

**HOMILA O'SISHINING KECHIKISHIDA KLINIK BELGILAR VA ALFA-FETOPROTEINNING
DIAGNOSTIK AHAMIYATI**

*Rejapova Nodira Shukhratullayevna - Andijon davlat tibbiyot instituti, 1- Akusherlik va
ginekologiya kafedrası tayanch doktoranti*

*Asrankulova Dilorom Bahtiyarovna - t.f.d, professor, Andijon davlat tibbiyot instituti, 1-
Akusherlik va ginekologiya kafedrası mudiri*

*Akhmedova Nilufar Mahmudovna - t.f.n, Andijon davlat tibbiyot instituti, 1- Akusherlik va
ginekologiya kafedrası dotsenti*

*Komilova Mekhrinoz Oybekjon qizi - PhD, Andijon davlat tibbiyot instituti, 2- Akusherlik va
ginekologiya kafedrası assistenti*

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi: homila o'sishining erta va kechki shakllarida klinik belgilar hamda alfa-fetoprotein ko'rsatkichlarini qiyosiy baholash va ularning diagnostik ahamiyatini aniqlash.

Material va metodlar. Tadqiqotga homila o'sishining kechikishi tashxisi qo'yilgan 110 nafar homilador ayol hamda 50 nafar fiziologik homiladorlik holatidagi ayollar nazorat guruhi sifatida jalb qilindi. Asosiy guruh erta HO'K (n=52) va kechki HO'K (n=58) guruhlariga ajratildi. Barcha ishtirokchilarda klinik tekshiruv o'tkazildi, ona qon zardobida AFP miqdori aniqlanib, natijalar MoM ko'rinishida baholandi.

Xulosa. Homila o'sishining kechikishi klinik belgilar hamda alfa-fetoprotein ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar bilan tavsiflanadi. Ayniqsa, AFPning me'yoriy diapazondan chetga chiqishi erta HO'Kda ko'proq uchrab, platsentar disfunktsiyaning muhim laborator belgisi sifatida ushbu patologiyani prenatal bosqichda aniqlash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: homila o'sishining kechikishi, alfa-fetoprotein, prenatal diagnostika, platsentar yetishmovchilik, biomarker.

Аннотация. Цель исследования: провести сравнительную оценку клинических проявлений и уровня альфа-фетопротейна при ранней и поздней задержке роста плода, а также определить их диагностическую значимость.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 беременных с диагнозом задержки роста плода и 50 женщин с физиологически протекающей беременностью, составивших контрольную группу. Основная группа была разделена на две подгруппы: ранняя задержка роста плода (n=52) и поздняя задержка роста плода (n=58). Всем участницам проведено клиническое обследование, определен уровень АФП в сыворотке крови матери, результаты оценивали в значениях МоМ.

Заключение. Задержка роста плода характеризуется сочетанием клинических проявлений и изменений уровня альфа-фетопротейна. Наиболее выраженные отклонения уровня АФП от референсных значений выявлены при ранней задержке роста плода, что позволяет рассматривать данный биомаркер как важный лабораторный показатель плацентарной дисфункции и использовать его для пренатальной диагностики данной патологии.

Ключевые слова: задержка роста плода, альфа-фетопротейн, пренатальная диагностика, плацентарная недостаточность, биомаркер.

Abstract. Objective: To compare the clinical manifestations and maternal serum alpha-fetoprotein levels in early- and late-onset fetal growth restriction and to determine their diagnostic significance.

Materials and Methods. The study included 110 pregnant women diagnosed with fetal growth restriction and 50 women with uncomplicated physiological pregnancies who served as the control group. The main group was divided into two subgroups: early-onset FGR (n=52) and late-onset FGR (n=58). All participants underwent clinical examination, and maternal serum AFP levels were measured. The results were evaluated using MoM.

Conclusion. Fetal growth restriction is characterized by a combination of clinical manifestations and alterations in maternal serum alpha-fetoprotein levels. Deviations of AFP from the normal range were more pronounced in early-onset FGR, indicating that AFP is an important laboratory marker of placental dysfunction and may be useful for the prenatal diagnosis of this condition.

Keywords: fetal growth restriction, alpha-fetoprotein, prenatal diagnosis, placental insufficiency, biomarker.

Homila o'sishining kechikishi (HO'K) perinatal tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri bo'lib, homilaning genetik o'sish salohiyatiga erisha olmasligi bilan tavsiflanadi. Ushbu holat homila va yangi tug'ilgan chaqaloqlarda perinatal kasallanish hamda o'limning asosiy sabablaridan biri hisoblanadi. Bundan tashqari, HO'K bilan tug'ilgan bolalarda keyingi hayot davomida yurak-qon tomir kasalliklari, metabolik sindrom, arterial gipertenziya va qandli diabet rivojlanish xavfi yuqoriligi qayd etilgan [4, 7].

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti va xalqaro akusherlik uyushmalari ma'lumotlariga ko'ra, homila o'sishining kechikishi homiladorliklarning taxminan 5-10 %ida uchraydi. Kasallikning uchrash chastotasi rivojlangan mamlakatlarda pastroq bo'lib, bu onalar salomatligi, ovqatlanish holati, ekstragenital kasalliklar hamda prenatal kuzatuv sifati bilan chambarchas bog'liq [9, 13]. Homila o'sishining kechikishi rivojlanish vaqtiga qarab erta va kechki shakllarga bo'linadi. Erta HO'K odatda homiladorlikning 32-haftasigacha rivojlanib, ko'pincha og'ir platsentar yetishmovchilik, preeklampsiya va homila gemodinamikasidagi chuqur buzilishlar bilan kechadi. Kechki HO'K esa homiladorlikning keyingi muddatlarida yuzaga keladi va klinik jihatdan nisbatan yengil kechishiga qaramay, o'z vaqtida aniqlanmasa homila gipoksiyasi hamda noxush perinatal oqibatlariga olib kelishi mumkin [5, 10].

HO'Kning klinik tashxisi ko'pincha qiyinchilik tug'diradi, chunki homila harakatlarining kamayishi, bachadon tubi balandligining homiladorlik muddatiga mos kelmasligi yoki qorin aylanasing kichikligi kabi belgilar yetarli darajada sezgir va spetsifik emas. Shu sababli zamonaviy akusherlikda ultratovush fetometriyasi, Doppler tekshiruvi hamda biokimyoviy markerlarni kompleks baholashga alohida e'tibor qaratilmoqda [11].

So'nggi yillarda platsenta faoliyatini aks ettiruvchi biokimyoviy markerlar orasida alfa-fetoproteinga (AFP) alohida e'tibor qaratilmoqda. AFP homila jigarida sintez qilinadigan glikoprotein bo'lib, normal homiladorlikda uning ona qonidagi miqdori gestatsion yoshga mos ravishda o'zgarib boradi. Platsenta funksiyasining buzilishi yoki fetoplatsentar to'siq o'tkazuvchanligining ortishi AFP miqdorining me'yoriy ko'rsatkichlardan chetga chiqishiga olib kelishi mumkin. Ayrim tadqiqotlarda AFPning oshishi homila o'sishining kechikishi, preeklampsiya va boshqa platsentar asoratlarning rivojlanish xavfi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan bo'lsa, boshqa mualliflar uning diagnostik qiymatini boshqa prenatal tekshiruv usullari bilan birgalikda baholash zarurligini ta'kidlaydilar [3, 6, 12].

Hozirgi kunda HO'Kni prognozlash bo'yicha ko'plab tadqiqotlar olib borilganiga qaramay, AFP ko'rsatkichlarining erta va kechki HO'Kdagi diagnostik ahamiyati hamda klinik belgilar bilan o'zaro bog'liqligi to'liq aniqlanmagan. Ayniqsa, mahalliy populyatsiyada ushbu masala bo'yicha ma'lumotlar yetarli emas.

Tadqiqot maqsadi homila o'sishining erta va kechki shakllarida klinik belgilar hamda alfa-fetoprotein ko'rsatkichlarining diagnostik ahamiyatini qiyosiy baholash.

Material va metodlar. Tadqiqot prospektiv kuzatuv asosida o'tkazildi. Unda homiladorlik davrida homila o'sishining kechikishi tashxisi qo'yilgan 110 nafar homilador ayol hamda fiziologik kechayotgan bir homilali homiladorlikka ega 50 nafar ayol nazorat guruhiga kiritildi. Asosiy guruh homiladorlik muddati va kasallikning namoyon bo'lish vaqtiga qarab ikki guruhga ajratildi: erta HO'K (≤ 32 hafta, $n=52$) va kechki HO'K (> 32 hafta, $n=58$).

Tadqiqotga 18-40 yoshdagi, bir homilali homiladorlik bilan kuzatilayotgan va homiladorlik muddatini ultratovush tekshiruvi hamda oxirgi hayz sanasiga ko'ra ishonchli aniqlash mumkin bo'lgan ayollar jalb qilindi. Nazorat guruhini homiladorligi fiziologik kechayotgan, homila biometrik ko'rsatkichlari gestatsion yoshga mos bo'lgan va ona hamda homila tomonidan asoratlar kuzatilmagan homilador ayollar tashkil etdi.

Tadqiqot davomida barcha ishtirokchilarda akusherlik va somatik anamnez batafsil o'rganildi. Homiladorliklar soni, tug'ruqlar soni, avvalgi homiladorliklarning kechishi, ekstragenital kasalliklar, arterial gipertenziya, anemiya, endokrin kasalliklar hamda boshqa xavf omillari qayd etildi. Klinik tekshiruvda arterial bosim, tana vazni indeksi, bachadon tubi balandligi, qorin aylanasi, homila harakatlari va homila yurak urishlari baholandi.

Homila o'sishining kechikishi ultratovush fetometriyasi asosida tashxislandi. Bunda homilaning biometrik ko'rsatkichlari, taxminiy vazni va amniotik suyuqlik miqdori baholanib, zaruratga ko'ra Doppler tekshiruvi natijalari ham hisobga olindi.

Laborator tekshiruv sifatida ona qon zardobida AFP miqdori aniqlandi. Venoz qon namunasi standart qoidalarga muvofiq olinib, AFP konsentratsiyasi immunokimyoviy usulda o'lchandi. Natijalar gestatsion yoshni hisobga olgan holda MoM (Multiples of the Median) ko'rinishida baholandi. AFP ko'rsatkichlari 0,5-2,0 MoM me'yoriy, 2,0 MoM dan yuqori oshgan va 0,5 MoM dan past pasaygan darajalar sifatida tasniflandi.

Olingan ma'lumotlar statistik jihatdan qayta ishlanib, miqdoriy ko'rsatkichlar o'rtacha qiymat va standart og'ish, sifat ko'rsatkichlari esa mutlaq son va foizlarda ifodalandi. Guruhlar o'rtasidagi farqlar tegishli statistik usullar yordamida baholanib, $p < 0,05$ statistik ahamiyatli deb qabul qilindi.

Natijalar. Homila o'sishining kechikishi bilan asoratlangan homiladorliklarda klinik belgilar o'ziga xos bo'lmaganligi sababli kasallikni faqat klinik simptomlarga asoslanib aniqlash qiyin bo'ldi. Kuzatilgan belgilar patologiyaning rivojlanish vaqti hamda og'irlik darajasiga qarab turlicha namoyon bo'ldi. Eng ko'p qayd etilgan belgilar homila harakatlarining sustlashishi, bachadon tubi balandligining gestatsion muddatga mos kelmasligi va qorin aylanasi kutilgan ko'rsatkichlardan kichik bo'lishi bilan ifodalandi.

Erta HO'K guruhida ushbu klinik belgilar homiladorlikning dastlabki bosqichlaridayoq yaqqol kuzatilgan bo'lsa, kechki HO'K holatlarida ular sekin rivojlanib, aksariyat hollarda navbatdagi antenatal ko'rik vaqtida aniqlangan. Ayniqsa, homila harakatlarining kamayishi erta HO'K uchun xos belgi bo'lib, u platsentar perfuziyaning buzilishi natijasida homilaning moslashuv mexanizmlari susayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Obyektiv tekshiruvda bachadon tubi balandligining homiladorlik muddatidan ortda qolishi deyarli barcha HO'K holatlarida kuzatildi. Erta shaklda bu farq odatda 3-4 haftani, kechki shaklda esa 2 haftagacha tashkil etdi. Qorin aylanasi kichikligi ko'pincha amniotik suyuqlik miqdorining kamayishi bilan birga qayd etildi. Klinik belgilarning yaqqol namoyon bo'lishi onadagi ekstragenital va akusherlik patologiyalari bilan ham bog'liq edi. Xususan, anemiya, arterial gipertenziya va endokrin kasalliklar mavjud bo'lgan homiladorlarda HO'K belgilari og'irroq kechdi. Bundan tashqari, ayrim bemorlarda arterial bosimning oshishi va shishlarning paydo bo'lishi platsentar yetishmovchilik chuqurlashayotganini ko'rsatadigan qo'shimcha klinik belgilar sifatida baholandi.

Klinik belgilar tahlili erta va kechki homila o'sishining kechikishi o'rtasida muayyan tafovutlar mavjudligini ko'rsatdi. Erta HO'Kda kasallik belgilari homiladorlikning nisbatan erta

bosqichlarida yaqqol namoyon bo'lgan, kechki HO'Kda esa simptomlar bosqichma-bosqich rivojlangan 1-jadval.

1-jadval. Erta va kechki HO'Kning klinik belgilar bo'yicha taqqoslanishi

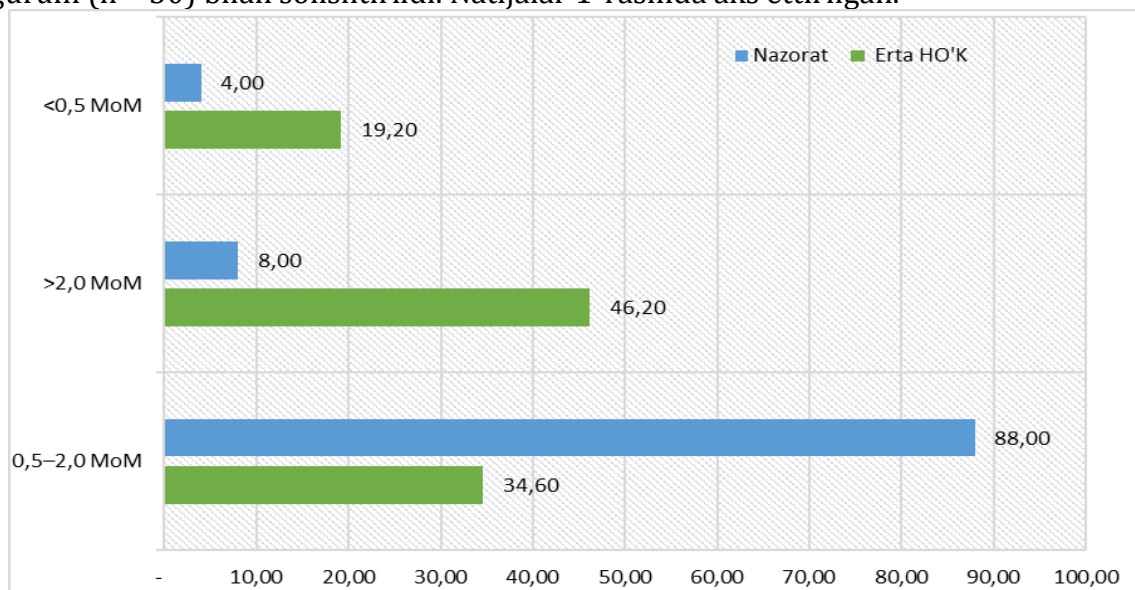
Ko'rsatkichlar	Erta HO'K	Kechki HO'K	p
Aniqlanish vaqti	24–32 hafta oralig'i	32–38 hafta oralig'i	-
Klinik belgilar paydo bo'lishi	Erta, yaqqol	Kech, asta-sekin	-
Homila harakatlari kamayishi	28 (53,8%)	24 (41,4%)	<0,05
Bachadon tubi balandligi kechikishi	27 (51,9%)	28 (48,3%)	>0,05
Qorin aylanasi kichikligi	31 (59,6%)	22 (37,9%)	<0,05
Oligogidramnion	30 (57,7%)	18 (31,0%)	<0,05
Preeklampsiya	16 (30,8%)	9 (15,5%)	<0,05

Jadval ma'lumotlariga ko'ra, homila harakatlarining kamayishi erta HO'K guruhidagi 28 nafar (53,8%) ayolda, kechki HO'K guruhida esa 24 nafar (41,4%) ayolda kuzatildi. Qorin aylanasi homiladorlik muddatiga mos kelmasligi mos ravishda 31 nafar (59,6%) va 22 nafar (37,9%) homiladorda qayd etilib, ushbu belgi erta HO'K uchun ko'proq xos ekanligi aniqlandi.

Bachadon tubi balandligining gestatsion yoshdan ortda qolishi ikkala guruhda ham deyarli bir xil uchradi. Ushbu ko'rsatkich erta HO'Kda 27 nafar (51,9%), kechki HO'Kda esa 28 nafar (48,3%) ayolda aniqlandi. Bu holat bachadon tubi balandligining pasayishi HO'K uchun muhim klinik belgi bo'lsa-da, uning erta va kechki shakllarini farqlashda cheklangan diagnostik ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.

Oligogidramnion belgilari erta HO'K guruhida 30 nafar (57,7%), kechki HO'K guruhida esa 18 nafar (31,0%) ayolda kuzatildi. Shuningdek, preeklampsiya bilan birga kechgan holatlar ham erta HO'Kda ko'proq uchrab, ular mos ravishda 16 nafar (30,8%) va 9 nafar (15,5%) bemorda qayd etildi. Aksincha, klinik belgilarning nisbatan yengil kechishi kechki HO'K guruhiga xos bo'lib, bu kasallikning asta-sekin rivojlanishi va kompensator mexanizmlarning uzoqroq saqlanishi bilan izohlanishi mumkin.

Tadqiqotda erta boshlangan HO'K bilan kuzatilgan 52 nafar homiladorlik holatida qon zardobda AFP darajalari baholandi va mezonlarga ko'ra uchta toifaga ajratildi. Olingan natijalar nazorat guruhi (n = 50) bilan solishtirildi. Natijalar 1-rasmda aks ettirilgan.



1-rasm. Erta HO'K (≤32 haftalik) guruhida AFP MoM bo'yicha taqsimoti

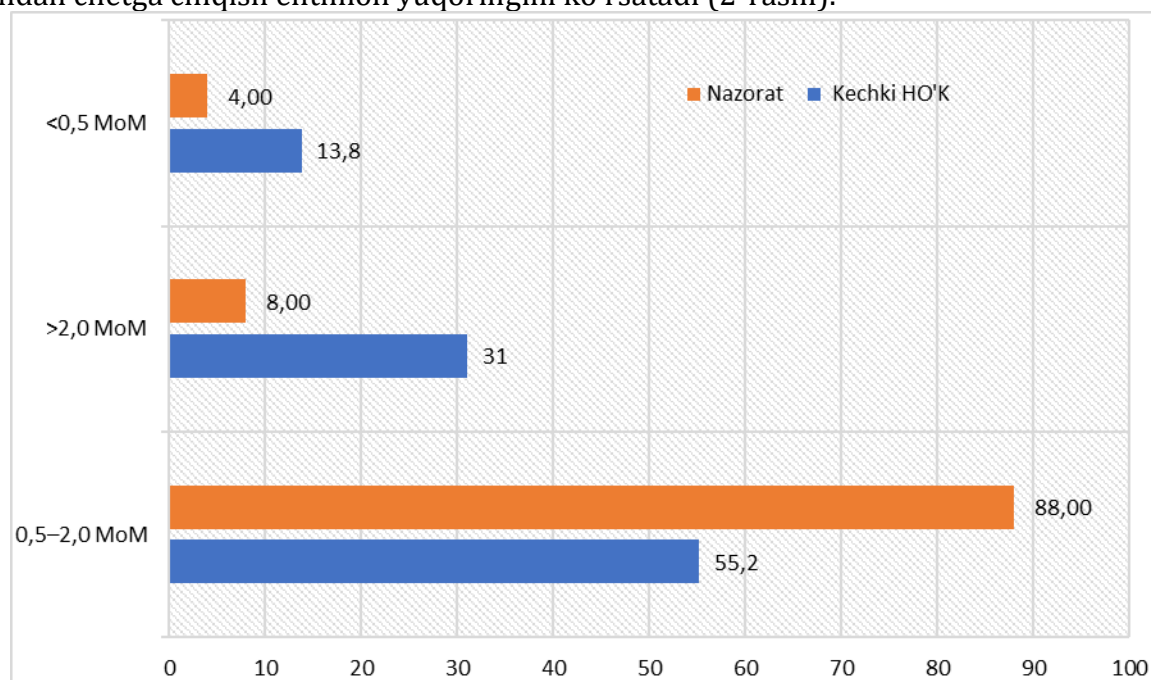
Asosiy guruhda AFPning me'yoriy diapazonda bo'lishi 18 nafar (34,6%) homiladorda qayd etilgan bo'lsa, nazorat guruhida ushbu ko'rsatkich 44 nafar (88,0%) ayolni tashkil etdi. Bu natija erta HO'Kda AFPning fiziologik darajada saqlanishi ancha kam uchrashini ko'rsatadi.

AFP miqdorining 2,0 MoM dan yuqori bo'lishi erta HO'K guruhida eng ko'p kuzatilgan holatlardan biri bo'ldi. Bunday o'zgarish 24 nafar (46,2%) homiladorda aniqlangan bo'lsa, nazorat guruhida atigi 4 nafar (8,0%) ayolda qayd etildi. AFPning oshishi platsenta faoliyatining buzilishi va fetoplatsentar kompleksdagi patologik jarayonlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shu bilan birga, AFPning 0,5 MoM dan past qiymatlari ham erta HO'K guruhida nisbatan ko'proq uchradi. Pasaygan AFP darajasi asosiy guruhdagi 10 nafar (19,2%) ayolda, nazorat guruhida esa 2 nafar (4,0%) homiladorda aniqlandi.

Natijalarga ko'ra, erta HO'K bilan kechayotgan homiladorliklarda AFPning me'yoriy ko'rsatkichlardan chetga chiqishi nazorat guruhiga qaraganda ancha ko'p uchradi. Ayniqsa, AFPning oshgan qiymatlari ushbu guruhda ustunlik qilgani homila o'sishining kechikishini prenatal bosqichda aniqlashda ushbu biomarkerning muhim diagnostik ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi.

Kechki homila o'sishining kechikishi kuzatilgan homiladorlarda ham AFP ko'rsatkichlarida nazorat guruhiga nisbatan ahamiyatli farqlar aniqlandi. Me'yoriy AFP darajasi kechki HO'K guruhidagi 32 nafar (55,2%) ayolda kuzatilgan bo'lsa, nazorat guruhida bu ko'rsatkich 44 nafar (88,0%) ni tashkil etdi. Bu kechki HO'Kda ham AFPning me'yoriy diapazondan chetga chiqish ehtimoli yuqoriligini ko'rsatadi (2-rasm).



2-rasm. Kechki HO'K (>32 haftalik) guruhida AFP MoM bo'yicha taqsimoti

AFPning 2,0 MoM dan yuqori qiymatlari kechki HO'K guruhidagi 18 nafar (31,0%) homiladorda aniqlanib, nazorat guruhidagi 4 nafar (8,0%) ayolga nisbatan sezilarli ko'p uchradi. Biroq ushbu ko'rsatkichning uchrash tezligi erta HO'K guruhiga qaraganda pastroq bo'ldi.

AFPning 0,5 MoM dan past qiymatlari kechki HO'K guruhida 8 nafar (13,8%), nazorat guruhida esa 2 nafar (4,0%) homiladorda qayd etildi. Biroq bu farq statistik jihatdan ishonchli emasligi kuzatildi. Kechki HO'Kda AFP ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar mavjud bo'lsa-da, ular erta HO'Kga nisbatan kamroq ifodalanganligi qayd etildi. Bu esa AFPning, ayniqsa, homila o'sishining erta shakllarini aniqlashda diagnostik ahamiyati yuqoriroq ekanligini ko'rsatadi.

Munozara. O'tkazilgan tadqiqot natijalari HO'K rivojlanishida klinik belgilar va biokimyoviy markerlarning diagnostik ahamiyati turlicha ekanligini ko'rsatdi. Tadqiqotimizda

erta HO'K holatlarida homila harakatlarining kamayishi, qorin aylanasi homiladorlik muddatiga mos kelmasligi, oligogidramnion va preeklampsiya kechki HO'Kga nisbatan ko'proq uchradi ($<0,05$). Bu natijalar platsentar yetishmovchilikning erta boshlanishi bilan bog'liq bo'lib, homilaning kompensator mexanizmlari qisqa muddat ichida izdan chiqishini ko'rsatadi. Xuddi shunday xulosalar Gustavo Malinger va hammualliflari hamda Eduard Gratacós boshchiligidagi tadqiqotlarda keltirilgan bo'lib, ularda erta HO'K ko'proq og'ir platsentar disfunktsiya bilan kechishi ta'kidlangan.

Bizning tadqiqotimizda bachadon tubi balandligining gestatsion yoshdan ortda qolishi har ikkala guruhda deyarli bir xil uchragani aniqlandi. Bu esa ushbu klinik belgining HO'Kni skrining qilishda foydali bo'lishiga qaramay, kasallikning erta va kech shakllarini differensial tashxislash uchun yetarli emasligini ko'rsatadi. Ushbu natija xalqaro tavsiyalarda ham qayd etilgan bo'lib, klinik o'lchovlar faqat ultratovush va Doppler tekshiruvlari bilan birgalikda qo'llanilgandagina diagnostik samaradorlikni oshirishi ta'kidlangan [9, 11].

AFP ko'rsatkichlari tahlili ham muhim natijalarni ko'rsatdi. Erta HO'K guruhida AFPning me'yoriy diapazondan chetga chiqishi, ayniqsa uning 2,0 MoM dan yuqori qiymatlari kechki HO'K va nazorat guruhiga nisbatan ancha ko'p uchradi. Kechki HO'Kda ham AFPning oshgan ko'rsatkichlari qayd etilgan bo'lsa-da, ularning uchrash chastotasi erta shaklga qaraganda pastroq bo'ldi. Mazkur holat erta rivojlanadigan platsentar shikastlanishlarda trofoblast funksiyasining chuqurroq buzilishi bilan izohlanishi mumkin.

Olingan natijalar boshqa mualliflarning ma'lumotlari bilan ham mos keladi. Bir qator tadqiqotlarda homiladorlikning ikkinchi trimestrida AFP miqdorining oshishi keyinchalik homila o'sishining kechikishi, preeklampsiya va boshqa platsentar asoratlar rivojlanish xavfini oshirishi ko'rsatilgan [1, 2]. Shu bilan birga, ayrim mualliflar AFPning yakka holda yetarli diagnostik qiymatga ega emasligini, uni ultratovush fetometriyasi, Dopplerometriya hamda boshqa biokimyoviy markerlar bilan birgalikda baholash ancha yuqori prognozlash aniqligini ta'minlashini ta'kidlaydilar [8].

Xulosa. Tadqiqot natijalari homila o'sishining kechikishi klinik kechishi va laborator ko'rsatkichlari patologiyaning rivojlanish muddatiga bog'liq holda farqlanishini ko'rsatdi. Erta homila o'sishining kechikishi homila harakatlarining kamayishi, qorin aylanasi homiladorlik muddatiga mos kelmasligi, oligogidramnion va preeklampsiya bilan tez-tez birga kuzatilib, kasallikning og'irroq kechishi bilan tavsiflandi. Kechki shaklda esa klinik belgilar nisbatan sust rivojlanib, ko'proq rejalashtirilgan antenatal kuzatuv davomida aniqlandi.

AFP darajasining me'yoriy diapazondan chetga chiqishi, ayniqsa uning 2,0 MoM dan yuqori bo'lishi, erta HO'K guruhida sezilarli darajada ko'proq uchradi. Bu AFPning platsentar disfunktsiyani aks ettiruvchi muhim laborator markerlardan biri ekanligini va uni homila o'sishining kechikishini erta aniqlashda qo'llash maqsadga muvofiqligini ko'rsatadi.

Shunday qilib, klinik belgilarni AFP ko'rsatkichlari bilan kompleks baholash homila o'sishining kechikishini o'z vaqtida aniqlash, yuqori xavf guruhidagi homiladorlarni saralash hamda perinatal asoratlarning oldini olishga qaratilgan akusherlik taktikasini tanlash imkoniyatini oshiradi.

ADABIYOTLAR

1. Asma Khalil, et al. Prediction of fetal growth restriction using maternal serum biomarkers: systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn. 2022.
2. Basky Thilaganathan, et al. Maternal serum biomarkers in screening for placental dysfunction and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021.
3. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol. 2010;115(5):1052-1061.
4. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86-98.

5. Figueras F, Gratacós E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2017;37(6):597-603.
6. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(10):918-949.
7. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339.
8. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Good Clinical Practice Advice: Management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 2021.
9. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56:298-312.
10. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(4):274-280.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31. London; 2024.
12. Smith GCS, Shah I, White IR, et al. Maternal and biochemical predictors of fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2006;26(2):177-185.
13. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO; 2016.