



İntrauterin Gelişme Geriliği (İUGG) Tanısı Alan Anne ve Bebeklerde NO, İL-6, TNF- α Düzeylerinin Araştırılması

Dr. Öğr. Üyesi Fatma ÖZYALIN¹

¹Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Malatya, Türkiye
Orcid:0000-0001-6486-6389 e-mail: fatma.ozyalin@ozal.edu.tr

Dr. Ahmet ÇIĞLI²

²Medilines Hospital, Elazığ, Türkiye
Orcid: 0009-0005-2606-0671 e-mail: cıgli.ahmet3544 @gmail.com

Özet

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG), gebelik süresince fetüsün yetersiz beslenme veya oksijen alımı gibi nedenlerle büyüme ve gelişmesinin geri kalmasıdır. Bu durum, doğum sonrasında çeşitli sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu çalışma, İUGG tanısı alan anneler ve bebek çiftlerinde nitrik oksit (NO), interlökin-6 (İL-6) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Çalışmaya İUGG tanısı alan 12 anne-bebek çifti ile sağlıklı 90 anne-bebek çifti dahil edildi. Bu gruplardaki anne kanı ve bebek kordon kanındaki NO, İL-6, TNF- α düzeyleri karşılaştırıldı. Yapılan ölçümlerde İUGG grubundaki anne kanı ve bebeklerin kordon kanı NO düzeyleri, kontrol grubundakilere göre daha düşük ölçüldü ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İUGG grubunun anne kanındaki İL-6 düzeyleri ile kontrol grubundakiler arasında fark bulunamadı. Fakat İUGG tanısı alan bebeklerin kordon kanı İL-6 düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Anne kanında TNF- α düzeyleri yüksek ölçülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. İUGG grubunda ise kordon kanı TNF- α düzeyleri, yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu bulgular, İUGG'nin patofizyolojisinin anlaşılmasında NO, İL-6 ve TNF- α 'nın potansiyel rolüne işaret etmektedir. Sonuç olarak; çok farklı faktörlerin İUGG oluşturmaları, anne ve bebek kanında çalışılan parametrelerdeki anlamlı artış ve azalmaları tek nedene bağlanamamaktadır. Daha homojen çalışma grupları ile daha spesifik sonuçlar elde edilerek detaylı yorumlar yapılabilir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, İUGG, nitrik oksit, İL-6, TNF- α .

Investigation Of NO, İL-6, and TNF- α Levels In Mothers And Infants Diagnosed With Intrauterine Growth Restriction (IUGR)

Abstract

Intrauterine growth restriction (IUGR) is characterized by the retardation of fetal growth and development due to factors such as inadequate nutrition or oxygen intake during pregnancy. This condition can lead to various health problems after birth. This study was conducted to investigate the levels of nitric oxide (NO), interleukin-6 (İL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in mothers and infant pairs diagnosed with IUGR. The study included 12 mother-infant pairs diagnosed with IUGR and 90 healthy mother-infant pairs. NO, İL-6, and TNF- α levels in maternal blood and infant cord blood were compared between these groups. Measurements revealed that NO levels in maternal blood and infant cord blood in the IUGR group were significantly lower compared to the control group. However, no significant difference was found in İL-6 levels in maternal blood between the IUGR and control groups. Nevertheless, İL-6 levels in cord blood of infants diagnosed with IUGR were significantly lower compared to the control group. Although TNF- α levels were measured higher in maternal blood, they were not statistically significant. In the IUGR group, cord blood TNF- α levels were found to be high and statistically significant. These findings suggest the potential role of NO, İL-6, and TNF- α in understanding the pathophysiology of IUGR. In conclusion, attributing significant increases and decreases in parameters studied in maternal and infant blood to a single cause of IUGR is not feasible, given the involvement of various factors. More homogeneous study groups could lead to more specific results and enable detailed interpretations.

Keywords: Pregnancy, IUGG, nitric oxide, İL-6, TNF- α .

Sorumlu yazar: Dr. Öğr. Üyesi Fatma ÖZYALIN, **E-posta:** fatma.ozyalin@ozal.edu.tr

GİRİŞ

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG), doğum öncesi morbidite ve mortalite artışına neden olan önemli bir gebelik komplikasyonudur (Bamfo vd., 2011). Olguların % 20'sinde nedeni bilinmemekle birlikte preeklampsi, ilaçlar, toksinler, genetik yapısal anomaliler, gestasyonel diyabet ve plasental patolojiler gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Yetersiz uterin-plasental perfüzyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Karaca vd., 2022). Tanıda kullanılan en yaygın yöntem, fetal ağırlığın 10. persantil değerinin altında olmasıdır (Unterscheider vd., 2013). İUGG, gebeliklerin yaklaşık % 5-10 kadarında görülmekte olup, perinatal mortaliteninde ikinci ana nedenleri arasındadır (Foen JF vd., 2004). Normal bir bebek doğduğunda ağırlığı yaklaşık olarak 2900 gr kadardır (Bahado-Singh vd., 1996). İUGG tanılı bebeklerin doğum ağırlığı ise 2500 gr'dan daha azdır. (McCormick vd., 1985). Büyümesi sınırlanmış fetuslar, bir mekanyum aspirasyonu, asfiksi, polisitemi ve mental retardasyon gibi komplikasyonlara eğilim gösterirler. İUGG'nin erken tanısı, bu komplikasyonların çoğunun olumsuz etkilerini azaltma şansı sağlar (Anthony vd., 1999). Anne veya fetusu direkt etkileyen pek çok faktör, İUGG nedeni olabilir. İUGG ile perinatal morbidite ve mortalite arasında direkt korelasyon olduğundan, İUGG erken tanısı önemlidir. Tanı konulduktan sonra etiyojisi araştırılıp prognozu iyileştirebilecek girişimler başlatılmalıdır (Bahado-Singh vd., 1996).

Endotel kaynaklı gevşeme faktörü olarak bilinen Nitrik oksit (NO), yarı ömrü kısa olan, oksitlenerek nitrit (NO₂) ve nitrate (NO₃) dönüşebilen bir radikaldir (Moncada vd., 1991). Aşırı ve kontrolsüz NO sentezi, hücreler için zararlı iken düşük konsantrasyonlarda çok önemli fizyolojik işlevlere sahiptir (Lancaster vd., 1996). Nitrik oksit, kan basıncının esas komponenti olan vasküler tonusun düzenlenmesi ve plasental kan akımının kontrol edilmesinde rol alır (Myatt vd., 1991, Gude vd., 1990). Nitrik oksit, endotelyal yüzeyde sitokinler olarak adlandırılan hücresel adezyon moleküllerinin sentezine engel olup antiinflamatuvar özellik gösterir (De Caterina vd., 1995).

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. Epitelyal hücreler, trofoblastlar ve desidial hücrelerinde TNF- α ürettiği gösterilmiştir (Beutler vd., 1987). Erken doğum ve normal doğum esnasında İL-6, İL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin uterusunda salınımı artar (Romero vd., 1992). İUGG, amniyotik sıvıda yüksek TNF- α düzeyleri ile karakterizedir. Preeklampsi ve İUGG olan gebelerin amniyotik sıvılarında ve kordon kanlarında anormal yükseklikte TNF- α düzeyleri bulunmuştur (Heyborne vd., 1992). Holcberg ve ark. yaptıkları çalışmada İUGG olan gebelerin plasentalarında normal gebelerinkine oranla daha yüksek TNF- α salınımı olduğunu ortaya koymuşlardır (Holcberg vd., 2001).

İnterlökin 6 (İL-6) çeşitli biyolojik etkileri olan bir immun sistem medyatörüdür. T lenfositleri aktive ederken, B lenfositleri için bir farklılaşma faktörü olarak rol oynar. İL-6, İL-2 varlığında T hücrelerini, sitotoksik T hücrelerine farklılaştırır ve timositlerin proliferasyonunu indükler (Oppenheim vd., 1997).

Bu çalışmada, İUGG tanısı alan olgularda NO, İL-6 ve TNF- α düzeylerindeki değişimler ele alınmıştır. Ayrıca nitrik oksitin normal döngüsündeki sapmanın İUGG patofizyolojisinde rolü olup olmayacağı ve NO, İL-6 ve TNF- α düzeylerinin değerlendirilmesi ile annenin İUGG'ne yatkınlığının belirlenmesi varsa buna karşı önlem alınması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışmamıza Turgut Özal Tıp Merkezi ve Malatya Devlet Hastanesine doğum için başvuran gebeler alındı. Annelerin gebelik dönemine ait klinik verileri kaydedildi ve doğum sonrası bebeklerin antropometrik ölçümleri yapıldı. Son menstürasyon tarihini bilmeyen, alkol veya ilaç alışkanlığı, yüksek tansiyon, metabolik, immünolojik, endokrinolojik ve sistemik hastalık anamnezi olanlar parametreleri etkileyebileceği düşünüldüğü için çalışma dışı bırakıldı.

Ağırlığı 2500 gr'dan düşük olan 12 bebek ve annesi İUGG olgu grubu olarak, sağlıklı ve kilosu normal olan 90 bebek ve annesi kontrol grubu olarak seçildi. Doğum esnasında bebeklerin göbek kordonundan, doğumdan sonra annelerden 10 ml venöz kan alındı. Yeni doğanların ağırlıkları ve boyları ölçüldü. Alınan kord ve venöz kanlar, 3500 devirde 10 dk santrifüj edildi. Numuneler analiz edilinceye kadar, derin dondurucuda (-80°C 'de) saklandı. Nitrik oksit stabilitesi çok düşük bir molekül olduğundan hızlıca moleküler oksijenle reaksiyona girer. Bu durum nitrik oksitin ölçümünü zorlaştırır. Doğru ve güvenilir sonuç için nitrik oksid metabolizmasının son ürünleri nitrit (NO_2) ve nitrat (NO_3) düzeyleri, Cortas ve Wakid tarafından geliştirilen Griess yöntemi ile ölçüldü. (Cortas vd., 1990).

İL-6 ve TNF- α miktarlarını ölçmek için, Diagnostik Products Corporation (DPC)/Los Angeles firmasının ürettiği ticari kitler kullanıldı. Bu kitler, kemiluminisans yöntemle çalışan Immulite One model otoanalizör cihazında çalışıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı kullanıldı. Kontrol ve çalışma grubumuzda çalışılan bebek göbek kordon kanı ve anne kanlarında ölçtüğümüz NO, İL-6 ve TNF- α düzeyleri, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ olması, istatistiksel anlamlılık düzeyleri olarak belirtildi.

BULGULAR

Tablo-1. İUGG ve kontrol grubundaki anne kanı bulgularının karşılaştırılması.

Gruplar	Birimi	N	AO	SE	p
İUGG bebekli anne NO	μmol/L	12	36,77	6,30	0,001
Kontrol grubu anne NO		90	72,33	2,51	
İUGG bebekli anne İL-6	pg/ml	12	38,77	17,31	0,603
Kontrol grubu anne İL-6		90	28,36	2,59	
İUGG bebekli anne TNF- α	pg/ml	12	15,58	2,15	0,111
Kontrol grubu anne TNF- α		90	12,53	0,87	

p<0,05

Tablo-2. İUGG ve kontrol grubundaki bebek kordon kanı bulgularının karşılaştırılması.

Gruplar	Birimi	N	AO	SE	p
İUGG bebekli anne NO	μmol/L	12	41,64	4,59	0,0001
Kontrol grubu anne NO		90	72,39	2,93	
İUGG bebekli anne İL-6	pg/ml	12	23,69	9,03	0,0494
Kontrol grubu anne İL-6		90	61,24	9,99	
İUGG bebekli anne TNF- α	pg/ml	12	19,56	3,16	0,0378
Kontrol grubu anne TNF- α		90	14,74	0,95	

p<0,05

TARTIŞMA VE SONUÇ

Normal bir gebelik süresince uterusu ait damarların ve sistemik damarların fonksiyonları değişim gösterir. Fetusun sağlığı ve gelişimi için maksimal bir dilatasyon ve düşük bir damar direnci yeterli düzeyde fetoplental dolaşımın sağlanması için gereklidir (Gant vd., 1973). Fizyolojik miktarlarda NO vazodilatör etkilidir, ancak fazla salgırsa doku hasarına neden olur (Higachi vd., 1990). Lyall ve ark., preeklampsi vakalarında hem anne kan numuneleri, hem de bebek kordon kanı numunelerinde nitrik oksit çalışmışlar ve bunların farklılıklarının önemini vurgulamışlardır (Lyall vd., 1995). Bizde çalışmamızda İUGG ve normal gebelik sürecindeki anne ve bebek göbek kordonundan alınan kan örneklerinde nitrik oksit düzeylerini ölçtük. Cortas ve arkadaşları modifiye ettikleri yöntemle yaptıkları analizlerde

nitrik oksit düzeylerini 31.4-80.2 $\mu\text{mol/L}$ aralığında bulmuşlardır. Referans değerleri tablolarımızda bulunmamakla birlikte gruplarımızdaki kan NO düzeyleri, kullandığımız referans yöntem (Cortas vd., 1990) değerleri dışına çıkmamıştır. Çalışmamızda İUGG olan annelerin kan NO değerleri kontrol grubu annelerin değerlerinden anlamlı derecede düşük (36.77 ± 6.30 , 72.33 ± 2.51 $\mu\text{mol/L}$ ve $p < 0,001$) olarak bulunmuştur. Dikets ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada uzun süre NO sentezi inhibe edilen ratlarda İUGG oluştuğunu bildirmişlerdir (Diket vd., 1994). Bizim bulgularımızda bunu doğrulamaktadır. İUGG oluşmasının bir çok nedeni vardır. NO düşüklüğünün İUGG nedeni olduğunu net olarak söyleyemesek bile etiopatogeneizde çok önemli bir etken olduğunu söyleyebiliriz. Preeklampsi, İUGG nedenlerinden birisidir (Bahado-Singh vd., 1996). Fakat preeklampside NO'nin rolü açık değildir. Lyall ve ark., normal ve preeklampitik kadınlarda damar rezistansının endotel bağımlı relaksasyonu üzerinde çalışmışlar; annede görülen sirkülasyon içinde NO üretiminde bir anormalliğin olmadığını, buna karşın kordon kanında NO düzeylerinin arttığını belirlemişlerdir (Lyall vd., 1995).

Biz, çalışmamızda bebek bekleyen annelerin eklampsi yahut preeklampsili olup olmadığını araştırmadık. Fakat kontrol grubundaki anne kanlarının NO düzeylerinin, İUGG'li bebeklerin annelerine kıyasla anlamlı derecede düşük bulunması ($p < 0.001$, Tablo-1), İUGG olan annelerde NOS inhibisyonu olabileceğini ve bunun NO sentezini azaltabileceğini akla getirmektedir. NO, damar tonusunun düzenlenmesinde bir anahtar rolü oynamaktadır (Moncada vd., 1991, Rmj vd., 1988). Çalışmamızdaki bulgular incelendiğinde NO'nin yeterli düzeyde salınmaması sonucu, plasentadaki damarlara vazodilatör etki olmadığından fetoplasental dolaşım azalmış ve bu da İUGG neden olmuştur. NO inhibitörleri ile NO sentezi engellenip İUGG modeli oluşturulan deneysel çalışmalarda mevcuttur. Molnar ve ark. ratlarla yaptıkları çalışmada, NO sentezinin inhibitörü olan L-NAME kullanmışlardır. L-NAME, gebelik süresi 21-22 hafta olan ratlara hamileliğin 14. haftasında uygulandığında, hamile ratların bu vazopresörlere karşı duyarlılıklarının bir müddet sonra bozulduğu ve 18. gebelik haftalarında fetal gelişme geriliği olduğu gözlenmiştir. NO sentezi kronik olarak inhibe edildiğinde, hipertansiyon, proteinüri, trombositopeni ve İUGG gibi komplikasyonların oluştuğunu ortaya koymuşlardır (Molnar vd., 1994).

Tablo.2'de görüldüğü gibi İUGG olan bebeklerin kordon kanında NO değerleri kontrol grubunun NO değerlerinden anlamlı derecede düşük (41.64 ± 4.59 , 72.39 ± 2.93 $\mu\text{mol/L}$ ve $p < 0,001$) bulunmuştur. İUGG'li bebek doğuran annelerin kanındaki NO düşüklüğü ($p < 0,001$), İUGG olan bebeklerin kordon kanında, kontrol grubuna kıyasla daha anlamlı ($p < 0,0001$) bulunmuştur. Bunun anlamı, plasental faktörlerin de NO üretimi ve/veya yıkımı ile direkt ilişkisinin olabilir. Plasental villuslarda NOS mRNA'sı vardır, ancak NO üretiminin

olması için yeteri kadar indüklenme gerçekleşemiyor olabilir. L-argininden NO sentezleyen enzim nitrik oksit sentazdır (NOS) (Nathan vd., 1992). NOS indüklenmesini sağlayan çeşitli etkenler vardır. İUGG olan bebeklerin annesinde görülen NO düzeyi düşüklüğüne neden olan etken, bebekleri daha fazla etkiyebilir. İUGG'nin tek nedeni olmasa bile NOS inhibisyonu, İUGG etiopatogenezinde önemli rol oynayabilir.

Sitokinler, hücre içinde yapılır ve hücre içi haberleşmede kullanılır. İmmun yanıt, inflamasyon, yara iyileşmesi ve yaralanmaya sistemik cevapta rolleri olan hücreler tarafından sentezlenirler (Mire-Sluis vd., 1998). Birbirinden farklı 100'den fazla sitokin vardır. Sitokinler sinerjistik bir etkiye sahiptirler ve birbirlerinin salınımını da stimule ederler. Örneğin İL-6, İL-1 tarafından stimule edilir (Dudley vd., 1992). Doğumun başlamasında sitokinlerin rolü Cunnigham ve ark. tarafından araştırılmıştır (Cunnigham vd., 1992). Sitokin düzeyindeki artış basit bir şekilde vaginal sekresyonlar ile intrauterin membranların temasının artışının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Sitokinlerin sistemik hormonlar ile etkileşime girmek suretiyle doğumda bir rol oynayabilmeleri de mümkündür. Örneğin, sitokinlerin hipotalamik, hipofizer ve adrenal hormonlar ile etkileşime girerek kortikotropin releasing faktör, adrenokortikotropik hormon ve kortizol salınımını uyaracağı gösterilmiştir (Guillermo vd., 1993). İUGG etiopatogenezinde bazı enfeksiyonların olabileceği bilinmektedir. (Bahado-Singh vd., 1996). Bu nedenle çalışmamızda da İUGG'nin etiopatogenezde rolü olabilecek İL-6 ve TNF- α düzeyleri bakıldı. Araştırmamızda İUGG ve kontrol grubunda yer alan bebeklerin kordon kanlarındaki İL-6 düzeyleri sırasıyla 23.69 ± 9.03 ve 61.24 ± 9.99 pg/ml olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$). Annelerde hipertansiyon veya plasentada iskemi oluşumuna bağlı olarak plasentanın yeteri kadar gelişmemesi, İL-6'nin salınım veya transportu için yetersiz olabileceğinden (Yin vd., 1998), İUGG grubunun kordon kanlarındaki İL-6 düzeyleri, kontrol grubu bulgularına kıyasla düşmüş olabilir. TNF- α , İFN- γ ve olasılıkla diğer sitokinler serbest radikallerin miktarını arttırarak endotelial hasara neden olabilirler (Nawas vd., 1999). İFN- γ ve TNF- α , NO üretiminde sinerjik bir rol oynarlar (Vaddi vd., 1994, Geng vd., 1992) Sitokinlerin immün sistemi regüle ettiği açığa kavuşmuştur. Şimdiye kadar erken doğum yapanlarda veya İUGG'de azalmış immün fonksiyon olduğu araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Fakat bu konuda çok az çalışma vardır (Saito vd., 1992). TNF- α , İL-1 β endotelial hücrelerin değişimine neden olurlar. Bu sitokinler plateletten türeyen growth faktörü regüle edemezler. Plasental harabiyet oluşturabilirler, bu dokularda hipoksiye neden olur. Bu açıdan düşündüğümüzde plasentanın harabiyeti demek dokunun yeterince kan açısından yararlanamaması demektir. Dolayısıyla bu doku beslenemeyince doğal olarak fetüste yeterince besin alamaz ve fetüste gelişme geriliği olabilir.

ÖNERİLER

Bu çalışma, İUGG tanısı alan anne-bebek çiftlerinde NO, İL-6 ve TNF- α düzeylerindeki değişimleri ele almıştır. Bulgular, bu moleküllerin İUGG'nin anlaşılmasında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir. İleriki araştırmalar, bu moleküllerin terapötik hedefler olarak kullanılmasını değerlendirmeli ve İUGG ile ilişkili komplikasyonları önlemek için potansiyel yeni stratejiler geliştirmelidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:

1.Yazar: %75

2.Yazar: %25

Etik Kurul İzni ile ilgili Bilgileri: Bu tez yüksek lisans çalışmalarından üretilmiş olup geriye dönük etik kurul izni gerekmemektedir.

KAYNAKLAR

- Anthony Ogundipe and Le, Hamilton J.R,(1999) Intrauterin growth restriction, post-term pregnancy and intrauterin wis A fetal demise. *Maternal-fetal Medicine*. Chapter 28, part 2, page:324-332.
- Bahado-Singh, R., Martinez, E., Gomez, K. J., & Deren, Ö. (1996). Intrauterine Growth Restriction (IUGR). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitapevi, Ankara*, 1623-1645.
- Bamfo, J. E., & Odibo, A. O. (2011). Diagnosis and management of fetal growth restriction. *Journal of pregnancy*, 640-715.
- Beutler, B., & Cerami, A. (1987). Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *New England Journal of Medicine*, 316(7), 379-385.
- Cortas, N. K., & Wakid, N. W. (1990). Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clinical chemistry*, 36(8), 1440-1443.
- Cunningham, F. G., MacDonald, P. C., Gant, N. F., Leveno, K. J., & Gilstrap, L. C. (1993). Parturition: biomolecular and physiologic processes. *Williams obstetrics*, 297-361.
- De Caterina, R., Libby, P., Peng, H. B., Thannickal, V. J., Rajavashisth, T. B., Gimbrone, M. A., & Liao, J. K. (1995). Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *The Journal of clinical investigation*, 96(1), 60-68.
- Diket, A. L., Pierce, M. R., Munshi, U. K., Voelker, C. A., Eloby-Childress, S., Greenberg, S. S., & Miller, M. J. (1994). Nitric oxide inhibition causes intrauterine growth retardation and hind-limb disruptions in rats. *American journal of obstetrics and gynecology*, 171(5), 1243-1250.

Özyalın, F., Çıgılı, A., (2024). İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) tanısı alan anne ve bebeklerde NO, İL-6, TNF- α düzeylerinin araştırılması. *Uluslararası Holistik Sağlık, Spor ve Rekreasyon Dergisi*, 3(1), 65-73.

Dudley, D. J., Trautman, M. S., Edwin, S. S., Lundin-Schiller, S., & Mitchell, M. D. (1992). Biosynthesis of interleukin-6 by cultured human chorion laeve cells: regulation by cytokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(4), 1081-1086.

Frøen, J. F., Gardosi, J. O., Thurmann, A., Francis, A., & Stray-Pedersen, B. (2004). Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 83(9), 801-807.

Gant, N. F., Daley, G. L., Chand, S., Whalley, P. J., & MacDonald, P. C. (1973). A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *The Journal of clinical investigation*, 52(11), 2682-2689.

Geng, Y. J., Hansson, G. K., & Holme, E. (1992). Interferon-gamma and tumor necrosis factor synergize to induce nitric oxide production and inhibit mitochondrial respiration in vascular smooth muscle cells. *Circulation research*, 71(5), 1268-1276.

Gude, N. M., King, R. G., & Brennecke, S. P., (1990). Role of endothelium-derived nitric oxide in maintenance of low fetal vascular resistance in placenta. *The Lancet*, 336(8730), 1589-1590.

Heyborne, K. D., Witkin, S. S., & McGregor, J. A. (1992). Tumor necrosis factor- α in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(4), 920-925.

Higuchi, M., Higashi, N., Taki, H., & Osawa, T. (1990). Cytolytic mechanisms of activated macrophages. Tumor necrosis factor and L-arginine-dependent mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanisms of activated macrophages. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 144(4), 1425-1431.

Holcberg, G., Huleihel, M., Sapir, O., Katz, M., Tsadkin, M., Furman, B., ... & Myatt, L. (2001). Increased production of tumor necrosis factor- α TNF- α by IUGR human placentae. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 94(1), 69-72.

Karaca, S.Y., Adıyeke, M. (2022). İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Term Gebeliklerin Doğum İndüksiyonunda İntravajinal Dinoprostunun Başarısı. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*, 32(1), 34-39.

Lancaster Jr, J. (Ed.). (1996). *Nitric oxide: principles and actions*. Elsevier.

Lyll, F., Young, A., & Greer, I. A. (1995). Nitric oxide concentrations are increased in the fetoplacental circulation in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 173(3), 714-718.

McCormick M.C., (1985) The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*, 312:82-90.

Mire-Sluis, A., Thorpe, R., (1995). Quantitative biological assays for individual cytokines. *Cytokines: A Practical Approach*, (155), 357.

Molnar M., Sütö T., T ScandMC., Volpe A., (1994). Facchinetti F. Effects of L-arginine on utero-placental circulation in rowth-retarded fetuses. by the Italian National Council. *Am J Obstet Gynecol.*; 170: 1458-1466.

Moncada, S. R. M. J., Palmer, R. M. L., & Higgs, E. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*, 43(2), 109-142.

Özyalın, F., Çıgılı, A., (2024). İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) tanısı alan anne ve bebeklerde NO, İL-6, TNF- α düzeylerinin araştırılması. *Uluslararası Holistik Sağlık, Spor ve Rekreasyon Dergisi*, 3(1), 65-73.

Myatt, L., Brewer, A., & Brockman, D. E. (1991). The action of nitric oxide in the perfused human fetal-placental circulation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 164(2), 687-692.

Nathan, C. (1992). Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *The FASEB journal*, 6(12), 3051-3064.

Nawas, S. I., Doherty, J. C., Vigneswaran, W. T., Fogelson, B. G., McMillen, M. A., Ferguson, J. L., & Law, W. R. (1999). Cardiopulmonary bypass increases coronary IL-8 in diabetic patients without evidence of reperfusion injury. *Journal of Surgical Research*, 84(1), 46-50.

Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines.(2001) In: *Medical Immunology, 10th ed.* Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB, editors. McGraw-Hill: New York;. 148-166.

Rmj, P. (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333, 664-666.

Romero, R., Mazor, M., Brandt, F., Sepulveda, W., Avila, C., Cotton, D. B., & Dinarello, C. A. (1992). Interleukin-1 α and Interleukin-1 β in Preterm and Term Human Parturition. *American journal of reproductive immunology*, 27(3-4), 117-123.

Romero, R., Mazor, M., Sepulveda, W., Avila, C., Copeland, D., & Williams, J. (1992). Tumor necrosis factor in preterm and term labor. *American journal of obstetrics and gynecology*, 166(5), 1576-1587.

Saito S, Kato Y, Maruyama M, Ichijo M. (1992). A Study of Interferon- γ and Interleukin-2 Production in Premature Neonates and Neonates with Intrauterine Growth Retardation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 27(1-2), 63-68.

Unterscheider J, Daly S, Geary M.P, et al. (2013). Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol*, 208:290.

Vaddi, K. D. V. M., Nicolini, F. A., Mehta, P., & Mehta, J. L. (1994). Increased secretion of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma by mononuclear leukocytes in patients with ischemic heart disease. Relevance in superoxide anion generation. *Circulation*, 90(2), 694-699.

Valenzuela, G. J., Germain, A., & Foster, T. C. (1993). Physiology of uterine activity in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 5(5), 640-646.

Yin, C., Tian, Y., & Zheng, Y. (1998). Study on relationship between detection of interleukin-6 and its mRNA and pregnancy induced hypertension. *Zhonghua fu Chan ke za zhi*, 33(12), 711-714.