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. Am J Obstet Gynecol, 2012: 206:344.e1–7.

112. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M ve arkFirst-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a metaanalysisinvolving 55 974 women. Ultrasound Obstet Gynecol 2014:43(5):500-7.

113. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. Pediatr Nephrol 2010; 25(2):669–77.

114. Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. Semin Perinatol. 2010; 34(2):207–10.

115. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105: 1011-1017.

116. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, Editors. Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.

117. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. Arch Dis Child. 1993;68(3 Spec No):269-273.

118. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. Pediatrics. 1990;86(5):707-713.

119. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Effect of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infection. Pediatrics. 1992;90(3):430-435.

120. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Fazzi E, Colonna L, Nicola S. Pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth retardation. Severity of growth failure, neonatal morbidity and two-year infant neurodevelopmental outcome. J Reprod Med. 1995;40(3):209-215.

121. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. Pediatr Res. 1995;38(5): 733-739.

122. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. Pediatrics. 2011;127(4): e883-891.

123. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. Pediatrics. 2015;135(1): 126-141.

124. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. Eur J Clin Nutr. 1998; 52 Suppl 1:S54-58.

125. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;40(3): 267-275.

126. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. Pediatrics. 2003;112(2): 301-307.

127. Korzeniewski SJ, Allred EN, Joseph RM, Heeren T, Kuban KCK, O'Shea TM, et al. Neurodevelopment at age 10 years of children born<28 weeks with fetal growth restriction. Pediatrics. 2017;140(5): e2017069.

128. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. Circulation. 2008;117(3):405-410.

129. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2008 Jan;19(1):151-157.

130. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. J Pediatr. 2010;157(5):733-739.

131. Malin GL, Morris RK, Riley R, Teune MJ, Khan KS. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. BJOG. 2014;121(5):515-526.

132. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. J Pediatr. 2013;163(1):55-60.

133. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(2):162-168.

134. Sezgin N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri Agte İçin İki Farklı Geçerlik Çalışması: Ölçüte Bağlı ve Eşzamanlı Ayırdedici Geçerliği. Turk J Child Adolesc Ment Health 2011;18(3):185-196

135. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu B. Denver II gelişimsel tarama testi: Türk çocukları standardizasyonu, Gelişimsel Çocuk Nöroloji Derneği. 2009.

136. Berasain C, Avila MA. Amphiregulin. Semin Cell Dev Biol. 2014 Apr;28:31-41.

137. Singh SS, Chauhan SB, Kumar A, Kumar S, Engwerda CR, Sundar S, Kumar R. Amphiregulin in cellular physiology, health, and disease: Potential use as a biomarker and therapeutic target. J Cell Physiol. 2022 Feb;237(2):1143-1156..

138. Zaiss DMW, Gause WC, Osborne LC, Artis D. Emerging functions of amphiregulin in orchestrating immunity, inflammation, and tissue repair. Immunity. 2015 Feb 17;42(2):216-226.

139. Plowman GD, Green JM, McDonald VL, Neubauer MG, Disteche CM, Todaro GJ, et al. The amphiregulin gene encodes a novel epidermal growth factor-related protein with tumor-inhibitory activity. Mol Cell Biol 1990;10:1969–81.

140. Nojiri T, Yoshizato T, Fukami T, Obama H, Yagi H, Yotsumoto F, et al. Clinical significance of amphiregulin and epidermal growth factor in colostrum. Arch Gynecol Obstet 2012;286:643–7.

141. Peterson EA, Shabbeer S, Kenny PA. Normal range of serum amphiregulin in healthy adult human females. Clin Biochem 2012;45:460–3.
142. Yu Y, Fang L, Wang S, Li Y, Guo Y, Sun YP. Amphiregulin promotes trophoblast invasion and increases MMP9/TIMP1 ratio through ERK1/2 and Akt signal pathways. Life Sci. 2019 Nov 1;236:116899.
143. R. Pijnenborg, W. Robertson, I. Brosens, G. Dixon, Review article: trophoblast invasion and the establishment of hemochorial placentation, Placenta 2 (1981) 71–92.
144. T. Hannon, B. Innes, G. Lash, J. Bulmer, S. Robson, Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta–An immunohistochemical study, Placenta 33 (12) (2012) 998–1004.
145. S. Lele, S. Crowder, M. Grafe, Asymptomatic intraplacental choriocarcinoma diagnosed on routine placental examination, J. Perinatol.: Off. J. California. Perinatal. Assoc. 19 (3) (1999) 244–247,
146. K.E. Bass, et al., Human cytotrophoblast invasion is up-regulated by epidermal growth factor: evidence that paracrine factors modify this process, Dev. Biol. 164 (2) (1994) 550–561.
147. Fukami T, Yoshizato T, Miyamoto S, Yagi H, Yotsumoto F, Nabeshima K, Hachisuga T, Kuroki M, Kawarabayashi T. Amphiregulin regulates the production of human chorionic gonadotropin in trophoblasts. Life Sci. 2009 Jun 5;84(23-24):796-804.
148. J. Lysiak, G. Johnson, P. Lala, Localization of amphiregulin in the human placenta and decidua throughout gestation: role in trophoblast growth, Placenta 16 (4) (1995) 359–366,
149. Armant D.R., et al., Reduced expression of the epidermal growth factor signaling system in preeclampsia, Placenta 36 (3) (2015) 270–278,
150. Fang L, Wang S, Han X, Gao Y, Li Y, Cheng JC, Sun YP. Amphiregulin stimulates human chorionic gonadotropin expression by inducing ERK1/2-mediated ID3 expression in trophoblast cells. Placenta. 2021 Sep 1;112:73-80.
151. P. Bischoff, A. Meisser, A. Campana, Paracrine and autocrine regulators of trophoblast invasion—a review, Placenta 21 (2000) S55–S60.

152. M.J. Large, et al., The epidermal growth factor receptor critically regulates endometrial function during early pregnancy, PLoS Genet. 10 (6) (2014) e1004451

153. Q. Qiu, M. Yang, B. Tsang, A. Gruslin, EGF-induced trophoblast secretion of MMP-9 and TIMP-1 involves activation of both PI3K and MAPK signalling pathways, Reproduction 128 (3) (2004) 355–363.

154. Kim KW, Jee HM, Park YH, Choi BS, Sohn MH, Kim K-E. Relationship between amphiregulin and airway inflammation in children with asthma and eosinophilic bronchitis. Chest 2009;136:805–10.

155. Enomoto Y, Orihara K, Takamasu T, Matsuda A, Gon Y, Saito H, et al. Tissue remodeling induced by hypersecreted epidermal growth factor and amphiregulin in the airway after an acute asthma attack. J Allergy Clin Immunol 2009;124:913–20, 920.e1–7.

156. Hirota N, Risse P-A, Novali M, McGovern T, Al-Alwan L, McCuaig S, et al. Histamine may induce airway remodeling through release of epidermal growth factor receptor ligands from bronchial epithelial cells. FASEB J 2012;26:1704–16.

157. Qi Y, Operario DJ, Oberholzer CM, Kobie JJ, Looney RJ, Georas SN, et al. Human basophils express amphiregulin in response to T cell-derived IL-3. J Allergy Clin Immunol 2010;126:1260–4.

158. Okumura S, Sagara H, Fukuda T, Saito H, Okayama Y. FcepsilonRI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expres- sion in epithelial cells. J Allergy Clin Immunol 2005;115:272–9.

159. Zhu L, Lee P-K, Lee W-M, Zhao Y, Yu D, Chen Y. Rhinovirus-induced major airway mucin production involves a novel TLR3-EGFR-dependent pathway. Am J Respir Cell Mol Biol 2009;40:610–9.

160. Yamane S, Ishida S, Hanamoto Y, Kumagai K-I, Masuda R, Tanaka K, et al. Proinflammatory role of amphiregulin, an epidermal growth factor family member whose expression is augmented in rheumatoid arthritis patients. J Inflamm (Lond) 2008;5:5.

161. Ishii T, Onda H, Tanigawa A, Ohshima S, Fujiwara H, Mima T, et al. Isolation and expression profiling of genes upregulated in the peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. DNA Res 2005;12:429–39.

162. Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD, Ingravallo G, Mitolo V, D'Amore M. Expression of pro-inflammatory TACE–TNF–a-amphiregulin axis in Sjögren's syndrome salivary glands. Histochem Cell Biol 2010;134:345–53.

163. Cook PW, Brown JR, Cornell KA, Pittelkow MR. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: expression of amphireg- ulin in the basal epidermis is also associated with synovitis. Exp Dermatol 2004;13:347–56.

164. Lee JH, Lee E, Biswas D, Jeung CS, Lee GS, Hyun SH, Jeung EB. Amphiregulin promotes the proliferation of trophoblast cells during preimplantation development of porcine embryos. Theriogenology. 2009 Nov;72(8):1023-31.

165. Fang L, Y. Yu R. Zhang J. He, Y.-P. Sun, Amphiregulin mediates hCG-induced StAR expression and progesterone production in human granulosa cells, Sci. Rep. 6 (2016) 24917, https://doi.org/10.1038/srep24917.

166. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Tongsong T. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β-hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. J Obstet Gynaecol. 2016;36(2):178-82.

167. Akbalik ME, Ketani MA. Expression of epidermal growth factor receptors and epidermal growth factor, amphiregulin and neuregulin in bovine uteroplacental tissues during gestation. Placenta. 2013 Dec;34(12):1232-42.

168. Wolff GS, Chiang PJ, Smith SM, Romero R, Armant DR. Epidermal growth factor-like growth factors prevent apoptosis of alcohol-exposed human placental cytotrophoblast cells. Biol Reprod. 2007 Jul;77(1):53-60.