



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI TANILI GEBELERDE
MATERNAL SERUM MATRİLYSİN-2 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI
VE SERUM DÜZEYLERİNİN KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİ**

Dr. Sezin BAYAR TUNÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**İNTRAUTERİN GELİŞME KISITLILIĞI TANILI GEBELERDE
MATERNAL SERUM MATRİLYSİN-2 DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI
VE SERUM DÜZEYLERİNİN KLİNİK AÇIDAN ÖNEMİ**

Dr. Sezin BAYAR TUNÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim POLAT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimizde her zaman yol gösterici olan ve eğitimimiz adına desteklerini her zaman bize hissettiren değerli tez hocam, eğitim sorumlumuz ve program yöneticimiz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Asistanlık sürecimin her anında bana destek olan, hem bir hoca hem de bir abla olarak her birimizin hayatına dokunan, cerrahi becerilerini sabırla bizimle paylaşan ve emeklerini asla ödeyemeyeceğimiz çok değerli Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN'e,

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim sürecinde sonsuz desteklerini, bilgi ve birikimlerini her zaman bizlerle paylaşan değerli hocalarımız Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. Semra YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan GÜNEŞ ELÇİ ve tüm uzman abla ve abilerime, çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı olduğum Doç. Dr. Sema SÜZEN ÇAYPINAR, Doç. Dr. Merve ALDIKAÇTIOĞLU TALMAÇ ve Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL'a

Kendisinden her gün yeni şeyler öğrendiğim, hayatımda olduğu için her an çok şanslı hissettiğim sevgili eşim Süleyman TUNÇ'a,

Ailemize girişiyle hayatımıza güneş gibi doğan biricik kızım Venüs TUNÇ'a,

Hayatım boyunca her an desteklerini hissettiğim sevgili annem Selma BAYAR, canım ablam Çağdaş KARACA, eniştem Anıl KARACA ve sevgili teyzem Semra KOLDAŞ, canım kuzenlerim Merve AKYOL ve Bilgehan KOLDAŞ, kayınvalidem Nezih TUNÇ ve kayınpederim Bilal TUNÇ başta olmak üzere tüm aile bireylerime,

Asistanlık sürecinin zorluklarını hep beraber göğüslediğimiz sevgili eşkıdemlerim, kıdemlilerim ve çok sevdiğim çömezlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Sezin Bayar Tunç

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TANIM	2
2.1.1. Normal Fetal Büyüme	2
2.1.2. SGA Tanımı.....	2
2.1.3. SGA ve IUGR Etiyolojisi ve Tanımlaması	3
2.1.4. Erken Başlangıçlı IUGR	4
2.1.5. Geç Başlangıçlı IUGR.....	4
2.2. IUGR PATOFİZYOLOJİSİ VE DOPPLER BULGULARI	5
2.3. MORTALİTE VE MORBİDİTE	6
2.4. DOĞUM ZAMANLAMASI VE DOĞUM ŞEKLİ	6
2.5. MATRİLYSİN-2.....	7
3. MATERYAL VE METOD.....	9

4. BULGULAR.....	12
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	24
7. KAYNAKLAR.....	25

KISALTMALAR

- AC** : Fetal abdomen çevresi (Abdominal circumference)
- ACOG** : American College of Obstetricians and Gynecologists
- BPD** : Biparietal çap (Biparietal diameter)
- C/S** : Sezaryen (Cesarean section)
- CPR** : Serebroplasental oran (Cerebroplacental ratio)
- CRL** : Baş popo mesafesi (Crown rump length)
- DV** : Ductus venosus
- ECM** : Extrasellüler matrix
- FL** : Femur uzunluğu (Femur length)
- HC** : Baş çevresi (Head circumference)
- MCA** : Orta serebral arter (Middle cerebral artery)
- MMP** : Matrix Metalloproteinaz
- NSD** : Normal spontan doğum (Normal spontaneous delivery)
- NST** : Non-stres test
- PI** : Pulsatilite indeksi
- RCOG** : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
- SGA** : Gestasyonel yaşa göre küçük (Small for gestational age)
- SS** : Standart sapma
- TFA** : Tahmini fetal ağırlık (**EFW**: Estimated fetal weight)
- UA** : Umblikal arter
- UtA** : Uterin arter
- VKİ** : Vücut kitle indeksi (**BMI** : Body mass index)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Delphi kriterlerine göre erken ve geç başlangıçlı gelişme geriliği tanısı.....	4
Tablo 2: Erken ve geç başlangıçlı gelişme geriliği arasındaki temel farklar.....	5
Tablo 3: Tüm Hastaların Demografik ve Obstetrik Özelliklerinin Dağılımı	12
Tablo 4: Hasta Gruplarının Demografik ve Obstetrik Özelliklerinin Kıyaslanması. 13	
Tablo 5: Erken ve Geç Başlangıçlı IUGR Hastalarının AC persantil, EFW persantil ve UA-Pİ Değerlerinin Kıyaslanması	15
Tablo 6: Hasta Gruplarının Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması	16
Tablo 7: Erken Başlangıçlı IUGR, Geç Başlangıçlı IUGR ve IUGR Olmayan Hastalarda Matrilysin-2 Değerinin Demografik ve Obstetrik Parametrelerle İlişkisi 17	
Tablo 8: Erken başlangıçlı IUGR hastalarında Doğum Şekline Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması	17
Tablo 9: Geç başlangıçlı IUGR hastalarında Doğum Şekline Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması	18
Tablo 10: IUGR Olmayan Hastalarda Doğum Şekline Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması	18
Tablo 11: Erken başlangıçlı IUGR hastalarında Sigara İçiciliğine Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması	19
Tablo 12: Geç başlangıçlı IUGR hastalarında Sigara İçiciliğine Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması	19
Tablo 13: IUGR Olmayan Hastalarda Sigara İçiciliğine Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması	20
Tablo 14: Erken Başlangıçlı IUGR ve Geç Başlangıçlı IUGR Hastalarda Matrilysin-2 Değerinin AC ve EFW Persantil Değerleriyle İlişkisi	20
Tablo 15: Hasta Gruplarının Matrilysin Düzeylerinin Kıyaslanması	21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hasta Gruplarının Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması..... 16

ÖZET

AMAÇ: İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), gebelikte sık karşılaşılan ve çeşitli perinatal problemlerle ilişkilendirilen bir komplikasyondur. IUGR, fetal gelişimin olması gerekenden daha yavaş gerçekleştiği bir durumdur. IUGR, etiyoloji ve tanı kriterleri açısından kompleks bir durum olup, tanı ve yönetim açısından birtakım zorlukları mevcuttur. Matrilysin-2 proteini matrix metalloproteinaz (MMP) ailesinin bir üyesidir ve plasental trofoblastların invazyonunda rolü vardır. İntrauterin gelişme geriliği olgularında maternal serumda Matrilysin-2 düzeylerinin, intrauterin gelişme geriliği olmayan gebelere göre farklı olup olmadığının araştırılması, Matrilysin-2 proteininin intrauterin gelişme geriliğinin derecesi ve erken ya da geç başlangıçlı olmasına göre değerlendirilmesi ve klinik özellikleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. İntrauterin gelişme geriliğinin maternal demografik verilerle ilişkisini ortaya koyarak bu gebelik komplikasyonunun öngörülmesi ve engellenmesidir. Aynı zamanda mevcut literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Çalışmamız prospektif bir çalışma olup, araştırmaya vaka grubu olarak, 1 Ocak 2024 – 1 Nisan 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğumhane ve Perinatoloji bölümüne başvuran, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) kriterlerine (tahmini fetal ağırlık (TFA) < %10 persantil) ve dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun IUGR gebeler ve TFA'ya göre %10-90 persantil olan dahil etme/ dışlama kriterlerine uygun normal gebeler belirlenerek dahil edildi. Çalışma 3 grup, 96 hasta olarak planlandı. 1. Grup 24-32 hafta arası erken başlangıçlı intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı alan gebeler, 2. Grup 32-37 hafta arası geç başlangıçlı intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı alan gebeler, 3. Grup intrauterin gelişme kısıtlılığı gözlenmeyen gebelerden oluşmaktadır. Hastalardan alınan venöz kan ile maternal serum matrilysin-2 değerleri ölçüldü.

BULGULAR: Erken başlangıçlı IUGR hastalarında Matrilysin-2 ortancası 12.3 (0.9-83.3) ng/mL, ortalaması 19.5 ± 18.5 ng/mL; geç başlangıçlı IUGR hastalarında Matrilysin-2 ortancası 10.2 (3.6-96.7) ng/mL, ortalaması 15.9 ± 18.0

ng/mL; IUGR olmayan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.3 (6.3-52.3) ng/mL, ortalaması 16.1 ± 13.1 ng/mL idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.245$).

SONUÇ: IUGR patofizyolojisinin henüz çözümlenememiş olması ve tanıya götüren parametrelerdeki yetersizlik nedeniyle, çalışmada Matrilysin-2 düzeylerinin değerlendirilmesi ve IUGR ve tipleriyle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda IUGR ve tipleri açısından serum Matrilysin-2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gelecekte de IUGR ve patogenezi konusunda çalışma yapılması gerekliliği devam etmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Gebelik, intrauterin gelişme geriliği, matrilysin-2

ABSTRACT

OBJECTIVE: Intrauterine growth restriction (IUGR) is a common complication during pregnancy and is associated with various perinatal problems. IUGR is a condition in which fetal development occurs slower than it should. IUGR is a complex condition in terms of etiology and diagnostic criteria and has some difficulties in terms of diagnosis and management. Matrilysin-2 protein is a member of the matrix metalloproteinase (MMP) family and has a role in the invasion of placental trophoblasts. It was aimed to investigate whether Matrilysin-2 levels in maternal serum in cases of intrauterine growth restriction are different from those of pregnant women without intrauterine growth restriction, to evaluate the Matrilysin-2 protein according to the degree of intrauterine growth restriction and its early or late onset, and to investigate its effect on clinical features. It aims to predict and prevent this pregnancy complication by revealing the relationship between intrauterine growth restriction and maternal demographic data. It is also aimed to contribute to the existing literature.

MATERIALS AND METHODS: Our study is a prospective study, and as a case group, patients who applied to the Delivery Room and Perinatology Department of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between January 1, 2024 and April 1, 2024, met the ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) criteria (estimated fetal IUGR pregnant women who met the inclusion/exclusion criteria (weight (TFA) < 10% percentile) and normal pregnant women who met the inclusion/exclusion criteria (10-90% percentile according to TFA) were identified and included. The study was planned as 3 groups and 96 patients. 1. Group consists of pregnant women diagnosed with early-onset IUGR between 24-32 weeks, Group 2 consists of pregnant women diagnosed with late-onset IUGR between 32-37 weeks, and Group 3 consists of pregnant women without observed IUGR. Venous blood taken from the patients and maternal serum matrilysin-2 values were measured.

RESULTS: In early-onset IUGR patients, the median of Matrilysin-2 was 12.3 (0.9-83.3) ng/mL, the mean was 19.5 ± 18.5 ng/mL; In late-onset IUGR

patients, Matrilysin-2 median was 10.2 (3.6-96.7) ng/mL, mean was 15.9 ± 18.0 ng/mL; The median of Matrilysin-2 in patients without IUGR was 10.3 (6.3-52.3) ng/mL, the mean was 16.1 ± 13.1 ng/mL, and the difference between the 3 groups was not significant ($p = 0.245$).

CONCLUSION: Due to the fact that the pathophysiology of IUGR has not yet been resolved and the parameters leading to diagnosis are inadequate, the study aimed to evaluate Matrilysin-2 levels and examine its relationship with IUGR and its types. In our study, no significant difference was found in terms of serum Matrilysin-2 levels in terms of IUGR and its types. The need for further studies on IUGR and its pathogenesis continues in the future.

KEYWORDS: Pregnancy, intrauterine growth restriction, matrilysin – 2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Intrauterin gelişme geriliği (IUGR), gebelikte sık karşılaşılan ve çeşitli perinatal problemlerle ilişkilendirilen bir komplikasyondur. IUGR, fetal gelişimin olması gerekenden daha yavaş gerçekleştiği bir durumdur. IUGR, etiyoloji ve tanı kriterleri açısından kompleks bir durum olup, tanı ve yönetim açısından birtakım zorlukları mevcuttur. Bu duruma neden olan sebepler arasında sıklıkla uteroplazental yetmezlik, maternal hipertansif hastalıklar, genetik sebepler ve maternal beslenmede yetersizlik bulunmaktadır. IUGR tanımı, belirlenen parametrelerin altında seyreden fetal ultrasonografik ölçümler ve çeşitli klinik kriterleri içerir.

IUGR sonucunda oluşabilecek komplikasyonlar arasında asfiksi, erken doğum tehdidi gibi perinatal durumların yanında hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus gibi erişkin döneme de etki eden hastalıklar bulunmaktadır.¹⁻³

Matrilysin-2, endometrium ve plasentadan sentezlenip salgılanmaktadır. Matrix metalloproteinaz-26 olarak da bilinen, gen bölgesi 11. kromozomda bulunan bir proteindir. Plasental trofoblastların adhezyon ve invazyonunda rol oynamaktadır.⁴ Substrat olarak fibronektin ve gelatini kullanmakta olup son zamanlarda Matrilysin-2 ekspresyonunun uterus spiral arterleri ve plasental trofoblastların remodelinginde de rol aldığına dair çalışmalar yayınlanmıştır.⁵

Bu bilgiler doğrultusunda intrauterin gelişme geriliği olgularında maternal serumda Matrilysin-2 düzeylerinin, intrauterin gelişme geriliği olmayan gebelere göre farklı olup olmadığının araştırılması, Matrilysin-2 proteininin intrauterin gelişme geriliğinin erken ya da geç başlangıçlı olmasına göre değerlendirilmesi ve klinik özellikleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

2.1.1. Normal Fetal Büyüme

Fetal büyüme, multifaktöriyel sebeplere bağlı olup, temelde fetüs genetiği tarafından belirlenmektedir. Maternal, plasental sebepler de bu noktada fetal büyümede önemli rol oynamaktadır. Özellikle gebeliğin erken haftalarında ve ikinci trimesterde olmak üzere belirli periyotlarda pik yapan bir ivmeye sahiptir. Biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), femur uzunluğu (FL), abdominal çevre (AC) 13 ve 16. haftalar arası ilk büyüme pikini, 27-31. haftalar arasında ise diğer büyüme pikleri gerçekleşmektedir. Tahmini fetal ağırlık (TFA) ise 35. haftada büyüme konusunda pik yapmaktadır. ⁶ Gebelik haftası son adet tarihi ve erken gebelik haftalarında ölçülen baş popo mesafesi (CRL) ile belirlenmektedir. TFA ise BPD, HC, AC ve FL ölçüleriyle ultrasonografik olarak hesaplanmaktadır ve fetal gelişimin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. ⁷ Fetal büyümede gerilik ya da hızlı artış durumlarında fetüs ve annede gelişebilecek komplikasyonlar açısından, fetal büyüme takibi önem arz etmektedir.

2.1.2. SGA Tanımı

Fetüsün gebelik haftasında beklenen büyüklükte olmaması durumunda gebelik haftasına göre küçük (SGA) fetüs olarak tanımlanmaktadır. BPD, HC, AC, FL ölçümleri sonucunda değerlendirilen fetüste, SGA tanısı alan fetüslerde bu hesaplamalar genelde 10 persentilden daha küçük sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. SGA tanılı bebekler, normal bebekler ve intrauterin gelişme geriliği olan bebekler olarak gruplandırılırlar. Normal bebeklerde fetal büyümede maternal nedenler, etnik köken gibi durumlar da etkili olmakta olup bu bebeklerdeki SGA durumunda perinatal mortalite ve morbidite açısından risk artışı bulunmamaktadır. Bundan ötürü, SGA ve IUGR durumlarını ayırt etmek açısından yapısal nedenlere göre belirlenmiş eğrilerin kullanımı önerilir. ⁸

2.1.3. SGA ve IUGR Etiyolojisi ve Tanımlaması

SGA etiyojisinde maternal, paternal etkenler, genetik nedenler ve çevresel faktörler yer almaktadır. Annenin yetersiz beslenmesi, bağ dokusu hastalıklarına sahip olması, renal hastalık ya da hipertansiyon tanısı almış olması, sigara ve alkol tüketimi SGA konusunda özellikle etkili olmaktadır. Plasental hastalıklar, perinatal enfeksiyonlar da SGA ile sonuçlanabilmektedir.⁹

Simetrik SGA, fetüsün vücudunda genel bir küçüklüğü ifade eder ve gebeliğin erken haftalarında oluşur. Bu duruma neden olabilen nedenler arasında konjenital veya genetik sebepler sayılabilmektedir. Bu durum, intrauterin gelişme geriliğinin erken dönem habercisi olabilmektedir.

Asimetrik SGA ise, genellikle gebeliğin ilerleyen haftalarında ortaya çıkan bir durum olup, fetüsün baş çevresi ve kranial yapılarının normal ölçümlerde olup, AC ve diğer vücut ölçümlerinde küçüklüğü ifade etmektedir. Bu durum genelde plasental yetmezlik nedeniyle karşımıza çıkmaktadır.^{10,11}

IUGR için tanım olarak altın standart bir tanı bulunmamaktadır. ACOG, TFA ve AC ölçümünün 10 persentilden düşük olması durumunda IUGR tanımının, doğum ağırlığı 10 persentilden düşük ise SGA tanımının kullanımını önermektedir. Bu tanımlamadaki zorluklar ise, büyüme eğrisi dışındaki iri bebekleri kapsamaması ve konstitüsyonel olarak küçük kalmış fetüsleri de içermesi nedeniyle eksik gruplandırmalara sebep olmasındır. RCOG ise, AC ve TFA ölçümlerinin 10 persentilden düşük olduğu fetüsü SGA, 3 persentilden düşük olanı ise ciddi SGA olarak tanımlamaktadır.

IUGR ile SGA ayrımı için çeşitli belirteçler tespit edilmiş olup, bunların kullanımıyla birlikte sadece biyometrik ölçümlerle yapılan değerlendirmelere göre, perinatal komplikasyonları öngörmede daha başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bunlar arasında doppler ölçümleri [umbilikal arter(UA), middle serebral arter (MCA) ve ductus venosus(DV)], sıkı ultrason takibi ve serum belirteçleri bulunmaktadır.

IUGR tanısı konulduktan sonra hastanın preeklampsi açısından takibi, erken hafta ultrason ölçümü ile teyitlenmesi, erken veya geç başlangıçlı IUGR tanımının yapılması ve gebelik takipleri ve doğum planlanması açısından değerlendirilmeler

yapılmalıdır. IUGR tanımlamasında en sık kullanılan tanımlama ise, Uluslararası Delphi konsensusu tarafından belirlenen tanımlamadır. ^{1,2,12} (Tablo 1)

Tablo 1: Delphi kriterlerine göre erken ve geç başlangıçlı gelişme geriliği tanısı

Erken başlangıçlı IUGR	Geç başlangıçlı IUGR
Gebelik haftası <32 hafta ve konjenital anomali yokluğu durumunda	Gebelik haftası \geq 32 hafta ve konjenital anomali yokluğu durumunda
AC veya EFW <3 persentil veya Umbilikal arterde diastolik akım kaybı olması veya 1.AC veya EFW <10 persentil altında olup 2.Uterin arter PI >95 persentil ve/veya 3.UA-PI >95 persentil olması	AC veya EFW <3 persentil veya Aşağıdaki kriterlerden en az 2si: 1. AC veya EFW <10 persentil 2. AC veya EFW geçiş yüzdeler dilimleri >2 çeyrek büyüme yüzdeler dilimlerinde 3. CPR <5 persentil ya da UA PI >95 persentil

2.1.4. Erken Başlangıçlı IUGR

Konjenital anomali olmayan durumda, fetüsün 32. gebelik haftasından önce etkilendiği ve genellikle plasental problemlerle ilişkilidir. Preeklampsi, perinatal mortalite ve morbidite riski fazladır. Doppler parametrelerinin etkilenmesi nedeni, doğum kararı daha erken haftalarda alınabilmektedir. ¹²⁻¹⁴

2.1.5. Geç Başlangıçlı IUGR

Konjenital anomali olmayan ve fetüsün 32. gebelik haftasından sonra etkilendiği durumdur. Doppler parametrelerinde anormallik daha nadir görülse de, bu durum hipoksinin henüz bu parametreleri etkileyecek düzeye gelmemesinden de kaynaklanabilir. Erken başlangıçlı gelişme geriliğine göre daha fazla gözlenmektedir. Obstetrik ve perinatal komplikasyonları daha az görülür, ama son trimester fetusun hipoksiye duyarlılığı daha az olduğu için komplikasyonlar açısından özellikle nörogelişimsel bozukluk riskinde anlamlı artış izlenebilmektedir. ^{12,13,15,16}

Sınıflamanın erken ve geç başlangıçlı IUGR olarak yapılmasının nedeni de, bu iki ayrı tipin sürecinin, şiddetinin, doppler parametrelerinin, eşlik eden hipertansif hastalıkların, plasental anomalilerin ve hastalığın yönetiminin farklı olmasına dayanmaktadır. ¹⁷ Erken başlangıçlı IUGR'ın nedenleri arasında genetik sebepler, kromozomal hastalıklar veya fetal büyümeyle ilgili temel problemler bulunabilir. Ayrıca, maternal vasküler hastalıklar veya plasental hastalıklar da bu duruma katkıda

bulunabilir. ¹⁸ Erken ve geç başlangıçlı IUGR arasındaki temel farklar Tablo: 2’de özetlenmiştir. ¹⁹

Tablo 2: Erken ve geç başlangıçlı gelişme geriliği arasındaki temel farklar

Erken başlangıçlı IUGR	Geç başlangıçlı IUGR
Yönetimi zor	Tanısı zor
Prevelansı % 1	Prevelansı % 3-5
Ciddi plasental yetmezlik: Anormal Umbilikal arter doppleri ve preeklampsiyle sıkı ilişki	Daha düşük düzeyde plasental yetmezlik: Normal Umbilikal arter doppleri ve preeklampsiyle birlikteliği daha az
Ciddi hipoksi: Kardiyovasküler adaptasyon	İlmlı hipoksi: Santral kardiyovasküler adaptasyon
Mortalite ve morbidite yüksek	Daha düşük mortalite

2.2. IUGR PATOFİZYOLOJİSİ VE DOPPLER BULGULARI

IUGR patofizyolojisinde birçok etken olsa da son ortak yolak uteroplental yetmezlik ve buna bağlı perfüzyon bozukluğu ile sıkı ilişki içerisinde. Bu durum spiral arterlerdeki anormal gelişim, plasental invazyondaki sorunlar ve infarktüs gibi durumlar sonucunda oluşan plasental yetmezliğe bağlı oluşur. ^{20,21}

Fetal hipoksi durumunda genellikle fetüsün ilk yanıtı vazodilatasyon ile beyin koruyucu etkiyi sağlamasıdır. Dopplerde MCA pulsatilite indeksinde (PI) azalma olması serebral direncin azaldığına işaret olup tanı konmasında oldukça yardımcı olmaktadır. Fetüste serebral direnç, kardiyak dirence göre daha az olmakla birlikte, kardiyak ve ductus venosustaki doppler bozulmaları henüz olmadan da fetal distress gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. ^{2,22} Plasental vasküler direnç artışı nedeniyle umbilikal arter diastolik akım kaybı veya ters akım izlenebilmektedir. Oksijenlenmenin az olması nedeniyle ilerleyen süreçlerde ductus venosusta akım kaybı ve ters A dalgası gibi durumlar da izlenebilir, ki bu durumda fetüsün ciddi hipoksi nedeniyle etkilendiği durumlar ortaya çıkmaktadır. ^{2,23} Tek bir parametre ile yapılan ölçümlerdeki yetersizlik nedeniyle, MCA PI ve Umbilikal arter PI oranlamasıyla bulunan serebroplasental oran (CPR) olumsuz fetal sonuçları değerlendirmede oldukça faydalıdır. ^{24,25}

2.3. MORTALİTE VE MORBİDİTE

IUGR tanısı alan fetüslerde intrauterin mortalite, asfiksi, nörolojik komplikasyonlar, preterm doğum, hipotermi, konvülziyon, respiratuar distress sendromu, nekrotizan enterokolit gibi durumlar artmış olarak izlenmektedir. Yetişkin dönemde oluşabilecek kalp hastalıkları, hipertansif hastalıklar ve diabetes mellitus gibi durumlara da zemin hazırladığı gözlenmiştir. ²⁶⁻³⁰

2.4. DOĞUM ZAMANLAMASI VE DOĞUM ŞEKLİ

Doğum zamanlaması, IUGR olgularında belirlenirken gebelik haftası, komorbid durumların varlığı, doppler parametreleri, biyofizik profili gibi birçok faktör değerlendirilmelidir. Amaç neonatal komplikasyonları en aza indirecek şekilde karar verilmesidir. 32. gebelik haftasından önce doğum zamanını planlamak oldukça zor bir durum olmakla birlikte, 26 ve 29. Gebelik haftaları arasında neonatal sağkalımın her gün % 1-2 arttığı düşünülmektedir. ³¹

Doğum zamanlaması açısından yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. GRIT, DIGITAT, TRUFFLE çalışmaları bunlara örnektir. GRIT çalışmasında net kriterler olmadığı için değerlendirme kolay olmamaktadır. DIGITAT çalışmasında ise, 38 hafta sonrasında doğumu gerçekleştiren fetüslerde daha olumlu sonuçlar olduğu gözlenmiştir. TRUFFLE çalışmasında ise, doğum planlamasının geç ductus venosus değişimleri gözlenene kadar geciktirilmesi ile nörogelişimsel sorunların azalacağı ama intrauterin fetal mortalitenin artacağı sonucuna ulaşılmıştır. ³²⁻³⁴ Bu bilgiler ışığında, IUGR doğum planlanmasının zamanı açısından ek çalışmaların gerektiği söylenebilir.

Doğum zamanlaması açısından ACOG, ductus venosusta ters A dalgası mevcut olan durumlarda 30 hafta ve üzeri olgularda doğum önerirken, daha erken haftalarda aileyle birlikte karar verilmesi gerektiğini önermektedir. Umbilikal arter dopplerinde ters akım mevcut olan olgularda 30-32. Hafta arası doğum önerilirken, diastolik akım kaybının mevcut olduğu olgularda 34. Haftada doğum planlanması önerilmektedir. Doppler ölçümlerin normal ama TFA ölçümünün 3 persentil ve altında olduğu olgularda da 37. Haftada doğum planlanması önerilmektedir. Eğer TFA ölçümü 3-10 persentil aralığında ise, eşlik eden başka bir sorun yoksa doğum

planlanması açısından 39. Hafta önerilmektedir. IUGR'a eşlik eden preeklampsi ya da oligohidroamnioz durumlarında ise doğum planlanması açısından 34-37 haftalar arası önerilmektedir.³⁵

Günümüzde erken başlangıçlı IUGR olgularında etkin bir tedavi yöntemi yoktur. Bu olgularda 3. Basamak merkezlere transfer geciktirilmemelidir. Preeklampsi açısından takibi, antenatal steroidlerin kullanımının doğru zamanlaması, nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisi önemli konumdadır.³⁶

IUGR tanılı gebelerin, sezaryen için ek bir durum yoksa normal doğum yapmaları önerilmektedir. Doğum kararı alındıktan sonra induksiyon amaçlı prostaglandinler kullanılabilir. BISHOP skoru uygun olan hastalarda ise oksitosin ile augmentasyon yapılabilir. Anormal NST bulguları, doppler değişiklikleri mevcut olan ya da sezaryen için başka endikasyon bulunan hasta gruplarında ise sezaryen planlanabilir.² İntrapartum takipte sürekli NST takibi yapılan hasta grubunda ise sezaryen ile doğum oranlarında artış gözlenmiştir.³⁷

2.5. MATRİLYSİN-2

Matrilysin-2, matrix metalloproteinaz (MMP) ailesinin bir üyesidir. Diğer adı Matrix metalloproteinaz – 26 olan bu protein, MMP ailesinin en küçük üyesidir ve plasenta ile endometriumdan sentezlenmektedir. MMP ailesi çinko bağımlı olup, hücrelerin büyümesinde, apoptozislerinde ve extrasellüler matrix (ECM) yıkımında rol oynamaktadır.³⁸⁻⁴¹ Matrilysin-2'nin gen bölgesi 11. kromozomdadır. Trofoblastların invazyonunda rol oynamaktadır.⁴ Gelatin, fibrinojen ve fibronektin gibi ECM moleküllerini parçaladığı daha önce yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir.⁴¹⁻⁴³ Matrilysin-2'nin uterus spiral arterleri ve plasental trofoblast invazyonu ve remodelinginde etkili olması, son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁵ İmplantasyon ve plasenta oluşumu ve invazyonu, endometriumun ve sınırsız trofoblastların proliferasyon ve diferansiyasyonlarını kapsayan, trofoblastların adhezyon ve invazyonu ile birlikte, uterus dokularının remodelingi, uterus spiral arterlerinin yeniden biçimlenmesi ve bunların sonucunda plasental villus anjiogenezine yol açan karmaşık fizyolojik süreçlere sahiptir. Bu süreçlerde rol oynayan Matrilysin-2 proteini, uteroplasental dolaşımında oldukça önemli bir

mekanizmanın içerisinde bulunmaktadır. Ayrıca matrilysin-2 insanda çeşitli hastalıklarda da tespit edilmiş olup, tümöral oluşumlarda da önemli rol oynamaktadır.^{44,45}

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma prospektif kontrollü bir çalışmadır. Çalışma 3 grup ve 96 olgu ile tamamlanmıştır. 1. Grup 24-32 hafta arası erken başlangıçlı intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı alan gebelerden oluşan 32 olgu, 2. Grup 32-37 hafta arası geç başlangıçlı intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı alan gebelerden oluşan 32 olgu, 3. Grup intrauterin gelişme kısıtlılığı gözlenmeyen gebelerden oluşan 32 olgudan oluşmaktadır. Matrilysin-2 proteini, trofoblast invazyonunda önemli rol oynamaktadır. Çalışmada intrauterin gelişme geriliği olgularında maternal serumda Matrilysin-2 düzeylerinin, intrauterin gelişme geriliği olmayan gebelere göre farklı olup olmadığının araştırılması, Matrilysin-2 proteininin intrauterin gelişme geriliğinin erken ya da geç başlangıçlı olmasına göre değerlendirilmesi ve klinik özellikleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu (22/11/2023 tarihli KAEK/22.11.2023.618 nolu kararı ile) onayından sonra başlanmıştır. Çalışma 1 Ocak 2024 – 1 Nisan 2024 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde IUGR tanısı almış olgularda yapılmıştır. Kontrol grubunda ise sağlıklı gebe takibi yapılan kadınlar bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir;

- Yapılacak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onamları alınarak çalışmayı kabul etmiş olmak
- 24-32 hafta arası erken başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği olan gebeler,
- 32-37 hafta arası geç başlangıçlı intrauterin gelişme geriliği olan gebeler,
- 24-37 hafta arası intrauterin gelişme geriliği olmayan kontrol grubunda olan gebeler

Dışlanma kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak,
- Çoğul gebelikler,

- 18 yaş altında olmak,
- 40 yaş üstünde olmak,
- TORCH enfeksiyonu geçirmiş olmak,
- Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonu mevcut olan gebeler

Araştırmadan çekilme kriterleri:

- Çalışmanın herhangi bir zamanında çalışmadan çekilmek isteyen hastalar

Çalışmada bulunan hastalara hiçbir tıbbi girişimde bulunulmamış olup herhangi bir ek risk bulunmamaktadır. Hastalara bilgi verilerek sözlü ve yazılı şekilde çalışmaya dahil olmak için onam alınmış olup etik kurul dosyasında bulunan onam imzalatılmıştır. Çalışmaya alınan her hasta için yaş, gravida, parite durumu, umbilikal arter PI, AC ve TFA persentili, doğum haftası değerlendirmeye alınmıştır. Tüm olgulardan çalışma için, rutin kan takipleri amaçlı kan alınırken 10 ml venöz kan alınmıştır. IUGR tanısı almış olan ve IUGR tanısı olmayan gebeliğin 24-37 haftaları arasında kan numunesi alınmıştır. Olgulara ait kan tüpleri 3.000 RPM de 10 dakika santrifüj edildikten sonra hastanemiz biyokimya laboratuvarında -80 santigrat derecede saklanmıştır.

Örnekleme büyüklüğü hesaplanması

Çalışma öncesi gereken örnekleme sayısı ve güç analizi G* Power3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Çalışma 3 grup olarak planlanmaktadır. 1. Grup 24-32 hafta arası erken başlangıçlı intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı alan gebeler, 2. Grup 32-37 hafta arası geç başlangıçlı intrauterin gelişme kısıtlılığı tanısı alan gebeler, 3. Grup intrauterin gelişme kısıtlılığı gözlenmeyen gebelerden oluşmaktadır. Gruplar arası bağımsız üç grubun değerlerinin karşılaştırılması G*Power programı ile Alfa 0.05 ve effect size 0.35 kabul edilerek en az % 80 çalışma gücüne ulaşmak için her grupta en az 28 hasta olmak üzere toplamda en az 84 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Olası data kayıpları da göz önünde bulundurulduğunda çalışmanın grup başına 32 (otuz iki) hasta ile yapılarak, toplamda 96 (doksan altı) hasta ile yapılmasına karar verildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistik analizler R yazılımı (versiyon 4.2.0) ile yapıldı (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online: <http://www.r-project.org/>). Genel istatistik analizlerde gsummary v1.6.0 ve rstatix v0.7.0 paketlerinden yararlanıldı.^{46,47} Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile incelendi. Sürekli değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterildi. Sürekli verilerin analizi veriler normal dağılmadığından Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Kategorik veriler gözlem sayıları yeterli olduğunda Pearson Ki-kare testi ile değerlendirildi. 2'den çok grup kıyaslarında post-hoc ikili kıyaslamalarda p-değeri hesaplanırken Holm-Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Sürekli verilerin aralarındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Yapılan tüm analizler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 3: Tüm Hastaların Demografik ve Obstetrik Özelliklerinin Dağılımı

Özellikler	N = 96
Anne yaşı	
Ortanca (min-max)	27.5 (18.0-44.0)
Ortalama \pm ss	28.4 \pm 6.0
Gebelik haftası	
Ortanca (min-max)	37.0 (26.9-41.0)
Ortalama \pm ss	37.1 \pm 2.5
Gravida	
Ortanca (min-max)	2.0 (1.0-7.0)
Ortalama \pm ss	2.2 \pm 1.4
Parite	
Ortanca (min-max)	1.0 (0.0-6.0)
Ortalama \pm ss	0.9 \pm 1.2
Toplam NSD sayısı	
Ortanca (min-max)	0.0 (0.0-6.0)
Ortalama \pm ss	0.6 \pm 1.0
Toplam C/S sayısı	
Ortanca (min-max)	0.0 (0.0-4.0)
Ortalama \pm ss	0.4 \pm 0.8
Doğum şekli, n (%)	
CS	60 (62)
NSD	36 (38)
VKİ, kg/m²	
Ortanca (min-max)	27.5 (18.0-45.0)
Ortalama \pm ss	27.9 \pm 4.9
Annede sigara içiciliği, n (%)	
Yok	81 (84)
Var	15 (16)

Çalışmaya 96 hasta dahil edildi. Tüm hastalar birlikte incelendiğinde anne yaşı ortancası 27.5 (18.0-44.0), ortalaması 28.4 \pm 6.0 idi. Gebelik haftası ortancası 37.0 (26.9-41.0) hafta, ortalaması 37.1 \pm 2.5 haftaydı. Gravida ortancası 2.0 (1.0-7.0), ortalaması 2.2 \pm 1.4 idi. Parite ortancası 1.0 (0.0-6.0), ortalaması 0.9 \pm 1.2 idi. Toplam NSD sayısı ortancası 0.0 (0.0-6.0), ortalaması 0.6 \pm 1.0 idi. Toplam C/S

sayısı ortancası 0.0 (0.0-4.0), ortalaması 0.4 ± 0.8 idi. 60 (%62) hastanın doğum şekli C/S iken, 36 (%38) hastanın NSD idi. VKİ ortancası 27.5 (18.0-45.0) kg/m^2 , ortalaması 27.9 ± 4.9 kg/m^2 idi. 81 (%84) hastada annede sigara içiciliği yok iken 15 (%16) hastada annede sigara içiciliği vardı (Tablo 3).

Tablo 4: Hasta Gruplarının Demografik ve Obstetrik Özelliklerinin Kıyaslanması

Özellikler	Hasta grupları			p-değeri	İkili kıyaslar		
	I, N = 32 ¹	II, N = 32 ¹	III, N = 32 ¹		I : II	I : III	II : III
Anne yaşı				0.078 ²	0.121	0.141	0.788
Ortanca	29.5	27.0	27.0				
(min-max)	(22.0-40.0)	(18.0-44.0)	(19.0-41.0)				
Ortalama \pm ss	30.4 ± 5.7	27.1 ± 6.0	27.7 ± 5.8				
Gebelik haftası				<0.001 ²	0.001	<0.001	<0.001
Ortanca	37.0	37.1	39.0				
(min-max)	(26.9-37.3)	(32.7-39.9)	(33.6-41.0)				
Ortalama \pm ss	35.4 ± 2.7	37.2 ± 1.7	38.7 ± 1.8				
Gravida				0.293 ²	0.350	0.645	0.642
Ortanca (min-max)	2.0 (1.0-6.0)	1.0 (1.0-6.0)	2.0 (1.0-7.0)				
Ortalama \pm ss	2.4 ± 1.3	2.0 ± 1.3	2.4 ± 1.7				
Parite				0.364 ²	0.960	0.960	0.472
Ortanca (min-max)	1.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-6.0)				
Ortalama \pm ss	0.8 ± 0.9	0.7 ± 1.0	1.2 ± 1.5				
Toplam NSD sayısı				0.624 ²	>0.999	>0.999	>0.999
Ortanca (min-max)	0.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-6.0)				
Ortalama \pm ss	0.3 ± 0.6	0.6 ± 0.9	0.8 ± 1.4				
Toplam C/S sayısı				0.064 ²	0.088	0.939	0.088
Ortanca (min-max)	0.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-4.0)				
Ortalama \pm ss	0.5 ± 0.8	0.2 ± 0.6	0.5 ± 0.9				
Doğum şekli, n (%)				0.024 ³	0.062	0.026	0.616
CS	26 (81)	18 (56)	16 (50)				
NSD	6 (19)	14 (44)	16 (50)				
VKİ, kg/m^2				0.110 ²	0.167	0.925	0.177
Ortanca	28.5	27.0	28.0				
(min-max)	(18.0-45.0)	(19.0-36.0)	(21.0-41.0)				
Ortalama \pm ss	28.8 ± 5.6	26.4 ± 3.7	28.7 ± 5.0				
Annede sigara içiciliği, n (%)				0.387 ³	0.900	0.504	0.900
Yok	25 (78)	27 (84)	29 (91)				
Var	7 (22)	5 (16)	3 (9.4)				

¹I = Erken başlangıçlı IUGR, II = Geç başlangıçlı IUGR, III = IUGR olmayan

²Kruskal-Wallis testi

³Pearson Ki-kare testi

Erken başlangıçlı IUGR hastalarında anne yaşı ortancası 29.5 (22.0-40.0), ortalaması 30.4 ± 5.7 ; geç başlangıçlı IUGR hastalarında anne yaşı ortancası 27.0 (18.0-44.0), ortalaması 27.1 ± 6.0 ; IUGR olmayan hastalarda anne yaşı ortancası

27.0 (19.0-41.0), ortalaması 27.7 ± 5.8 idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.078$). Erken başlangıçlı IUGR hastalarında gebelik haftası ortancası 37.0 (26.9-37.3) hafta, ortalaması 35.4 ± 2.7 hafta; geç başlangıçlı IUGR hastalarında gebelik haftası ortancası 37.1 (32.7-39.9) hafta, ortalaması 37.2 ± 1.7 hafta; IUGR olmayan hastalarda gebelik haftası ortancası 39.0 (33.6-41.0) hafta, ortalaması 38.7 ± 1.8 haftaydı ve 3 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$). Post-hoc ikili kıyaslamalarda hem erken ile geç başlangıçlı IUGR hastaları, hem erken başlangıçlı IUGR ile IUGR olmayan hastalar, hem de geç başlangıçlı IUGR ile IUGR olmayan hastalar arasında gebelik haftası açısından anlamlı farklılık görüldü ($p<0.001$). Erken başlangıçlı IUGR hastalarında gravida ortancası 2.0 (1.0-6.0), ortalaması 2.4 ± 1.3 ; geç başlangıçlı IUGR hastalarında gravida ortancası 1.0 (1.0-6.0), ortalaması 2.0 ± 1.3 ; IUGR olmayan hastalarda gravida ortancası 2.0 (1.0-7.0) ortalaması 2.4 ± 1.7 idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.293$). Erken başlangıçlı IUGR hastalarında parite ortancası 1.0 (0.0-3.0), ortalaması 0.8 ± 0.9 ; geç başlangıçlı IUGR hastalarında parite ortancası 0.0 (0.0-3.0) ortalaması 0.7 ± 1.0 ; IUGR olmayan hastalarda parite ortancası 1.0 (0.0-6.0), ortalaması 1.2 ± 1.5 idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.364$). Erken başlangıçlı IUGR hastalarında toplam NSD sayısı ortancası 0.0 (0.0-2.0), ortalaması 0.3 ± 0.6 ; geç başlangıçlı IUGR hastalarında toplam NSD sayısı ortancası 0.0 (0.0-3.0), ortalaması 0.6 ± 0.9 ; IUGR olmayan hastalarda toplam NSD sayısı ortancası 0.0 (0.0-6.0), ortalaması 0.8 ± 1.4 idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.624$). Erken başlangıçlı IUGR hastalarında toplam C/S sayısı ortancası 0.0 (0.0-3.0), ortalaması 0.5 ± 0.8 ; geç başlangıçlı IUGR hastalarında toplam C/S sayısı ortancası 0.0 (0.0-3.0), ortalaması 0.2 ± 0.6 ; IUGR olmayan hastalarda toplam C/S sayısı ortancası 0.0 (0.0-4.0), ortalaması 0.5 ± 0.9 idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.064$). Erken başlangıçlı IUGR 26 (%81) hastanın doğum şekli C/S, 6 (%19) hastanın NSD; geç başlangıçlı IUGR 18 (%56) hastanın doğum şekli C/S, 14 (%44) hastanın NSD; IUGR olmayan 16 (%50) hastanın doğum şekli C/S, 16 (%50) hastanın NSD idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.024$). Post-hoc ikili kıyaslamalar yapıldığında yalnızca erken başlangıçlı IUGR ile IUGR olmayan hastalar arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.026$). Erken başlangıçlı IUGR hastalarında VKİ ortancası 28.5 (18.0-45.0) kg/m^2 , ortalaması 28.8 ± 5.6 kg/m^2 ; geç başlangıçlı IUGR hastalarında VKİ ortancası

27.0 (19.0-36.0) kg/m², ortalaması 26.4 ± 3.7 kg/m²; IUGR olmayan hastalarda VKİ ortancası 28.0 (21.0-41.0) kg/m², ortalaması 28.7 ± 5.0 kg/m² idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.110). Erken başlangıçlı IUGR 25 (%78) hastanın sigara içiciliği yokken, 7 (%22) hastanın var; geç başlangıçlı IUGR 27 (%84) hastanın sigara içiciliği yokken, 5 (%16) hastanın var; IUGR olmayan 29 (%91) hastanın sigara içiciliği yokken, 3 (%9.4) hastanın vardı ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.387).(Tablo 4)

Tablo 5: Erken ve Geç Başlangıçlı IUGR Hastalarının AC persantil, EFW persantil ve UA-Pİ Değerlerinin Kıyaslanması

Özellikler	Hasta grupları		p-değeri
	Erken başlangıçlı IUGR, N = 32	Geç başlangıçlı IUGR, N = 32	
AC persantil			0.233 ¹
Ortanca (min-max)	1.0 (0.0-9.0)	3.0 (0.0-8.0)	
Ortalama ± ss	2.2 ± 2.7	2.9 ± 2.7	
EFW persantil			0.052 ¹
Ortanca (min-max)	1.0 (0.0-9.0)	4.5 (0.0-9.0)	
Ortalama ± ss	2.5 ± 2.7	4.0 ± 3.1	
UA-Pİ, n (%)			<0.001 ²
Diyastol-sonu akım kaybı var	13 (41)	0 (0)	
Diyastol-sonu akım kaybı yok	19 (59)	32 (100)	

¹Mann-Whitney U testi

²Pearson Ki-kare testi

Erken başlangıçlı IUGR hastalarının AC persantil ortancası 1.0 (0.0-9.0), ortalaması 2.2 ± 2.7; geç başlangıçlı IUGR hastaların AC persantil ortancası 3.0 (0.0-8.0), ortalaması 2.9 ± 2.7 idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.233). Erken başlangıçlı IUGR hastalarının EFW persantil ortancası 1.0 (0.0-9.0), ortalaması 2.5 ± 2.7; geç başlangıçlı IUGR hastaların EFW persantil ortancası 4.5 (0.0-9.0), ortalaması 4.0 ± 3.1 idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.052). Erken başlangıçlı IUGR 13 (%41) hastada diyastol-sonu akım kaybı varken, 19 (%59) hastada diyastol-sonu akım kaybı yok; geç başlangıçlı IUGR 0 (%0) hastada diyastol-sonu akım kaybı varken, 32 (%100) hastada diyastol-sonu akım kaybı yoktu ve 2 grup arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001). (Tablo 5)

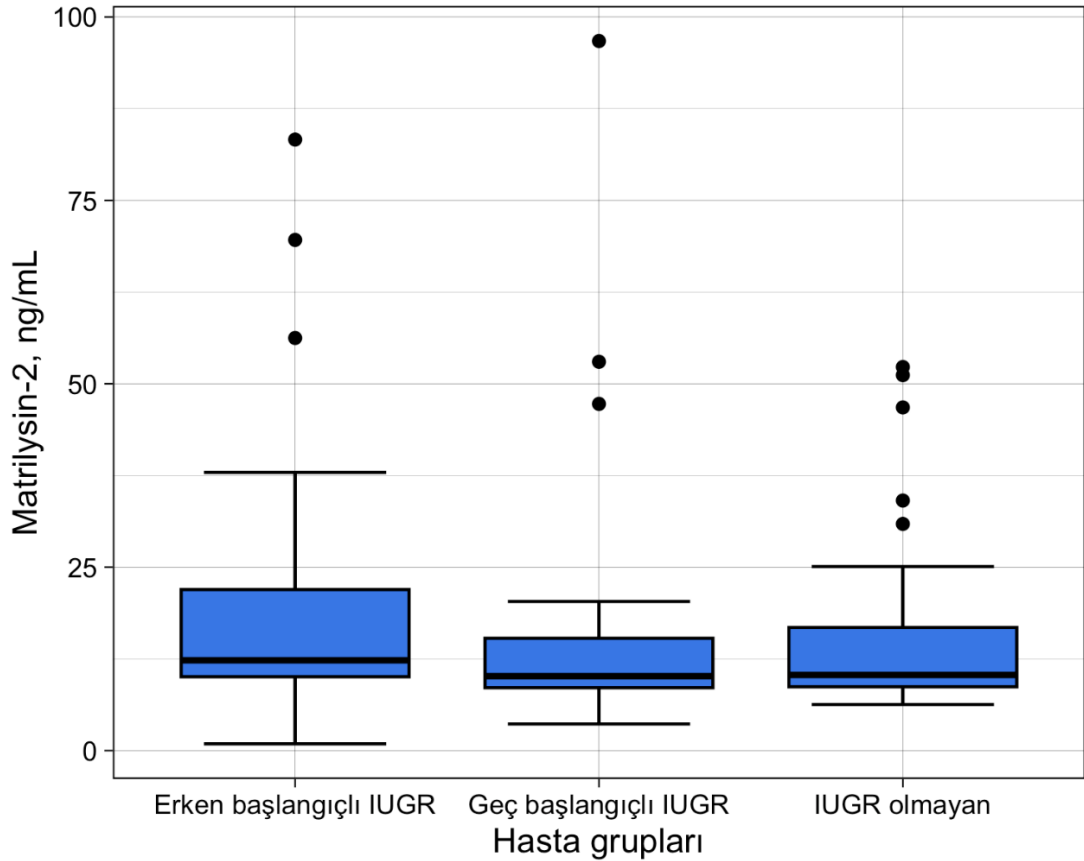
Tablo 6: Hasta Gruplarının Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Hasta grupları			p-değeri	İkili kıyaslar		
	I, N = 32 ¹	II, N = 32 ¹	III, N = 32 ¹		I : II	I : III	II : III
Matrilysin-2, ng/mL				0.245 ²	0.317	0.443	0.825
Ortanca (min-max)	12.3 (0.9-83.3)	10.2 (3.6-96.7)	10.3 (6.3-52.3)				
Ortalama ± ss	19.5 ± 18.5	15.9 ± 18.0	16.1 ± 13.1				

¹I = Erken başlangıçlı IUGR, II = Geç başlangıçlı IUGR, III = IUGR olmayan

²Kruskal-Wallis testi

Erken başlangıçlı IUGR hastalarında Matrilysin-2 ortancası 12.3 (0.9-83.3) ng/mL, ortalaması 19.5 ± 18.5 ng/mL; geç başlangıçlı IUGR hastalarında Matrilysin-2 ortancası 10.2 (3.6-96.7) ng/mL, ortalaması 15.9 ± 18.0 ng/mL; IUGR olmayan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.3 (6.3-52.3) ng/mL, ortalaması 16.1 ± 13.1 ng/mL idi ve 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.245). (Tablo 6) (Şekil 1)

**Şekil 1:** Hasta Gruplarının Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Tablo 7: Erken Başlangıçlı IUGR, Geç Başlangıçlı IUGR ve IUGR Olmayan Hastalarda Matrilysin-2 Değerinin Demografik ve Obstetrik Parametrelerle İlişkisi

Parametreler	Erken başlangıçlı IUGR	Geç başlangıçlı IUGR	IUGR olmayan
Anne yaşı	r=-0.17 p=0.347	r=-0.2 p=0.282	r=-0.001 p=0.997
Doğum haftası	r=-0.013 p=0.944	r=0.034 p=0.853	r=0.22 p=0.221
Gravide	r=-0.11 p=0.539	r=-0.3 p=0.099	r=-0.054 p=0.77
Parite	r=-0.16 p=0.377	r=-0.34 p=0.058	r=-0.052 p=0.777
Toplam NSD sayısı	r=0.08 p=0.662	r=-0.13 p=0.474	r=0.02 p=0.912
Toplam C/S sayısı	r=-0.19 p=0.285	r=-0.36 p=0.042	r=-0.098 p=0.594
VKİ	r=-0.045 p=0.806	r=0.059 p=0.747	r=0.15 p=0.42

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Erken başlangıçlı IUGR, geç başlangıçlı IUGR ve IUGR olmayan hastaların Matrilysin-2 düzeyi ile demografik ve obstetrik özelliklerinin ilişkisi Tablo 7’de incelenmiştir. Erken başlangıçlı IUGR ve IUGR olmayan hastalarda Matrilysin-2 düzeyi ile herhangi bir parametre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Geç başlangıçlı IUGR hastalarında ise yalnızca toplam C/S sayısı ile Matrilysin-2 düzeyi arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki ($r=-0.36$, $p=0.042$) tespit edildi.

Tablo 8: Erken başlangıçlı IUGR hastalarında Doğum Şekline Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Doğum şekli		p-değeri
	CS, N = 26	NSD, N = 6	
Matrilysin-2, ng/mL			0.087 ¹
Ortanca (min-max)	11.4 (0.9-83.3)	22.7 (6.7-69.6)	
Ortalama ± ss	17.3 ± 17.2	29.2 ± 22.3	

¹Mann-Whitney U testi

Erken başlangıçlı IUGR hastalarında doğum şekli C/S olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 11.4 (0.9-83.3) ng/mL, ortalaması 17.3 ± 17.2 ng/mL; NSD

olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 22.7 (6.7-69.6) ng/mL, ortalaması 29.2 ± 22.3 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.087$). (Tablo 8)

Tablo 9: Geç başlangıçlı IUGR hastalarında Doğum Şekline Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Doğum şekli		p-değeri
	CS, N = 18	NSD, N = 14	
Matrilysin-2, ng/mL			0.676 ¹
Ortanca (min-max)	10.2 (6.5-96.7)	10.2 (3.6-47.3)	
Ortalama \pm ss	17.5 \pm 22.4	13.9 \pm 10.5	

¹Mann-Whitney U testi

Geç başlangıçlı IUGR hastalarında doğum şekli C/S olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.2 (6.5-96.7) ng/mL, ortalaması 17.5 ± 22.4 ng/mL; NSD olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.2 (3.6-47.3) ng/mL, ortalaması 13.9 ± 10.5 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.676$). (Tablo 9)

Tablo 10: IUGR Olmayan Hastalarda Doğum Şekline Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Doğum şekli		p-değeri
	CS, N = 16	NSD, N = 16	
Matrilysin-2, ng/mL			0.642 ¹
Ortanca (min-max)	10.3 (6.8-51.2)	10.5 (6.3-52.3)	
Ortalama \pm ss	13.9 \pm 11.5	18.3 \pm 14.5	

¹Wilcoxon rank sum exact test

IUGR olmayan hastalarda doğum şekli C/S olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.3 (6.8-51.2) ng/mL, ortalaması 13.9 ± 11.5 ng/mL; NSD olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.5 (6.3-52.3) ng/mL, ortalaması 18.3 ± 14.5 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.642$). (Tablo 10)

Tablo 11: Erken başlangıçlı IUGR hastalarında Sigara İçiciliğine Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Sigara içiciliği		p-değeri
	Yok, N = 25	Var, N = 7	
Matrilysin-2, ng/mL			0.399 ¹
Ortanca (min-max)	11.5 (0.9-83.3)	16.8 (8.7-35.5)	
Ortalama ± ss	19.8 ± 20.5	18.4 ± 9.1	

¹Mann-Whitney U testi

Erken başlangıçlı IUGR hastalarında sigara içiciliği olmayan hastaların Matrilysin-2 ortancası 11.5 (0.9-83.3) ng/mL, ortalaması 19.8 ± 20.5 ng/mL; sigara içiciliği olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 16.8 (8.7-35.5) ng/mL, ortalaması 18.4 ± 9.1 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.399). (Tablo 11)

Tablo 12: Geç başlangıçlı IUGR hastalarında Sigara İçiciliğine Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Sigara içiciliği		p-değeri
	Yok, N = 27	Var, N = 5	
Matrilysin-2, ng/mL			0.194 ¹
Ortanca (min-max)	10.1 (3.6-53.0)	12.1 (8.5-96.7)	
Ortalama ± ss	13.4 ± 11.1	29.6 ± 37.8	

¹Mann-Whitney U testi

Geç başlangıçlı IUGR hastalarında sigara içiciliği olmayan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.1 (3.6-53.0) ng/mL, ortalaması 13.4 ± 11.1 ng/mL; sigara içiciliği olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 12.1 (8.5-96.7) ng/mL, ortalaması 29.6 ± 37.8 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.194). (Tablo 12)

Tablo 13: IUGR Olmayan Hastalarda Sigara İçiciliğine Göre Matrilysin-2 Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	Sigara içiciliği		p-değeri
	Yok, N = 29	Var, N = 3	
Matrilysin-2, ng/mL			0.669 ¹
Ortanca (min-max)	10.3 (6.3-52.3)	12.0 (8.1-34.1)	
Ortalama ± ss	15.9 ± 13.2	18.0 ± 14.0	

¹Wilcoxon rank sum exact test

IUGR olmayan hastalarda sigara içiciliği olmayan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.3 (6.3-52.3) ng/mL, ortalaması 15.9 ± 13.2 ng/mL; sigara içiciliği olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 12.0 (8.1-34.1) ng/mL, ortalaması 18.0 ± 14.0 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.669). (Tablo 13)

Tablo 14: Erken Başlangıçlı IUGR ve Geç Başlangıçlı IUGR Hastalarda Matrilysin-2 Değerinin AC ve EFW Persantil Değerleriyle İlişkisi

Parametreler	Erken başlangıçlı IUGR	Geç başlangıçlı IUGR
AC persantil	r=-0.12 p=0.503	r=-0.22 p=0.235
EFW persantil	r=0.016 p=0.93	r=-0.19 p=0.31

Spearman Korelasyon (<0.25 çok zayıf ilişki; 0.26-0.49 zayıf ilişki; 0.50-0.69 orta ilişki; 0.70-0.89 yüksek ilişki; 0.90-1.0 çok yüksek ilişki)

Erken başlangıçlı IUGR ve geç başlangıçlı IUGR hastalarının Matrilysin-2 düzeyi ile AC ve EFW persantil değerlerinin ilişkisi Tablo 14'te incelenmiştir. Her iki parametre için de erken ve geç başlangıçlı IUGR hastalarında Matrilysin-2 düzeyi ile herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 15: Hasta Gruplarının Matrilysin Düzeylerinin Kıyaslanması

Özellikler	UA-PI		p-değeri
	Diyastol-sonu akım kaybı var, N = 13	Diyastol-sonu akım kaybı yok, N = 51	
Matrilysin-2, ng/mL			0.309 ¹
Ortanca (min-max)	12.8 (0.9-56.2)	10.5 (3.6-96.7)	
Ortalama ± ss	17.6 ± 14.5	17.8 ± 19.1	

¹Mann-Whitney U testi

Tüm IUGR hastalarında umbilikal arter PI sonucuna göre diyastol-sonu akım kaybı var olan hastaların Matrilysin-2 ortancası 12.8 (0.9-56.2) ng/mL, ortalaması 17.6 ± 14.5 ng/mL; diyastol-sonu akım kaybı olmayan hastaların Matrilysin-2 ortancası 10.5 (3.6-96.7) ng/mL, ortalaması 17.8 ± 19.1 ng/mL idi ve 2 grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0.309). (Tablo 15)

5. TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği, bilim camiasında patofizyolojisi henüz tam çözülememiş olup etiyolojik olarak birçok çevresel faktörden etkilenen multisistemik bir hastalıktır. IUGR'ın fetal mortalite ve morbidite ihtimalini artırdığı için tanınması önem arz etmektedir. IUGR fetal, maternal, plasental ya da çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar her ne kadar farklı olsa da genellikle son yolak uteroplakental yetmezliğe bağlı oluşmaktadır.

Matrilysin-2, matrix metalloproteinaz (MMP) ailesinin bir üyesidir. Diğer adı Matrix metalloproteinaz – 26 olan bu protein, MMP ailesinin en küçük üyesidir ve plasenta ile endometriumdan sentezlenmektedir. MMP ailesi çinko bağımlı olup, hücrelerin büyümesinde, apoptozislerinde ve extrasellüler matrix yıkımında rol oynamaktadır.³⁸⁻⁴¹ Trofoblastların invazyonunda rol oynamaktadır. Uterus spiral arteriollerinin remodelingi ve trofoblastların invazyon ve implantasyonda rol oynaması nedeniyle uteroplakental dolaşımında önemli rol oynamaktadır.

Qiu ve ark., yapmış oldukları çalışmada matrilysin-2 proteininin endometrium ve plasental trofoblastlardan salındığını göstermişlerdir.⁵ Buradan yola çıkarak matrilysin-2 proteininin plasental implantasyon ve invazyon açısından önemli bir noktada yer aldığı gözlenmektedir.

Şahin ve ark., yapmış oldukları çalışmada MMP-2 serum değerinin IUGR tanılı hastalarda, diğer gebelere göre daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.⁴⁸

Merchant ve ark., IUGR hastalarının plasental villus eksplantlarının yüksek oksijenize halde MMP-2, MMP-9 değerlerinin normal gebelere göre daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir.⁴⁹

Lin ve ark., ratlarda yapılan bir çalışmada gebeliğin hipertansif hastalıkları gibi uteroplakental yetmezliğe bağlı oluşan durumlarda MMP değerlerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Uteroplakental yetmezlik ve kan akımında azalmanın buna bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.⁵⁰

Literatürde yer alan çalışmalar göz önüne alındığında, uteroplasental yetmezlik ile ilişkili durumlarında Matrix metalloproteinaz ailesi ile ilgili anlamlı farklar mevcuttur.

Çalışmamız literatürde izole IUGR olguları ve onların tiplerine göre maternal serumda matrilysin-2 değerlendirilmesi üzerine yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Yaptığımız çalışmada IUGR olan gebeler ve sağlıklı gebeler arasında Matrilysin-2 düzeyinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Erken ve geç başlangıçlı IUGR olguları arasında da serum matrilysin-2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda değerlendirilen yaş, BMI, parite sayıları ve doğum şekilleri literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmanın olası zayıf kabul edilebilecek tarafı, Matrilysin-2 düzeyinin sadece maternal serum düzeyinde değerlendirilmesi olarak gösterilebilir. Maliyet ve örneklere ulaşmada kolaylık açısından bu yöntem tercih edilmiştir. Ancak buna karşın, literatürde IUGR ve Matrilysin-2 düzeyi açısından bu şekilde gruplara ayrılmış prospektif kontrollü bir çalışma olmaması nedeniyle, çalışmanın bu yönü gücünü artırmaktadır. IUGR olgularında plasental düzeyde immünohistokimyasal olarak Matrilysin-2 düzeylerinin araştırılması veya Matrilysin-2 gen ekspresyonu düzeyinde yapılacak olan çalışmalar ile literatüre katkı sağlanabilir.

6. SONUÇ

Literatürde IUGR ile ilişkili olabilecek birçok biyomolekül araştırılmasına rağmen henüz net bir sonuca varılamamıştır. IUGR patofizyolojisinin henüz çözümlenememiş olması ve tanıya götüren parametrelerdeki yetersizlik nedeniyle, çalışmada Matrilysin-2 düzeylerinin değerlendirilmesi ve IUGR ve tipleriyle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Matrilysin-2 düzeyinin yanında değerlendirilen demografik veriler ışığında, literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır. Çalışmamızda IUGR ve tipleri açısından serum Matrilysin-2 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gelecekte de IUGR ve patogenezi konusunda çalışma yapılması gerekliliği devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2).
2. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Vol. 56, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2020.
3. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. Vol. 46, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2006.
4. Cohen M, Meisser A, Bischof P. Metalloproteinases and human placental invasiveness. *Placenta.* 2006;27(8):783-793. doi:10.1016/j.placenta.2005.08.006
5. Qiu W, Bai SX, Zhao MR, et al. Spatio-temporal expression of matrix metalloproteinase-26 in human placental trophoblasts and fetal red cells during normal placentation. *Biol Reprod.* 2005;72(4):954-959. doi:10.1095/biolreprod.104.036772
6. Grantz KL, Kim S, Grobman WA, Newman R, Owen J, Skupski D, et al. Fetal growth velocity: the NICHD fetal growth studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018 Sep;219(3):285.e1-285.e36.
7. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1985 Feb;151(3):333–7.
8. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967 Aug;71(2):159–63.
9. Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2012 Dec 15;2012(1):12.
- 10.1. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Propos.
11. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics & Gynecology.* 2002 Mar;99(3):490–6.
12. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3).
13. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an Optimal Gestational Age Cut-Off for the Definition of Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2014;36(2):99–105.
14. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* 2004;9(5):357-69.
15. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational age fetuses. *Obstetrics and gynecology.* 2011;117(3):618-26.
16. Eixarch E, Meler E, Iraola A, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:894.

17. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014 Jan;43(1):34–40.
18. Baschat AA. Fetal growth restriction – from observation to intervention. *J Perinat Med*. 2010 Jan 1;38(3).
19. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2):S869–79.
20. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, et al. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011 Jan 1;39(6).
21. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green C, Sibbons P. Maternal medicine: Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG*. 2006 May 27;113(5):580–9.
22. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;211(3):288.e1 - 5.
23. Ferrazzi E, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 823–829.
24. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler Ratio and Adverse Perinatal Outcomes in Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2005 Sep;24(9):1223–8.
25. GRAMELLINI D, FOLLI MC, RABONI S, VADORA E, Merialdi A. Cerebral-Umbilical Doppler Ratio As a Predictor of Adverse Perinatal Outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 1992 Mar;79(3):416–20.
26. Chauhan SP, Rice MM, Grobman WA, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Neonatal Morbidity of Small- and Large-for-Gestational-Age Neonates Born at Term in Uncomplicated Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Sep;130(3):511–9.
27. Delorme P, Kayem G, Lorthé E, Sentilhes L, Zeitlin J, Subtil D, et al. Neurodevelopment at 2 years and umbilical artery Doppler in cases of very preterm birth after prenatal hypertensive disorder or suspected fetal growth restriction: <sc>EPIPAGE</sc> - 2 prospective population- based cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020 Oct;56(4):557– 65.
28. Pels A, Beune IM, van Wassenaer- Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early- onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020 Feb 10;99(2):153–66.
29. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006 Apr;194(4):1042–9.
30. Getahun D, Ananth C v., Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Jun;196(6):499–507.
31. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):253-61.

32. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *Bjog*. 2003;110(1):27-32.
33. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *Bmj*. 2010;341:c7087.
34. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9983):2162-72.
35. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol*. 2021;138(1):e35-e9.
36. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2):S818–28.
37. Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol*. 2012;120(3):560-4.
38. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*. 1999;274(31):21491-21494. doi:10.1074/jbc.274.31.21491
39. Werb Z. ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology. *Cell*. 1997;91(4):439-442. doi:10.1016/s0092-8674(00)80429-8
40. de Coignac AB, Elson G, Delneste Y, et al. Cloning of MMP-26. A novel matrilysin-like proteinase. *Eur J Biochem*. 2000;267(11):3323-3329. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01363.x
41. Park HI, Ni J, Gerkema FE, Liu D, Belozerov VE, Sang QX. Identification and characterization of human endometase (Matrix metalloproteinase-26) from endometrial tumor. *J Biol Chem*. 2000;275(27):20540-20544. doi:10.1074/jbc.M002349200
42. Uría JA, López-Otín C. Matrilysin-2, a new matrix metalloproteinase expressed in human tumors and showing the minimal domain organization required for secretion, latency, and activity. *Cancer Res*. 2000;60(17):4745-4751.
43. Marchenko GN, Ratnikov BI, Rozanov DV, Godzik A, Deryugina EI, Strongin AY. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. *Biochem J*. 2001;356(Pt 3):705-718. doi:10.1042/0264-6021:3560705
44. Lee, S., Desai, K., Iczkowski, K. et al. Coordinated peak expression of MMP-26 and TIMP-4 in preinvasive human prostate tumor. *Cell Res* 16, 750–758 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310089>.
45. Zhao YG, Xiao AZ, Park HI, et al. Endometase/Matrilysin-2 in Human Breast Ductal Carcinoma in Situ and Its Inhibition by Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-2 and -4: A Putative Role in the Initiation of Breast Cancer Invasion. *Cancer Res*. 2004;64(2):590-598. doi:10.1158/0008-5472.CAN-03-1932
46. Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible summary tables with the gsummary package. *The R Journal* 2021;13:570–80.
47. Alboukadel Kassambara (2021). rstatix: Pipe-Friendly Framework for Basic Statistical Tests. R package version 0.7.0.
48. Midregional pro-adrenomedullin and matrix metalloproteinase-2 levels in intrauterine growth restriction and small gestational age pregnancies: biochemical diagnostic difference.

49. Matrix Metalloproteinase Release From Placental Explants of Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction.
50. Decreased Uterine Vascularization and Uterine Arterial Expansive Remodeling with Reduced Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Hypertensive Pregnancy.