



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**GEÇ BAŞLANGIÇLI İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
OLAN GEBELİKLERDE MELATONİN DÜZEYİNİN
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Onur COŞKUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**GEÇ BAŞLANGIÇLI İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ
OLAN GEBELİKLERDE MELATONİN DÜZEYİNİN
KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Onur COŞKUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aykan YÜCEL

ANKARA / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, iyi birer uzman hekim olarak yetişmemiz için büyük özveri gösteren değerli başhekimimiz; sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Asistanlık eğitimim ve tez sürecimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hastalarına verdiği değeri örnek aldığım, sadece tıbbi değil hayatın her alanında fikirlerine ve katkılarına her zaman ihtiyaç duyacağım sevgili hocam, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Aykan YÜCEL'e,

Tezimin ilk şekillenme aşamalarından başlayıp her safhasında kendisine ne zaman danışsam elinden geleni yapan Sayın Uzmanım, sevgili ablam Op. Dr. Ezgi BAŞARAN'a,

Tezimin laboratuvar kan çalışma işlerinde gösterdiği yardım için Dr. Esmâ Andaç UZDOĞAN'a,

İsmiyle gurur duyduğum Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile başlayıp Ankara Şehir Hastanesi'nde devam eden uzmanlık eğitim sürecimde yolumuzun kesiştiği; hekimlik sanatına dair çok şey öğrendiğim tüm hocalarım, uzman abi-ablalarım,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta eşkıdemlerim ve dostlarım olmak üzere tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Bugünlere gelebilmem için hayatları boyunca her zaman fedakarlık yapan, desteklerini ve karşılıksız sevgilerini esirgemeyen, emeklerini, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, aynı zamanda mesleki büyüklerim de olan annem Op.Dr. S.Dilek COŞKUN'a, babam Op.Dr. Ş.Muzaffer COŞKUN'a

Son olarak hayatın basamaklarını beraber çıkmaktan kelimelerle anlatılamayacak kadar keyif aldığım, zekasına ve kendisine hayran olduğum, her daim desteğini yanımda hissettiğim eşim Kübra KANGÜLEÇ COŞKUN'a ve 5 yıldır dünyada olan, hayattan aldığımız keyfi kat be kat arttıran kızımız Miray COŞKUN'a

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ(İUGG).....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji ve Patofizyoloji	5
2.1.3.1. Maternal faktörler.....	6
2.1.3.2. Fetal faktörler	7
2.1.3.3. Plasental faktörler.....	8
2.1.4. Tarama	9
2.1.4.1. Maternal öykü bazlı yaklaşım	9
2.1.4.2. Uterin fundus yüksekliği bazlı yaklaşım.....	9
2.1.4.3. 32-36 hafta ultrason bazlı tarama yaklaşımı	10
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Yönetim	14
2.1.7. Doğumun Zamanlanması.....	17

2.2. MELATONİN	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKÇA.....	46
8. EKLER.....	57
EK-1. Etik Kurul Onayı.....	57
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	61
EK-3. Hasta Takip Formu	63
9. ÖZGEÇMİŞ	64

KISALTMALAR

AC	: Karın çevresi
AFI	: Amnion sıvı indeksi
AFP	: Alfa-feto protein
BPD	: Biparietal çap
BPP	: Biyofizik profil
CPM	: Kromozomal plasental mozaizm
CRL	: Baş-popo mesafesi
FGK	: Fetal büyüme kısıtlılığı
FKA	: Fetal kalp atımı
FL	: Femur uzunluğu
Hb	: Hemoglobin
HC	: Baş çevresi
İUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
MCA	: Orta serebral arter
NPD	: Negatif prediktif değer
NST	: Non-stress test
Ort	: Ortalama
PAPP-A	: Gebelik ilişkili plazma protein A
PI	: Pulsatilite indeksi
PPD	: Pozitif prediktif değer
ROC	: Receiver operating characteristic
S/D	: Sistol/Diyastolik

SGA	: Gebelik yaşına göre küçük
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart sapma
TFA	: Tahmini fetal ağırlık
UA	: Umbilikal arter
UtA	: Uterin arter
β -Hcg	: İnsan koryonik gonadotropini b-subuniti



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Konjenital anomali yokluğunda erken ve geç başlangıçlı İUGG tanımının Delphi Konsensus Prosedürüne göre tanımlaması	14
Tablo 2. Grupların yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	23
Tablo 3. Grupların sigara ve alkol kullanma oranlarının karşılaştırılması.....	23
Tablo 4. Grupların gebelik haftası ve doğumla ilgili özelliklerin karşılaştırılması	24
Tablo 5. Grupların USG ölçümlerinin karşılaştırılması	24
Tablo 6. Grupların TFA, UA S/D, UA PI, UA PI persentil ve MCA PI değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 7. Grupların Hb değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 8. Grupların melatonin değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 9. Sigara içmeyenlerde grupların melatonin değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 10. Gebelik haftalarında gruplara göre melatonin düzeyinin karşılaştırılması	30
Tablo 11. Gebelerde melatonin ile diğer parametrelerin korelasyonu.....	31
Tablo 12. Ölçülen parametrelerin İUGG'yi belirlemedeki spesifite ve sensitivite.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Melatonin molekülünün 2 boyutlu ve 3 boyutlu görüntüsü	18
Şekil 2. Grupların BPD ölçümlerinin karşılaştırılması	25
Şekil 3. Grupların HC ölçümlerinin karşılaştırılması	25
Şekil 4. Grupların AC ölçümlerinin karşılaştırılması	26
Şekil 5. Grupların FL ölçümlerinin karşılaştırılması	26
Şekil 6. Grupların TFA değerlerinin karşılaştırılması	27
Şekil 7. Grupların MCA PI değerlerinin karşılaştırılması	28
Şekil 8. Grupların melatonin değerlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 9. Gebelik haftalarında gruplara göre melatonin düzeyinin karşılaştırılması	30
Şekil 10. Melatonin ile BPD değerinin korelasyonu	32
Şekil 11. Melatonin ile AC değerinin korelasyonu.....	32
Şekil 12. Melatonin ile TFA değerinin korelasyonu.....	32
Şekil 13. İUGG için BPD değerinin ROC Eğrisi.....	34
Şekil 14. İUGG için HC değerinin ROC Eğrisi.....	34
Şekil 15. İUGG için AC değerinin ROC Eğrisi.....	35
Şekil 16. İUGG için FL değerinin ROC Eğrisi.....	35
Şekil 17. İUGG için TFA değerinin ROC Eğrisi.....	36
Şekil 18. İUGG için MCA PI değerinin ROC Eğrisi.....	36
Şekil 19. İUGG için Melatonin değerinin ROC Eğrisi.....	37

ÖZET

GEÇ BAŞLANGIÇLI İUGG OLAN GEBELİKLERDE MELATONİN DÜZEYİNİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada geç başlangıçlı İUGG olan gebelerde melatonin düzeyinin değerlendirilmesi ve sağlıklı gebelerdeki melatonin düzeyi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tez konusu prospektif vaka kontrol çalışması, T.C. SB. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Doğumhane ve Perinatoloji bölümünde yatan, dâhil etme/dışlama ölçütlerine göre geç başlangıçlı İUGG saptanan gebelerden oluşan vaka grubunun melatonin değerini, dâhil etme/dışlama ölçütlerine göre sağlıklı gebeliği olan gebelerin oluşturduğu kontrol grubu ile karşılaştırır. Çalışmaya katılan hastaların tamamının detaylı obstetrik değerlendirmesi yapılarak, klinik anamnezi alınmış, fetüsün biyometrik ölçümleri (BPD, HC, AC, FL), tahmini fetal ağırlığı, umbilikal arter S/D, umbilikal arter PI ve orta serebral arter PI gibi özellikleri ultrasonografik olarak değerlendirilip not edilmiştir. Hastane yatışında alınmış rutin kan tetkiklerine ek olarak, her iki grup gebe hastadan gece 00.00 ile 02.00 saatleri arasında kan örnekleri alınmış, 10 dakika 3000 devirde santrifüj edilip, serum örnekleri çalışılncaya kadar -80C de dolapta tutulmuştur. Melatonin ELISA kiti ile serum örnekleri üzerinden melatonin düzeyleri ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Bu iki grubun melatonin düzeyleri ve ultrasonografik ölçümleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışma 28 geç başlangıçlı İUGG tanısı alan gebe ile ek risk hastalığı olmayan 28 sağlıklı gebenin katılımıyla gerçekleşmiştir. Geç başlangıçlı

İUGG tanılı hasta grubunda bulunanların VKİ değeri kontrol grubunda bulunanların ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında sigara içme oranı açısından anlamlı farklılık görülmüş iken ($p<0,05$); alkol kullanma oranı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=1,000$). Geç başlangıçlı İUGG tanılı hasta grubunda bulunanların BPD, HC, AC ve FL ölçüsü, kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Geç başlangıçlı İUGG tanılı hasta grubunda bulunanların TFA değeri, kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Geç başlangıçlı İUGG tanılı hasta grubunda bulunanların Melatonin değeri, kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sigara içen hastalar dışlandığında, geç başlangıçlı İUGG tanılı hasta grubunda bulunanların melatonin değeri, yine kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Gebeler gebelik haftasına göre ayrıldığında her kategori kendi içinde incelenmiş ve gruplar arasında melatonin açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Bu tez çalışması, geç başlangıçlı İUGG'lı gebelerde serum melatonin seviyesinin gece alınan kanda değerlendirilmesi açısından ilk olma özelliğini taşır. Melatonin ve İUGG ile ilgili önceye dayanan birçok çalışma olup melatonin düzeyi bir kısmında yüksek bir kısmında düşük bulunmuştur. Çalışmamızda, literatürdeki çoğu araştırmanın aksine, geç başlangıçlı İUGG grubunda melatonin düzeyi, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Kanın alındığı saat ve geç başlangıçlı İUGG olması bu farklılığa sebep olarak gösterilebilir, melatoninin mevsimsel ve günlük döngüde vücutta farklı konsantrasyonlarda bulunması diğer sebepler olarak düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Geç Başlangıçlı İUGG, İntrauterin Gelişme Geriliği, Melatonin, Fetal Gelişim Kısıtlılığı

ABSTRACT

COMPARISON OF MELATONIN LEVELS IN PREGNANCIES COMPLICATED WITH LATE-ONSET IUGR WITH THE LEVELS IN THE CONTROL GROUP

Aim: Our study aims to test the melatonin level of pregnant women with late-onset IUGR to compare the results with the melatonin level of healthy pregnant women.

Materials and Methods: This prospective case-control study was carried out among the patients hospitalized in the Department of Obstetrics and Perinatology, the University of Health Sciences, Ankara Bilkent City Hospital. The case group is composed of the pregnant women with late-onset IUGR detected according to the inclusion/exclusion criteria while the control group is composed of healthy pregnant women. Detailed obstetric assessments of all patients covered in the study was done, clinical anamnesis was taken, and fetal biometric measurements (BPD, HC, AC, FL), estimated fetal weight, umbilical artery S/D, umbilical artery PI and middle cerebral artery PI were ultrasonographically evaluated and recorded. In addition to the routine blood tests taken during hospitalization, blood samples were taken from both pregnant groups between 00.00 and 02.00 at night, centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and kept in the cabinet at -80C until the serum samples were studied. Melatonin levels were evaluated on serum samples by using the Melatonin ELISA kit and the results were recorded. The melatonin levels and ultrasonographic measurements of these two groups were statistically compared.

Results: The research was carried out with the participation of 28 pregnant women diagnosed with late-onset IUGR and 28 healthy pregnant women without additional risk disease. The BMI value of the patients with the late-onset IUGR was found to be significantly lower than the value of those in the control group ($p<0.05$). While there was a significant difference between the groups in terms of smoking rate

($p < 0.05$); there was no significant difference in alcohol consumption rate ($p = 1,000$). The BPD, HC, AC and FL measurements of the patients with the late-onset IUGR were significantly lower than the control group ($p < 0.001$). The EFW value of the patients diagnosed with the late-onset IUGR was found to be significantly lower than the control group ($p < 0.001$). Melatonin levels of the patients with the late-onset IUGR were found to be significantly higher than the control group ($p < 0.05$). When smokers were excluded, the melatonin level of the patients with IUGR was found to be significantly higher than the control group ($p = 0.001$). When the pregnant women were separated according to the gestational week, each category was examined within itself and no significant difference was observed between the groups in terms of melatonin ($p > 0.05$).

Conclusion: This study is the first to evaluate the serum melatonin level in the blood taken at night in pregnant women with late-onset IUGR. There are many previous studies on melatonin and IUGR; melatonin levels were found to be high in some of these studies and low in some others. As opposed to most studies in the literature, this study shows that the melatonin level was found to be higher in the late-onset IUGR group than the level in the control group. The time the blood was taken and the late-onset IUGR can be shown as the reasons for this difference. The different concentrations of melatonin in the body changing in line with the seasonal and daily cycle are thought to be other reasons.

Keywords: Late Onset IUGR, Intrauterine Growth Retardation, Melatonin, Fetal Growth Retardation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal büyüme dinamiklerinin bozulması hücre sayısı, hücre boyutu veya her ikisinde de azalmaya neden olabilir ve bu durum doğumda anormal ağırlık, vücut kütlesi veya vücut oranı ile sonuçlanır. Asimetrik fetal büyüme geriliği tipik olarak uteroplental yetmezlik ile ilişkilidir. Simetrik büyüme geriliğinde ise daha çok anöploidi, non-anöploid sendromların ve viral enfeksiyonların büyüme süreçlerinin düzenlenmesini engellemesi veya hücre hiperplazisi evresine müdahalesi karşımıza çıkar(1).

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) gebeliklerin% 5-10'unu komplike eder ve erken doğum(2), perinatal mortalite, kısa ve uzun vadeli morbidite(3) risklerinin artmasıyla ilişkilidir. Doğduktan sonra bu bebeklerin serebral palsi dahil(4) nörogelişimsel bozukluk yaşama riski yüksektir.

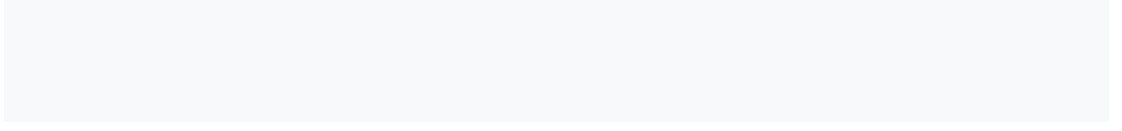
İntrauterin büyüme kısıtlılığı genellikle fetusa kan akışının bozulması ve intrauterin hipoksi nedeniyle gelişir(5). İntrauterin hipoksi fetal oksidatif strese ve serbest radikal oluşumuna neden olabilir(6–8). Çalışmalar preeklampsi ve İUGG'de redoks ile ilişkili moleküllerin plasental seviyelerinde ve oksidatif streste bir artış olduğunu göstermektedir(9)

Melatonin vücutta geniş dağılım gösteren lipofilik bir hormondur(10). Bu indolamin biyolojik ritimleri kontrol eder, güçlü bir antioksidan etkiye, anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ve melatoninin sitoprotektif özellikleri de vardır(11–13).

Yapılan İUGG'li hayvan çalışmalarında melatonin profilaktik olarak uygulandığında, fetal beyindeki asfiksiye bağlı oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerinde artışlara rağmen hücre ölümünde azalma görülmüştür(14).

Gebeliğin geç döneminde hayvanlarda yetersiz beslenme ile plasental verimde azalma ve İUGG modeli oluşturulmuş olup sonrasında yapılan melatonin tedavisinin plasental verimde artışı sağlayıp doğumdaki fetal ağırlığı arttırdığı gösterilmiştir(15).

Çalışmamızda geç başlangıçlı İUGG olan gebelerde melatonin düzeyinin, sağlıklı gebelerle karşılaştırılıp değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın, bu hasta grubuyla olması ve melatonin çalışılacak kanın gece alınması açısından ilk çalışmalardan olması sebebiyle literatüre katkı sağlayabileceği düşüncesindeyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ(İUGG)

2.1.1.Tanım

Fetal gelişim kısıtlılığı(FGK), intrauterin gelişme geriliği olarak bilinir. Birçok olumsuz perinatal sonuçla ilişkili olabilen bir gebelik komplikasyonudur. "Gestasyonel yaşa göre küçük" (SGA) terimi, normal doğum ağırlığı dağılımının alt sınırında olan bir bebeği tanımlamak için kullanılır. İntrauterin gelişme geriliği ya da fetal gelişim kısıtlılığı terimi, tahmini ağırlığı gestasyonel yaşa göre 10.persentilin altında fetüsleri tarif etmek için kullanılır. Gestasyonel yaşa göre küçük terimi ise, gebelik yaşına göre, 10 persentilin altında bir doğum ağırlığına sahip olduğunda kullanılır. "Gebelik yaşına göre küçük" (SGA) ve "intrauterin büyüme kısıtlılığı" terimleri birbirine karışmaktadır(16). Bundan dolayı 2016 yılında Delphi Konsensus Prosedürü ile İUGG tanımı yapılmış ve erken-geç başlangıçlı İUGG olarak ayrılmıştır(17).

Fetal boyutu belirlemek için kabul edilen yöntem ultrasonografidir. Genellikle 24 haftalık gebeliğin üzerindeki gebeliklerde tahmini fetal ağırlık (TFA), biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğunun (FL) ultrasonografik ölçümlerini içeren bir formül kullanılarak belirlenir(18). Gözlemlere dayanarak oluşturulan Hadlock IV formülü [$\text{Log}_{10}\text{TFA}=0.3596+(0.00061 \times \text{BPD} \times \text{AC})+(0.0424 \times \text{AC})+(0.174 \times \text{FL})+(0.0064 \times \text{HC})-(0.00386 \times \text{AC} \times \text{FL})$], Amerika Birleşik Devletleri'nde TFA için en yaygın kullanılan nomogramın temelini oluşturur(19).

İntrauterin gelişme geriliği olan bebekler şu şekilde sınıflandırılabilir:

Simetrik Gelişme Kısıtlılığı: Simetrik Gelişme Kısıtlılığı olan bebeklerde (Fetal Gelişme Kısıtlılığı[FGK] vakalarının %20-30'u) tüm organ sistemleri küçüktür ve vücut, baş ve boy buna uygun olarak etkilenir. Simetrik FGK gebelik döneminin başlarında gelişmeye başlar ve tipik olarak konjenital enfeksiyonlar veya kromozomal anormallikler gibi dahili nedenlerle ortaya çıkar. Bununla birlikte,

gelişimin erken aşamalarında olan besin eksikliği de tüm organların tam olarak büyümesini engelleyebilir.

Asimetrik Gelişme Kısıtlılığı: Asimetrik FGK'li bebeklerde (FGK vakalarının yüzde 70 ila 80'i), baş çevresi boyutlarının korunduğu ancak fetal boydan çok ağırlığın etkilendiği orantısız büyüme kısıtlılığı vardır. Sonuç olarak, gövde ve ekstremitelerin boyutuyla karşılaştırıldığında, normal boyuttaki bir baş, nispeten büyük görünür. Azalan fetal beslenme, genellikle ikinci veya üçüncü trimesterin sonlarında başlayan ve devam eden beyin gelişimine izin verirken glikojen ve yağ depolarının gelişmemesine neden olup anormal büyümeye neden olur(20).

Erken Başlangıçlı Gelişim Kısıtlılığı: Gelişim kısıtlılığının (konjenital anormalliklerin yokluğunda) gebeliğin 32. haftasından önce saptanması olarak tanımlanır(21). Çoğunlukla anormal plasental fonksiyon ve preterm doğuma neden olan erken fetal bozulma ile sonuçlandığı için, FGK spektrumunun ciddi bir komponenti olduğu kabul edilir. Erken başlangıçlı FGK, gebeliklerde preeklampsi ve perinatal morbidite ve mortalite riskini artırır(17)

Geç Başlangıçlı Gelişim Kısıtlılığı: Gelişim kısıtlılığının(konjenital anomalilerin yokluğunda) gebeliğin 32. haftasından sonra saptanması olarak tanımlanır(21). Erken başlangıçlı FGK'den daha yaygın olup perinatal morbidite ve mortalite riskleriyle daha az bağlantılıdır fakat nörogelişim bozulabilir(22).

SGA: Gebelik yaşı için 10 persentil altındaki doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre küçüklüğü (SGA) tanımlamak için kullanılır. Bununla birlikte, bu tanım, yapısal olarak küçük olan SGA bebekler ile büyüme kısıtlılığı olanlar arasında bir ayrım yapmaz. Yapısal olarak küçük bebekler, annenin boyu, kilosu, etnik kökeni ve doğum sayısı gibi yapısal faktörleri nedeniyle vücut ağırlığı normal olarak 10 persentil altında olan bebeklerdir. Bu bebekler perinatal mortalite veya morbidite açısından yüksek risk altında değildir(23). Bunların %70'i herhangi bir etkilenme göstermeden normal büyüme gösterir, %30'u ise gerçekten büyüme kısıtlılığı olan, artmış perinatal morbidite ve mortalite riski altındadır(1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Fetal gelişme kısıtlılığı, dar kaynaklara sahip ülkelerde daha yaygın görünmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde term doğan bebeklerin yaklaşık %10'u SGA olarak doğuyor iken, minimal kaynaklara sahip ülkelerde term doğan bebeklerin yaklaşık %20'si SGA olarak doğmaktadır(24).

Intergrowth 21st standartlarına göre 2012 yılında yapılan çalışmada, düşük ve orta gelirli ülkelerde 23.3 milyon yeni doğan bebeğin (tüm yenidoğanların %19.3'üne denk geliyordu) gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) doğduğu görüldü. Bu SGA doğumların çoğu (Güney Asya'da 12,5 milyon (%34,2) SGA bebekte) gerçekleşti(24).

Intergrowth 21st Standard baz alındığında, 2012'de düşük ve orta gelirli ülkelerde tahmini 606,500 yeni doğan ölümü (yenidoğan ölümünün %21.9'u) SGA doğmaktan kaynaklanmıştır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde gestasyonel yaşa göre küçük doğum prevalansını %19.3'ten %10'a düşürerek yenidoğan ölümünü genel olarak %9.2 oranında azaltmak mümkündür(24).

2.1.3. Etyoloji ve Patofizyoloji

Gebelik sırasındaki hasarın türü ve zamanlaması, fetüsün büyümesini ve morfolojisini belirleyecektir. Birinci trimestrdaki fetal büyüme primer olarak hiperplazi (hücre sayısındaki büyüme) ile karakterizedir, ikinci trimestrdaki fetal büyüme primer olarak hiperplazi ve hipertrofinin (mevcut hücrelerin boyutunda büyüme) bir kombinasyonu ile karakterizedir ve üçüncü trimestr primer olarak hipertrofi ile karakterizedir. Hiperplazinin baskın olduğu gebeliğin ilk yarısında bir hasar meydana gelirse, fetal hücre sayısı total olarak azalabilir ve bu da simetrik gelişme geriliği olan bir fetüs ile sonuçlanabilir. Başka bir deyişle, hem bedensel hem de zihinsel gelişim benzer şekilde engellenecektir. Simetrik İUGG, karyotipik anormallikler, konjenital enfeksiyonlar veya konjenital malformasyonlar gibi birçok farklı altta yatan nedenden dolayı olabilir. Asimetrik gelişme geriliği olan bir fetüs ise maternal hastalık, obstetrik sorunlar veya altta yatan plasenta patolojisi durumlarında uteroplental yetmezlikten kaynaklanabilir. Etiyolojiyi tespit etmek için tek başına biyometrik ölçümler kullanılamaz çünkü bu iki kategori arasında çok fazla kesişim vardır(25).

İUGG'nin etyolojik nedenlerine baktığımızda doğum ağırlığındaki değişikliklerin üçte biri kalıtsal faktörlerden, diğer üçte ikisi ise çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Çeşitli etiyolojik değişkenlerin geniş bir listesi olmasına rağmen, gebeliklerin en az %40'ında altta yatan saptanabilir bir patoloji yoktur. Gebelik sırasında anne tarafından sigara içilmesi, İUGG'nin önlenabilir çevresel nedenlerinin açık ara en önemlisi olup üçte birinden fazlasını oluşturur(26).

2.1.3.1. Maternal faktörler

Doğum ağırlığı, gebeliğe bağlı ciddi hipertansiyon vakalarında yaklaşık %10 oranında ve daha önce düşük doğum ağırlıklı bebek öyküsü olanlarda da aynı oranda azalır. Pregestasyonel, komplike olmamış maternal hipertansiyonun fetal büyüme üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir(27)

Her gün içilen sigara miktarı ve gelişme geriliği düzeyi doğrudan ve doğrusal olarak ilişkilidir(28). Bir gebe günde 20 adetten fazla sigara içiyorsa, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma olasılığı üç kat artmaktadır(29). Günde içilen bir paket sigara doğum ağırlığını %5 oranında azaltır ve gebeliğin erken dönemlerinde düşük oranını, gebeliğin geç dönemlerinde ise erken doğum riskini önemli ölçüde artırır(27)

Gelişmekte olan fetüs üzerinde alkol, narkotik gibi diğer maddelerin etkileri sigara kadar büyük değildir, ancak yine de oldukça fazladır çünkü bunlar konjenital anormaliler ve uzun vadede kötü sonuçlarla ilişkilidir. gebelikte alkol tüketiminin güvenli bir "eşik" miktarı olmadığı için, tam bir yoksunluk önerilmelidir(30,31).

Kafeinin iyi bilinen farmakolojik etkileri, plasentayı kolaylıkla geçmesi ve fetüsün kimyasalı metabolize etme konusundaki görece yetersizliği, gebelik seyri üzerinde önemli olumsuz etkileri olabileceğini düşündürmektedir(32). Brezilyalı bir toplulukta yapılan bir çalışmada gebelik sırasında çok miktarda kahve tüketen kadınlarda kahve tüketimi ile birlikte İUGG bebek sahibi olma olasılığının da arttığı gösterilmiştir(33).

Düşük doğum ağırlığı ve prematür doğum, genç anne yaşı ile olası olan iki önemli gebelik sonucudur. Bunun genç annenin zararlı sosyal ortamından mı yoksa fonksiyonel olgunlaşmamışlıktan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Fraser ve ark. 134000 tekil ve ilk doğumunu yapmış 13-24 yaş arası genç anneyi sorguladıklarında,

anne 17 yaşın altındaysa, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinde medeni durum, eğitim ve doğum öncesi bakımın kalitesi gibi önemli sosyodemografik faktörlerden bağımsız olarak iki kat artış olduğunu gördüler. Ek olarak, erken doğum riskinde de belirgin bir artış vardı(34)

Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, multipar kadınlarda gebelikler arasında geçen süre ile doğrudan ilişkilidir. Gebelikler arası süreleri en kısa olan kadınlar, en yüksek term SGA doğum insidansı ile ilişkilendirilmiştir(35).

Anneye ait risk faktörleri arasında olan Kızamıkçık, Suçiçeği ve CMV gibi viral hastalıklar, gebeliğin özellikle erken döneminde ortaya çıkarsa, yüksek oranda gelişme kısıtlılığı ile bağlantılıdır. Bu enfeksiyonlar sadece "grip benzeri" hastalıklara neden olabilse de, organogenez sırasında fetüste meydana gelen hasar, hücre miktarının azalmasına yol açabilir, bu da sınırlı büyümeye ve çeşitli doğumsal anomalilere yol açabilir. Bunlar veya diğer viral ajanlarla erken enfeksiyon, tüm İUGG olgularının %5'ini oluşturur(16)

IVF ve gamet transferi uygulanan çocukların doğum ağırlıkları daha düşüktür. Bu bulgu, in vitro veya annenin hormonal müdahalesinin bir sonucu olarak erken embriyonik ortamın bozulmasının İUGG'ye katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir(36).

2.1.3.2. Fetal faktörler

İUGG'ye neden olan fetal bozukluklar sayısal olarak nadirdir. Ancak bunlara tipik olarak ciddi büyüme kısıtlılığı ve kötü prognoz eşlik eder. Vakaların %10'undan daha azında, fetal enfeksiyonlar etiyolojik olarak İUGG gelişimi ile bağlantılıdır. İntrauterin büyüme hızının belirlenmesinde genetik değişkenler esastır. Bir yandan, kromozom anomalisi olan bebeklerin %40'ından fazlasında İUGG vardır; Diğer yandan, bir İUGG'li fetus, %8 gibi önemli bir konjenital malformasyon riskinde artışa sahiptir(37)

Büyüme anomalilerine, glukokinaz gen mutasyonu gibi tek gen mutasyonları veya Beckwith-Wiedemann sendromu gibi kalıtsal sendromlar da neden olabilir. Çoğul gebeliklerde de büyüme kısıtlılığı olasılığı, tekil gebeliklere göre daha yüksektir(16)

2.1.3.3. Plasental faktörler

Fetal gelişim kısıtlılığı ve plasental fonksiyon bozukluğu güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Glikoz ve yağ asitleri gibi bazı metabolitler plasentanın kontrolü altında pasif difüzyon yoluyla fetüse taşınırken, aminoasitler gibi diğer metabolitler aktif olarak taşınır. Besinleri taşıma kabiliyetine ek olarak, plasenta oksidasyon yapabilen, aminoasitlerden proteinleri sentezleyebilen ve bunlardan glikoz üretebilen çok çeşitli aktif enzimlere sahiptir. Aminoasitler, bazen fetus için negatif bir denge ile bile diffüze olabilir(38)

Kromozomal plasental mozaizm(CPM); genellikle bir trizomi içerir ve fetal gelişim kısıtlılığı ile yakından ilişkilidir. İdiyopatik FGK'nin yaklaşık %10'u ile plasental enfarktüs ve desidual vaskülopati ile bağlantılı FGK'nin üçte biri doğum sonrası CPM tanısı almaktadır(39).

Plasentanın iskemik hastalığı, FGK, preeklampsi, plasenta dekolmanı, ölü doğum veya bu durumların bir kombinasyonu şeklinde görülebilir. Masif perivillöz fibrin birikimi veya maternal taban enfarktüsü olarak adlandırılan nadir bir idiyopatik plasental lezyon, FGK, düşük, erken doğum ve ölü doğum riskleriyle de ilişkilendirilmiştir(39).

Gross kord ve plasenta anomalileri; bilobe plasenta, sirkumvallat plasenta, velamentöz umbilikal kord insersiyonu, marjinal kord insersiyonu ve plasental hemanjiyom birkaç örnektir. Bu durumların FGK ile ilişkisi oldukça zayıftır(39)

Plasental mezenkimal displazi olarak bilinen nadir bir plasental anomali, parsiyel mole benzeyen üzüm şeklindeki veziküller ve plasentomegali ile karakterizedir. Bu sonuçlar, öploid fetüste FGK, perinatal mortalite ve Beckwith-Wiedemann sendromu riskini artırır(39).

Down Sendromu taramasında anormal maternal biyokimyasal belirteçler; düşük PAPP-A, düşük β -hcg, yüksek AFP düzeyleri FGK ile ilişkilidir(39)

Babanın, bebeğin doğum ağırlığı üzerindeki etkileri hakkında çok az bilgi vardır. Wilcox ve ark. bu etkiyi prospektif bir çalışmada gebelik yaşı, etnik köken, anne boyutu ile karşılaştırmalı olarak çalışmıştır. Ortalama bir kadının eşi,

ortalamaya göre -2SD kısa olduğunda, +2SD uzun olması durumuna göre bebeğin ağırlığının 183gr daha az olacağı gösterilmiştir. Bu etki, doğum ağırlığı üzerinde fetal cinsiyetinkinden daha fazladır, bu nedenle fetal gelişme geriliğinin herhangi bir tanımı yapılırken babanın boyu dikkate alınmalıdır(40).

2.1.4. Tarama

Fetal gelişim kısıtlılığının saptanması, olumsuz bir sonuç veya ölü doğum olasılığını azaltırken güvenli olduğu sürece gebeliği olabildiğince uzatmak amacıyla fetal gözlemin başlamasını sağlar.

2.1.4.1. Maternal öykü bazlı yaklaşım

Doğum öncesi ilk vizitte kapsamlı bir tıbbi ve obstetrik öykü toplanır, böylece FGK riskini artırdığı bilinen maternal tıbbi durumlar belirlenir. Öyküden risk altında olduğu belirlenen hastalar ultrasonografi ile fetal büyümenin izlenmesi için uygun adaylardır.

- Madde veya tütün kullanımı bildirilirse, kişi bırakmaya teşvik edilmelidir(41).
- Preeklampsi ve FGK risklerini azaltmak için preeklampsi riski yüksek olanlarda gebeliğin 16. haftasından önce düşük doz aspirin profilaksisine başlanmalıdır(41).

2.1.4.2. Uterin fundus yüksekliği bazlı yaklaşım

Anormal fetal büyümeyi kontrol etmenin hızlı ve düşük maliyetli bir yolu olan fundal yüksekliği ölçme rutin bir doğum öncesi bakım prosedürüdür. Uterin fundus, gebeliğin 12. haftasında pubik simfiz seviyesinde hissedilebilir. Fundus, 16. haftada simfiz ve umbilikus arasında kabaca yarı yoldadır. Gebeliğin yaklaşık 20. haftasında, fundus umbilikus hizasına gelir. 24 haftadan sonra, santimetre cinsinden (± 3 cm) gebelik yaşı kabaca hafta cinsinden gebelik yaşına eşittir. Gestasyon yaşına göre fark ≥ 4 cm olan bir fundal yükseklik ölçümü, büyüme anormalliğini düşündürür ve ultrasonografinin gerekli olduğunu gösterir(42).

Maternal obezite, miyomlar, mesane doluluğu ve amniyotik sıvı hacmindeki değişiklikler (oligohidramnios ve polihidramnios) gibi çeşitli unsurlar fundal yükseklik değerlendirmesini etkileyebilir(43)

2.1.4.3. 32-36 hafta ultrason bazlı tarama yaklaşımı

Gelir düzeyi yüksek ülkelerde, gebeliğin 18 ila 22. haftaları arasında anatomik bir tarama yapılır; ancak, gebeliğin bu noktasından sonraki ultrasonografi muayeneleri her yerde rutin yapılmaz. Düşük riskli popülasyonda rutin ultrasonografi taraması önerilmez çünkü bunun perinatal ölümü azalttığına dair bir kanıt yoktur(44).

2015'te yapılan kontrollü randomize çalışmaların bir meta-analizinde rutin üçüncü trimester ultrasonografisi ile seri fundal yükseklik ölçümleri karşılaştırılmış ve sonuçlar perinatal mortalitenin her iki grupta da benzer olduğunu göstermiştir (yüzde 0.4'e karşı 0.3; RR 1.1, %95 GA 0.68-1.89)(45).

Tek bir üçüncü trimester tarama muayenesi yapılacaksa, 36. haftaya yakın yapılmalıdır çünkü, 36. gebelik haftasında 10 persentilin altında olan ultrasonografi ile tahmini fetal ağırlık ölçümü, SGA yenidoğanları 32. haftadaki bir sonogramdan daha iyi saptar. İki muayene olacaksa 32 ve 36 haftalar olmak üzere iki tarama planlanması uygundur(46).

2.1.5. Tanı

Fetal gelişim kısıtlılığını kontrol etmek için sıklıkla dört biyometrik ölçüm kullanılır: Biparietal çap, baş çevresi, karın çevresi ve femur uzunluğu. Biyometrik ölçümler birleştirilerek tahmini bir fetal ağırlık elde edilir(18).

1. Trimester

İlk trimester CRL ölçümü, gebelik yaşı tayininin en kesin ultrasonografi yöntemi olarak görünmektedir. Birçok araştırmada CRL kullanımının önemine değinilmiş olsa da, bunu gösteren ilk çalışma 1975 yılında Robinson ve Fleming'e aittir(47).

2.Trimester

Gebelik yaşı ölçümünde kullanılan ilk ultrasonografik yöntem fetal bipariyetal çap(BPD) idi. Baş çevresini belirlemek için BPD ve oksipitofrontal çap kullanılabilir, veya doğrudan ölçmek için ultrasonografi ekipmanı kullanılabilir(48).

Birçok araştırmada, fetal femur uzunluğu (FL) ile gebelik yaşı arasında bir ilişki kurulmuştur. Araştırmalar, FL'nin geç gebelikte (>28 hafta) gebelik yaşını belirlemede en güvenilir belirteç olduğunu göstermektedir(48).

Tek bir ölçüm olarak karın çevresi (AC); Fetal ağırlığın en iyi belirteci olmakla birlikte, geniş fizyolojik aralığı nedeniyle gebelik yaşının en az güvenilir göstergesidir(18).

Serebellar hemisferlerin transvers çapı (mm cinsinden), 14 ila 24. gebelik haftaları arasındaki gebelik yaşının (hafta cinsinden) tahmininde oldukça işe yarar. Chavez ve ark. büyük bir normal hasta grubuna dayanarak, fetal transserebellar çap ile gebelik haftası ilişkisini kurmuşlardır(49).

Ultrasonografi ile belirlenen fetal ağırlığın gebelik yaşına göre 10 persentilin altında olması durumunda amniyotik sıvının gözden geçirilmesi ve umbilikal arter doppler değerlendirmesi gibi ileri testler yapılmalıdır. Henüz yapılmadıysa, fetal anatomisinin detaylı ultrasonografi taraması önerilir, çünkü büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde yapısal ve genetik anomaliler sık bulunur(50).

Klinikte, yapısal olarak küçük ve patolojik olarak küçük FGK fetüslerini ayırt etmek zordur. TFA veya AC'nin normal aralıkta seyrederken 10 persentilin altına düşmesi ile birlikte Doppler parameterelerinin ve büyüme grafiğinin bozulması, yapısal olarak küçük fetüsleri ekarte edip plasental yetmezlik nedenli patolojik FGK tanısına götürür(51).

TFA veya AC'nin 3. Persentilin altında olması olumsuz perinatal morbidite ve ölü doğum açısından daha yüksek risk taşıyan aralık olarak tanımlanır. Amniyon maîi ve doppler bulguları normal olsa bile ölü doğum riski, 3. ile 5. persentil aralığındaki fetüslere göre üç kat, 5. ile 10. persentil aralığındaki fetüslere göre ise 4 ile 7 kat daha fazladır(52).

Amniyon maii hacmindeki anormallikler, fetal gelişme geriliğinin nedenleri için ayırıcı tanıya odaklanmaya yardımcı olabilir. Fetal hipoksemi olduğunda, kan akışı böbrekler yerine daha önemli organlara doğru yeniden dağıtılır, bu da daha az fetal idrar çıkarma ile sonuçlanır(53). Anöploidi (özellikle trizomi 18) veya genetik bozukluk olma olasılığı, FGK veya yapısal deformite varlığında polihidramnion ile bağlantılı olabilir(54).

Doppler ölçümleri kullanılarak uterin arterler ve fetal vasküler yapıların (umbilikal, orta serebral ve duktus venozus) da aracılığıyla hem maternal hem de fetal kompartmanlardan plasental villöz dolaşım değerlendirilebilir. Placenta yetmezliğine bağlı gelişme kısıtlılığında fetal Doppler indekslerinde bozulma görülebilir, ancak her zaman beklenmez(55).

-Uterin Arter Doppleri: İlk trimesterden başlayarak, spiral arterlerin yeniden yapılanması ile yüksek dirençli dolaşımdan kademeli olarak akım hızı yüksek, düşük dirençli dolaşıma geçiş sağlandığından uterin arterlerdeki kan akışı artar(56). Olası yüksek dirençli bir vasküler durum plasental işlevi bozabilir(57).

- Umbilikal Arter Doppleri plasenta direncini ölçtüğü için plasenta yetmezliğinin dolaylı bir göstergesidir. Umbilikal arter dalga formundaki direnç arttıkça diyastol sonu akışı kademeli olarak azalır. Plasental villöz dolaşım %30 bozulduğunda, umbilikal arter Doppler indeksleri anormalleşir(58). Plasental villöz dolaşımın yüzde 60 ila 70'i hasar gördüğünde umbilikal arterdeki akış kaybolabilir ve hatta tersine dönebilir(59).

Klinik pratikte en sık kullanılan Doppler göstergeleri;

- Pulsatilite indeksi [$PI = (V_{max} - V_{min}) / V_{ortalama}$]

$= (Pik\ sistolik\ velosite - minimal\ diyastolik\ velosite) / ortalama\ velosite$ (60)

- Rezistans indeksi [$RI = (pik\ sistolik\ velosite - diyastol\ sonu\ velosite) / pik\ sistolik\ velosite$](61)

- S/D oranı: $Pik\ sistolik\ velosite / diyastol\ sonu\ velosite$ (62)

Pulsatilite indeksi, dalga formunun özelliklerinin daha doğru bir şekilde tahmin edilmesini sağladığı için RI veya S/D oranına tercih edilir(63).

-Serebroplasental oran: Orta serebral arterin pulsatilite veya direnç indeksi, serebroplasental oranı (CPR) belirlemek için umbilikal arterin indeksine bölünür. "Beyin koruyucu" etki, daha yüksek diyastolik akışla sonuçlanan hipoksemiye tepki olarak orta serebral arterdeki vazodilatasyondan kaynaklanır(64).

Geç başlangıçlı FGK'de, mevcut tek Doppler değişikliği CPR'deki azalma olabilir(65).

-Duktus Venozus: Duktus venozus dopplerinde a dalgasının olmaması veya tersine dönmesi gibi fetal Doppler anormallikleri geç değişikliklerdir ve FGK'de fetal dekompanzasyonla ilişkilidir(66)

SGA ve İUGG ayrımında, İUGG tanı aşamasında karışıklıklar meydana gelmesi sebebiyle 2016 yılında Delphi konsensüs metodolojisi kullanılarak İUGG tanımı yapılmış ve yayınlanmıştır;

Delphi konsensus kriterlerine göre erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı İUGG ayrımı 32 hafta sınır alınarak yapılmıştır. Geç başlangıçlı İUGG için; konjenital anomaliler ekarte edildikten sonra İUGG başlangıcının 32.hafta ve sonraki bir dönemde olması, AC/TFA ölçümünün 3 persentilin altında olması ya da şu 3 kriterden ikisinin olması durumudur:

1. AC/TFA değerlerinden birinin 10 persentilin altında olması
2. Büyüme persentil eğrilerinde AC/TFA'nın persentil eğrilerini keserek 2 quartilden(çeyreklikten) daha fazla düşmesi
3. CPR 5 persentilden küçük olması ya da umbilikal Arter-PI 95 persentilin üstüne olması(17)

Tablo 1. Konjenital anomali yokluğunda erken ve geç başlangıçlı İUGG tanımının Delphi Konsensus Prosedürüne göre tanımlaması (17)

Erken Başlangıçlı İUGG	Geç Başlangıçlı İUGG
Konjenital anomali yok ve GY<32 hafta AC/TFA<3 persentil veya UA diyastol sonu akım yokluğu Veya 1. AC/TFA <10 persentil ile birlikte 2. UtA-PI>95 persentil ve/veya 3. UA-PI>95 persentil	Konjenital anomali yok ve GY≥32 hafta AC/TFA<3 persentil Veya aşağıdaki üç maddeden en az ikisi 1. AC/TFA < 10 persentil 2. Büyüme persentil eğrilerinde AC/TFA'nın persentil eğrilerini keserek 2 quartilden(çeyreklikten) fazla düşmesi 3. CPR< 5 persentil veya UA-PI >95 persentil

2.1.6. Yönetim

Kromozomal ve yapısal olarak normal fetüslerde gebelikte FGK'nin yönetimi aşağıdaki şekilde ele alınmaktadır. Bu vakaların çoğunda uteroplental yetmezlik ana faktördür(67).

Uteroplental yetmezliğe bağlı büyüme geriliği şüphesi olan bir gebeliğin en iyi yönetimi için; Biyofizik profil(BPP), fetal büyüme hızı ve fetal arteriyel/venöz arterlerde kan akışına direnç (Doppler velosimetre) parametrelerini içeren, uterus ve plasentanın ultrasonografi ile muayenesi gereklidir. Bunlar, fetal değerlendirmenin ve gebeliğin yönetimiyle ilgili temel bileşenlerdir. Amaç, intrauterin exitus olasılığı en yüksek olan ve doğumdan fayda sağlayabilecek fetüsleri saptamaktır. Gözlemsel kanıtlara göre, FGK'yi tanıyacak ve yönetecek bir sistem kullanmak ölü doğumların önüne geçebilir(67).

FGK'deki Doppler ve biyofiziksel değişiklikler tipik olarak aşağıdaki sırada gerçekleşir:

-İlk hemodinamik değişiklik, umbilikal venöz akışta azalmadır. Venöz akış, fetal karaciğerden kalbe ve daha hayati organlara yönlendirilir. FGK'nin ilk biyometrik göstergesi, karaciğer boyutunda azalmaya bağlı olarak fetal karın çevresinde bir büyüme gecikmesidir.

- Plasental yataktaki artan direnç nedeniyle umbilikal arter Doppler indeksi artar (end-diyastolde azalma)

- Orta serebral arter (MCA) Doppler pulsatilite indeksi azalır (diyastol sonu akışında artış), amaç beyin öncelikli perfüzyonudur (beyin koruyucu etki).

- Artan plasental vasküler direnç, umbilikal arterin diyastol sonu akışının kaybolmasına ve sonunda tersine dönmesine neden olur.

- Fetal beyne giden kanda PCO2'deki artış ve PO2'deki azalma nedeniyle, MCA pik sistolik hızı artar(68)

- Beyin koruyucu hemodinamik değişiklikler azalmaya başladığında, MCA pulsatilite indeksi (MCAPİ) normalleşir veya diyastolik akış azaldıkça anormal şekilde yükselir.

- Fetusta kronik hipoksi ve yetersiz beslenme kalp fonksiyonlarını bozarak duktus venozusta diyastol sonu akışın kaybolmasına ve hatta tersine dönmesine aynı zamanda pulsatil umbilikal venöz akışa dahi yol açabilir.

- Son olarak, triküspit yetersizliği ve aortik arkta ters akış gibi preterminal olaylar ortaya çıkabilir.

Bu dizinin sonunda, biyofiziksel değişiklikler çoğunlukla belirgin hale gelir: Non-stress test (NST) non-reaktif hale gelir, BPP puanı düşer ve uterin kontraksiyonlara geç deselerasyonlar eşlik eder. Bununla birlikte, FGK fetüslerinde fetal fonksiyonların bozulmasında kardiyovasküler (Doppler) ve davranışsal (BPP) belirtiler büyük ölçüde birbirinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir, bu da uyumsuz Doppler ve BPP bulgularına yol açar(69).

Hastaneye yatış endikasyonlarını tanımlayan herhangi bir veri yoktur. Günlük ve hatta daha sık anne veya fetüs muayenesi gerektiğinde, Lausman A ve ark. (70)ve diğerleri hastaneye yatışı önermektedirler(örn. ters diyastolik akış nedeniyle günlük BPP skoru). Hastaneye yatırmanın veya yatak istirahatinin fetal büyümeyi veya sonucu desteklediğine dair bir kanıt yoktur, ancak hastanede yatış, günlük fetal testlere kolay erişim sağlar ve fetal aktivitede azalma veya diğer sorunların gelişmesi durumunda erken tanı ve yönetim sağlar(71).

Tahmini fetal ağırlıkları 10 persentilin altında ve/veya karın çevreleri 10 persentilin altında olan fetüslerde, orta serebral arter (MCA) ve umbilikal arterin (UA) pulsatilite indeksi haftalık olarak ölçülür. İkisinden biri anormal ise (umbilikal

arter için 95 persentil üzeri; MCA için 10 persentil altı) FGK etyolojisi plasental yetmezlik olarak tanımlanır. Gözlemler, bazı FGK'lerde, MCA Doppler'in ilk bozulan parametre olabileceğini ve ardından umbilikal arter Dopplerinin bozulmasının gelebileceğini göstermektedir. Umbilikal arter değerlendirmesi için için obstetrikte Doppler velosimetrisinin kullanımına ilişkin International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) kılavuzunda açıklanan yöntemin kullanılması önerilmektedir(72).

Ardışık Doppler sonuçları normalse, Doppler tetkiklerinin sıklığı iki haftalık aralarla tekrarlanacak şekilde azaltılır. TFA'nın 5 persentilin üzerinde olduğu olgularda, normal gelişim hızı, normal amniyotik sıvı hacmi ve plasenta disfonksiyonu için maternal risk faktörü olmayan bir fetüs için iki haftalık muayene aralığı uygundur. Maternal-Fetal Tıp Derneği'ne göre, ilk başta 1-2 haftada bir umbilikal arter Doppler testleri yapılmalıdır. Her şey yolundaysa, muayeneler arasındaki süre iki ila dört haftaya kadar uzatılabilir(21).

Umbilikal arter diyastolik kan akımı mevcut ancak azalmışsa (anormal umbilikal arter pulsatile indeksi [UA PI] >95persentil ise), diyastolik akımın kaybolmasına veya ters akıma ilerlemeyi kontrol etmek için haftalık Doppler değerlendirmesi gereklidir(21).

Fetüsün kardiyovasküler ve metabolik sağlığındaki bir azalma, umbilikal arterde diyastol sonu akımın olmaması veya tersine dönmesi ile testpit edilebilir. Bu anormal parametrelerden herhangi biri farkedilirse doğum düşünülmelidir. Günlük NST veya BPP testi sağlıklı olduğu sürece, doğum kararı gebelik yaşına göre verilir(21).

Ters diyastolik akışla bağlantılı olan yenidoğan sonuçları, diyastolik akışın yokluğuna göre daha kötüdür. Örneğin, umbilikal arter diyastol akım olmayan ve ters akım olan 143 FGK'li gebeliğin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ters akım olanlarda ölüm oranı beş kattan daha fazla görülmüştür(73)

Gelişme kısıtlılığı olan fetüste venöz dolaşımdaki anormallikler, örneğin duktus venozus akımının yokluğu veya ters akım olması (a dalgasının olmaması veya ters olması), veya pulsatil umbilikal venöz akışın olması geç görülen bulgulardır.

Bunlar genellikle arteriyel sistemdeki değişikliklerin tespitinden iki hafta kadar sonra ortaya çıkarlar(74).

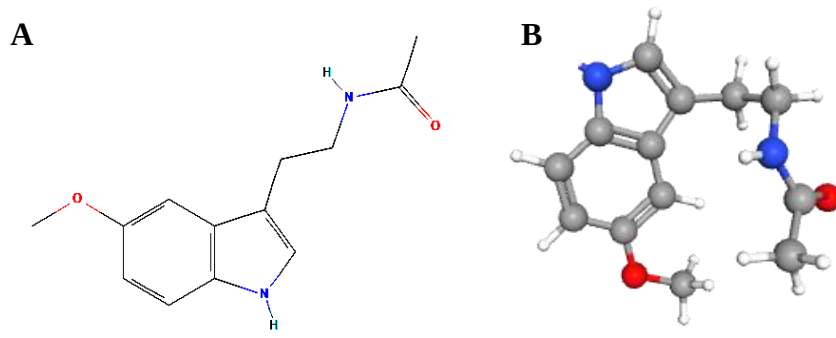
Umbilikal arter direnci zamanla arttığından, fetal kalp fonksiyonunu etkileyip santral venöz basıncın yükselmesine neden olabilir, bu da duktus venozus ve diğer büyük vasküler yapılarıdaki diyastolik akışı azaltır. “a” dalgasının kaybolmasıyla, duktus venozus direnç indeksi yükselir. Duktus venozus a dalgasının kaybolması veya tersine dönmesi, dolaşım bozukluğunu düşündürür, asideminin ve yaklaşan ölümün erken bir göstergesi olabilir(74,75).

2.1.7. Doğumun Zamanlanması

TFA 3-10 persentil arası olup Doppler bulgusu olmayan fetusların 38+0-39+0 arasındaki gebelik haftasında doğurtulması, TFA 3 persentil altında olup izole İUGG’si olanların 37+0 gebelik haftası itibarı ile doğurtulması, Doppler bulgularında bozulma olan gebeliklerin ise daha erken doğum ile sonlandırılması ACOG tarafından önerilmektedir(76).

2.2. MELATONİN

Küçük, amfifilik bir indolamin molekülü olan melatonin (5-metoksi-N-asetil triptamin), başlı başına biyolojik olarak aktif bir molekül olan serotonininden (5-hidroksi-triptamin) de novo sentezlenir. Melatonin, epifiz bezinden salgılanan ve hem yetişkinlerin hem de fetusların hedef dokularındaki belirli G-protein-bağlı melatonin reseptörleri üzerinde etkili olan bir endokrin hormon olarak değerlendirilmiştir(77,78). Melatonin’in yerel parakrin ve otokrin etkilere sahip olduğu gösterilmiştir, bunların bir kısmı muhtemelen spesifik melatonin reseptörlerinden bağımsızdır(79). Son zamanlarda çeşitli hayvan hücreleri ve dokularının yanı sıra çeşitli organizmalar da dahil olmak üzere tüm canlılar tarafından küçük miktarlarda sentezlendiği bildirilmiştir(80,81).



Şekil 1. Melatonin molekülünün (A) 2 boyutlu ve (B) 3 boyutlu görüntüsü(82)

Melatonin iki adımda serotonininden sentezlenir. İlk adım, arilalkilamin N-asetiltransferaz (AANAT) ile gerçekleşir; Serotonini, hız sınırlayıcı adım olan N-asetil serotonin'e asetiller. İkinci adım ise N-asetil serotoninin metilasyonu ve hidroksiindol -O-metiltransferaz enzimi aracılığıyla gerçekleşir (HIOMT- ayrıca N-asetilserotonin O-metiltransferaz (ASMT) olarak da adlandırılır)(83,84). $C_{13}H_{16}N_2O_2$ olarak formülize edilir(85).

Melatonin embriyo implantasyonunu destekler(86,87), doğum sürecini düzenler(88), plasental verimliliği ve doğum ağırlığını artırır(15), gebelik oranlarını hem hayvanlarda hem de insanlarda artırır(89,90). Fetal nöroproteksiyonda önemli bir rol oynar(91). Ayrıca, insan plasentasında reseptör bağımlı yol ile trofoblast apoptozunu önemli ölçüde azaltır(92).

Gebeliğin sonlarına doğru gündüz melatonin seviyelerinin yükselme eğilimi gösterdiği fakat bunun normal tekil gebelikte anlamlı olmadığı, ikiz gebeliklerde ise 28.haftadan sonra anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Gece serum melatonin seviyelerinin ise gebelik boyunca gündüz değerlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu, özellikle 24. haftadan sonra yükseldiği, 32. haftadan sonra anlamlı yükseklik gösterdiği, normal tekil gebeliklerde puerperal 2.günde gebe olunmayan dönemdeki seviyelerine gerilediği gösterilmiştir. Gebelikte maternal serumda yükselen melatonin seviyesinin kaynağının maternal epifiz bezi olduğu düşünülmekte, çünkü doğumda ölçülen umbilikal vendeki ve arterdeki melatonin seviyelerinde anlamlı yükseklik olmadığı ve maternal dolaşımdaki ölçülenden daha düşük olduğu saptanmıştır(93).

İUGG'lı bir ovine modelini kullanan çalışmalar melatonin uygulamasının uteroplental kan akışını arttırdığını(94), fetal büyümeyi arttırdığını(95) ve plasental oksidatif stresi azalttığını göstermiştir(15).

Gebeliğin geç döneminde ratlarda yetersiz beslenme plasenta veriminde azalmaya, İUGG'ye ve düşük doğum ağırlığına neden olmuştur. Yetersiz beslenenlerde melatonin tedavisinin plasental verimde artışı sağlayıp doğumdaki fetal ağırlığı arttırdığı gösterilmiştir(15)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No.lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. (E. Kurul – E-2-22-2343 No.lu çalışma 07/09/2022) (EK- 1).

Etik kurul onayı alınmasından sonra çalışma protokolünde belirlenmiş kriterlere göre bilgilendirilmiş gönüllü olur formu her katılımcı için doldurularak çalışmaya alındı. (EK-2). Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız için G*Power 3.1 versiyonu ile örneklem büyüklüğü 0.05 alpha error ve 0.95 power için 16 gebe (8 kontrol; 8 çalışma grubu) olarak hesaplandı.

Çalışmamız prospektif vaka-kontrol çalışması olarak yapıldı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Doğumhane Servisi ve Perinatoloji servisine yatan, ACOG 2021 kriterlerine ve çalışmada dahil etme/dışlama kriterlerine bağlı olarak 28 geç başlangıçlı İUGG tanılı gebe ve TFA'sı 10-90 persentil aralığında olup dahil etme/ dışlama kriterlerine göre 28 kontrol grubu gebe olmak üzere 56 kişilik çalışma grubu oluşturuldu.

Çoğul gebelikler, 18 yaş altı ve 35 yaş üstü olan gebeler, VKİ>35, kronik, mental, fiziksel hastalığı bulunanlar, ciddi hepatik, renal, gastrointestinal kronik/akut inflamatuvar hastalık, hipertiroidi, hipotirodi, hipertansiyon, tip1/2 Diabetes Mellitus, PKOS, malignite öyküsü olanlar, daha önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü olanlar, makrozomik fetüs olan gebeler, çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubunu; gebelik izlemlerinde İUGG dışında tanı konulmamış olan, 32 hafta üzerinde izole İUGG tanısı almış, TFA'sı 3 persentilden düşük olan, düzenli takip edilen dışlama kriterlerine uyan tekil geç başlangıçlı İUGG grubu gebeler oluşturdu. Kontrol grubunu; gebelik izlemlerinde problem olmayan, düzenli takipli, TFA 10.-90. persentiller dahilinde olan, dışlama kriterlerine uyan tekil gebeler oluşturdu.

Gebelik haftası, son adet tarihi ile hesaplanarak, veya bilinmiyorsa 11-14. hafta CRL ölçümü baz alınarak tespit edildi. SAT ve CRL ile hesaplanan gebelik haftalarında 1 haftadan daha az fark var ise SAT, 1 haftadan daha fazla fark var ise CRL ölçümüyle hesaplanan gebelik yaşı baz alındı. İUGG tanısı, TFA'nın gebelik

haftasına göre 3. persentilden daha düşük olması şeklinde konuldu. Gebelerin tamamına tek kullanıcı tarafından aynı ultrasonografi cihazı ile fetal biyometri ölçümleri (BPD, HC, AC, FL), umblikal arter ve orta serebral arter doppler ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler kullanılarak Hadlock IV formülü ile TFA hesaplandı. TFA'nın kaçınıcı persentilde olduğu, Hadlock grafiklerine göre hesaplandı(18).

Annenin demografik verileri (yaş, boy, kilo, VKİ, gravida, parite, sigara-alkol kullanım durumu), rutin olarak yatışında alınan tam kan (HB,WBC,PLT) ve biyokimya parametreleri (AST,ALT,Üre,kreatinin) kaydedildi, çevresel şartlardan oldukça hızlı etkilenen moleküller olmalarından dolayı hemen santrifüj cihazıyla 3000 devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüjden sonra serum örnekleri, kit önerileri doğrultusunda çalışılana kadar -80C' de bekletildi.

Melatonin Test Prensibi: Bu testte kompetitif inhibisyon enzimi immunoassay yöntemi kullanılır. Bir mikrolaka, anti-melatonin monoklonal antikoru ile önceden kaplanmışdır. Melatonine spesifik önceden kaplanmış antikoru ile, biotin işaretli melatonin ve işaretlenmemiş melatonin (Standartlar veya numuneler) arasında kompetitif bir inhibe edici süreç başlatılır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış konjugat çıkarılır. Daha sonra, her bir mikrolaka kuyusu, avidin konjuge Horseradish Peroxidase (HRP) ile doldurulur ve inkübasyona bırakılır. Numunedeki melatonin konsantrasyonu ile bağlı HRP konjugatı miktarı arasındaki ilişki ters orantılıdır. Substrat solüsyonunun eklenmesinin ardından, ortaya çıkan rengin yoğunluğu, numunede bulunan melatonin miktarı ile ters orantılıdır.

Reaksiyon durdurma solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve absorbans 450nm dalga boyunda ölçülür.

Kitin melatonin tespit aralığı 12.35-1,000pg/mL'dir.

Çalışmamızda 32-37 hafta arası geç başlangıçlı İUGG tanılı gebelerde serum melatonin düzeyi ile kontrol grubu 32-37 hafta arası normal gebelerde serum melatonin düzeyleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında yapılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde normal dağılım gösterenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyenlerde ise Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Bazı parametrelerin tanıdaki değerini ölçmek için Receiver operating characteristic (ROC) eğrileri çizilmiştir. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28 vaka ve 28 kontrol olmak üzere toplam 56 gebe dahil edilmiştir. Hasta grubunda bulunanların yaş ortalaması $30,1 \pm 6,3$ olarak kontrol grubunda bulunanların yaş ortalaması ise $28,5 \pm 6,8$ olarak bulunmuş olup gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,355$).

Hasta grubunda bulunanların VKİ değeri kontrol grubunda bulunanların ortalamasından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,035$). Gruplar arasında boy ($p=0,386$) ve kilo ($p=0,101$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların yaş ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
Yaş	$30,1 \pm 6,3$	$28,5 \pm 6,8$	0,355*
Boy	$165,0 \pm 4,3$	$166,0 \pm 4,0$	0,386*
Kilo	$72,8 \pm 7,9$	$76,1 \pm 6,9$	0,101*
BMI	$26,7 \pm 2,6$	$27,6 \pm 1,5$	0,035**

*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda bulunanların 7'si (%25) sigara, 1'i (%3,6) ise alkol kullanmaktadır. Kontrol grubunda sigara ve alkol kullanan bulunmamaktadır. Gruplar arasında sigara içme oranı açısından anlamlı farklılık görülmüş iken ($p=0,01$); alkol kullanma oranı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=1,000$)(Tablo 3).

Tablo 3. Grupların sigara ve alkol kullanma oranlarının karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Sigara	Var	7	25,0	0	,0	0,01
	Yok	21	75,0	28	100,0	
Alkol	Var	1	3,6	0	,0	1,000
	Yok	27	96,4	28	100,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Gruplar arasında gebelik haftası ($p=0,297$), gravide ($p=0,797$), parite ($p=0,957$), yaşayan ($p=0,859$) ve abortus ($p=0,330$) açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların gebelik haftası ve doğumla ilgili özelliklerin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Gebelik haftası	35,0±1,2	35,0±1,3	0,297
Gravide, Ortanca (IQR)	2,0 (1,0-2,5)	2,0 (1,0-3,5)	0,797
Parite, Ortanca (IQR)	0,5 (,0-1,0)	0,5 (,0-1,5)	0,957
Yaşayan, Ortanca (IQR)	0,5 (,0-1,0)	0,5 (,0-1,5)	0,859
Abortus, Ortanca (IQR)	0 (,0-1,0)	0 (,0-1,0)	0,330

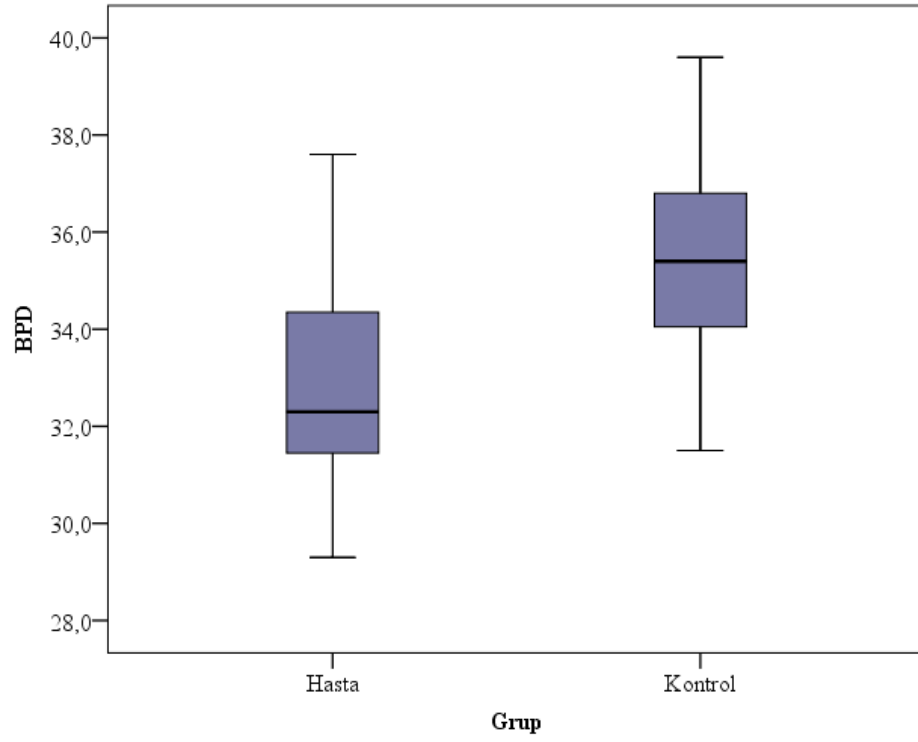
*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda bulunanların BPD, HC, AC ve FL ölçüsü kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 5, Şekil 1-4).

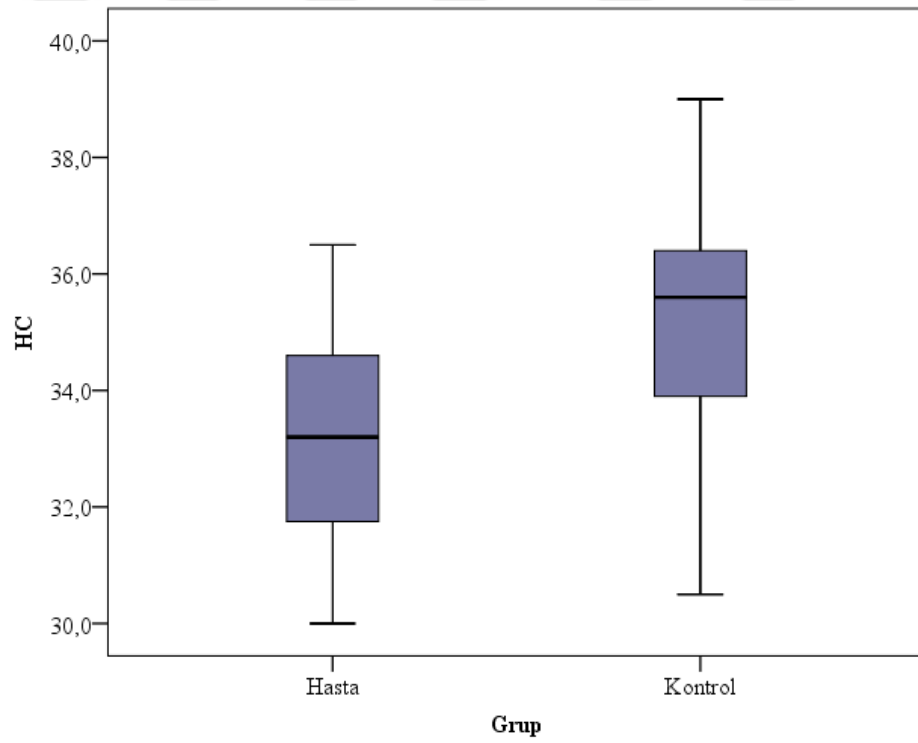
Tablo 5. Grupların USG ölçümlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	
BPD	33,0±2,1	35,4±2,0	<0,001*
HC	33,3±2,1	35,3±1,9	<0,001*
AC	31,1±1,7	35,2±2,0	<0,001**
FL	33,1±1,7	35,2±2,1	<0,001*

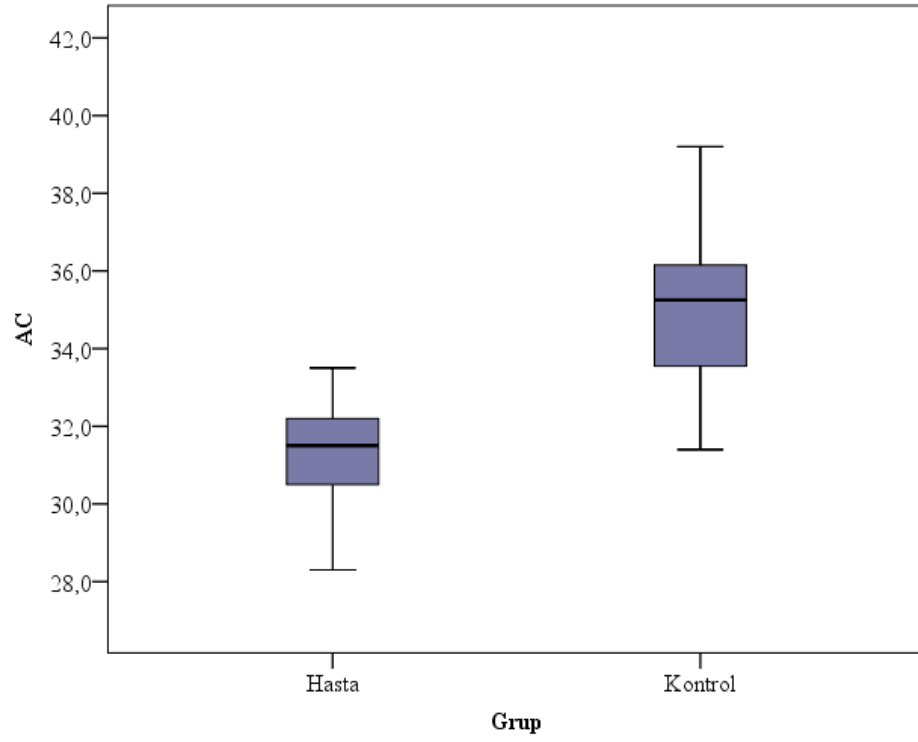
*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



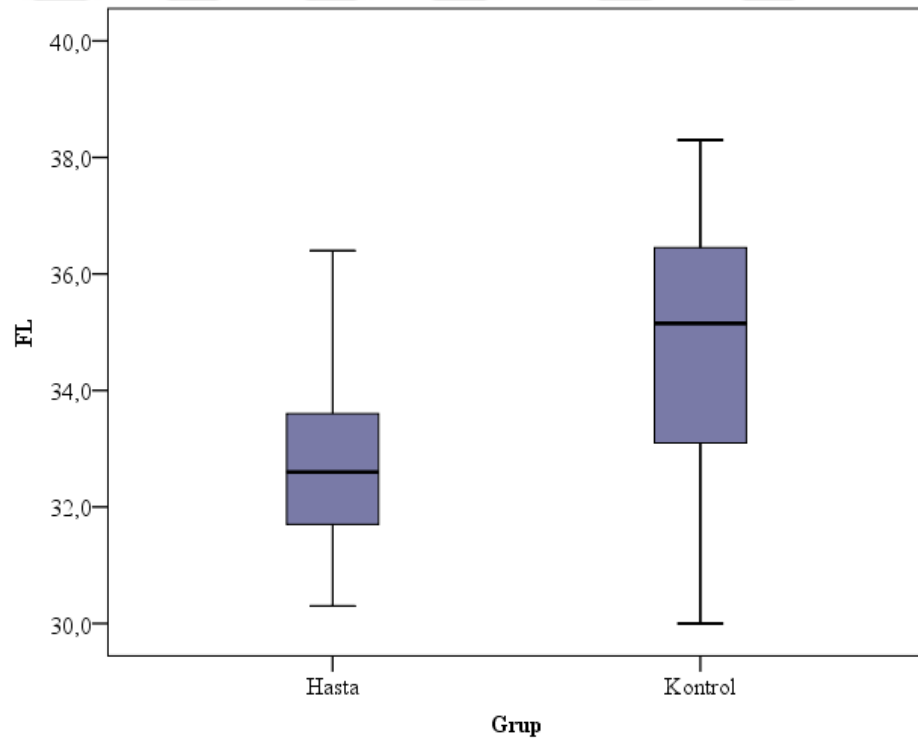
Şekil 2. Grupların BPD ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Grupların HC ölçümlerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Grupların AC ölçümlerinin karşılaştırılması



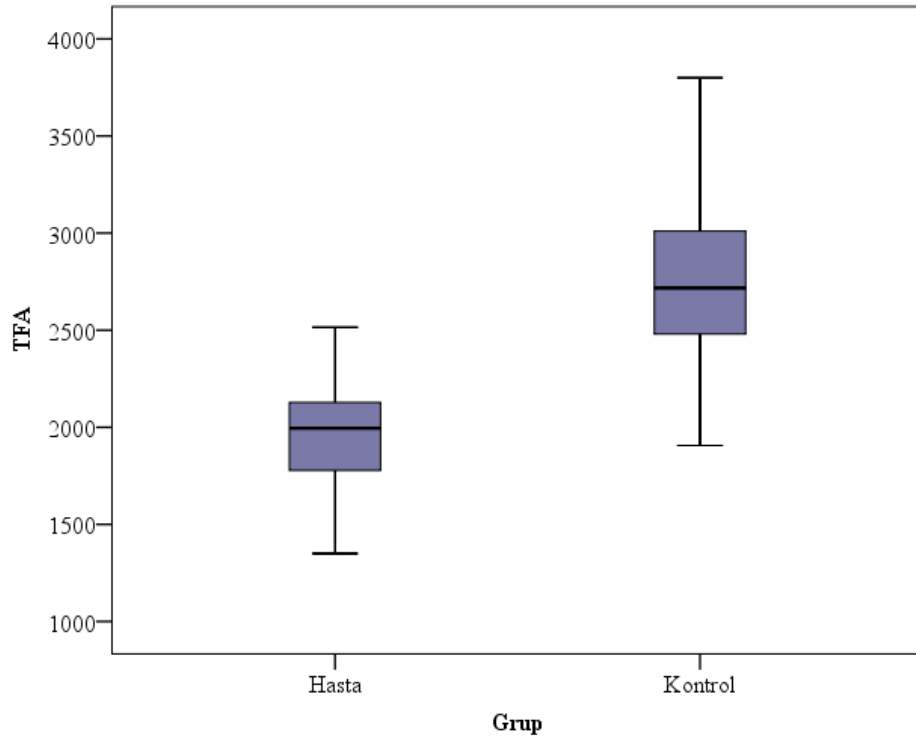
Şekil 5. Grupların FL ölçümlerinin karşılaştırılması

Hasta grubunda bulunanların TFA değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Gruplar arasında UA S/D ($p=0,320$), UA P ($p=0,724$) ve UA PI persentilleri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Hasta grubunda bulunanların MCA PI değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,001$). (Tablo 6, Şekil 5,6).

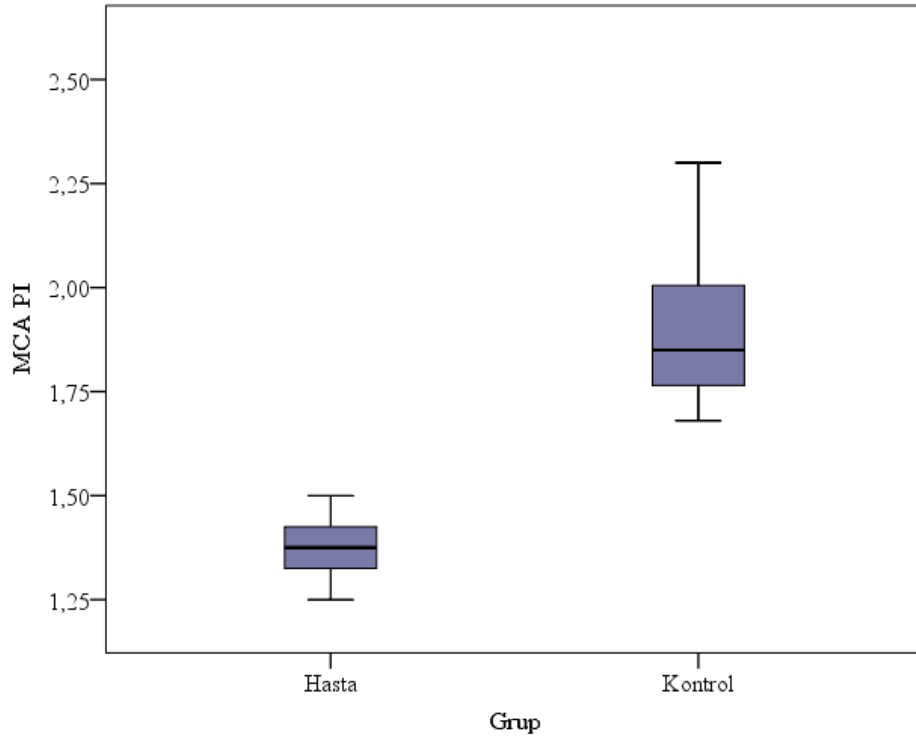
Tablo 6. Grupların TFA, UA S/D, UA PI, UA PI persentil ve MCA PI değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
	Ort±SS	Ort±SS	
TFA	1969,3±350,3	2744,1±497,2	<0,001*
UA S/D	2,6±,6	2,5±,2	0,320*
UA PI	1,0±,2	1,0±,1	0,724**
UA PI persentil	58,7±33,7	63,4±15,1	0,512**
MCA PI	1,4±,1	1,9±,3	<0,001**

*Student t testi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



Şekil 6. Grupların TFA değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 7. Grupların MCA PI değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasında Hb açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,254$)(Tablo 7).

Tablo 7. Grupların Hb değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Hb	11,8±1,1	11,4±1,4	0,254

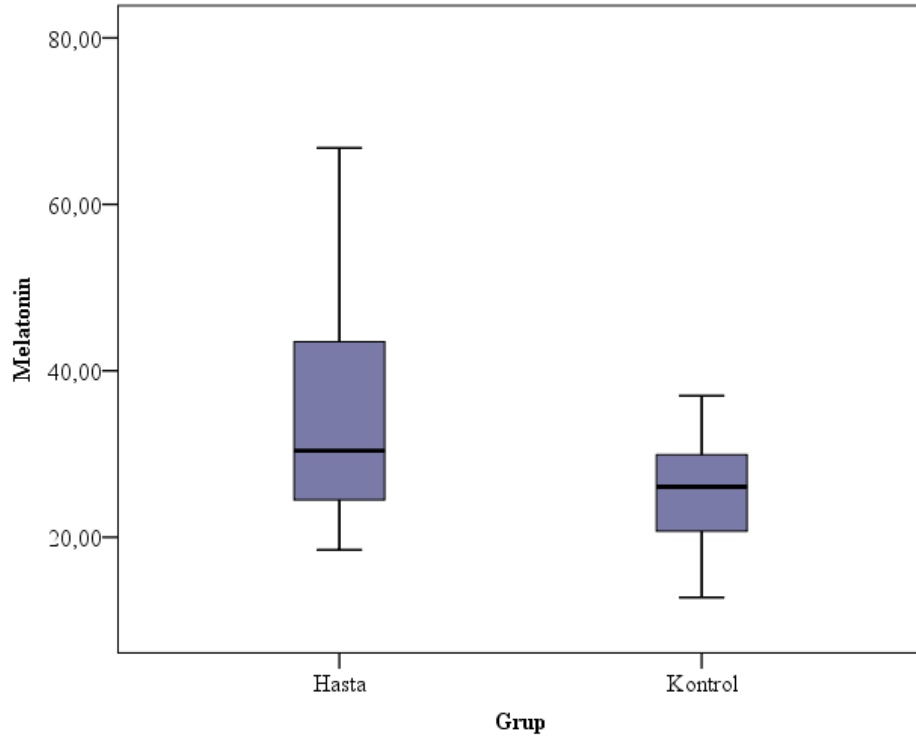
* Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda bulunanların Melatonin değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,009$)(Tablo 8, Şekil 6).

Tablo 8. Grupların melatonin değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Melatonin	35,5±15,2	25,2±6,3	0,009

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.



Şekil 8. Grupların melatonin değerlerinin karşılaştırılması

Sigara içen hastalar dışlandığında hasta grubunda bulunanların Melatonin değeri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$)(Tablo 9).

Tablo 9. Sigara içmeyenlerde grupların melatonin değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Melatonin	38,5±15,5	25,2±6,3	0,001

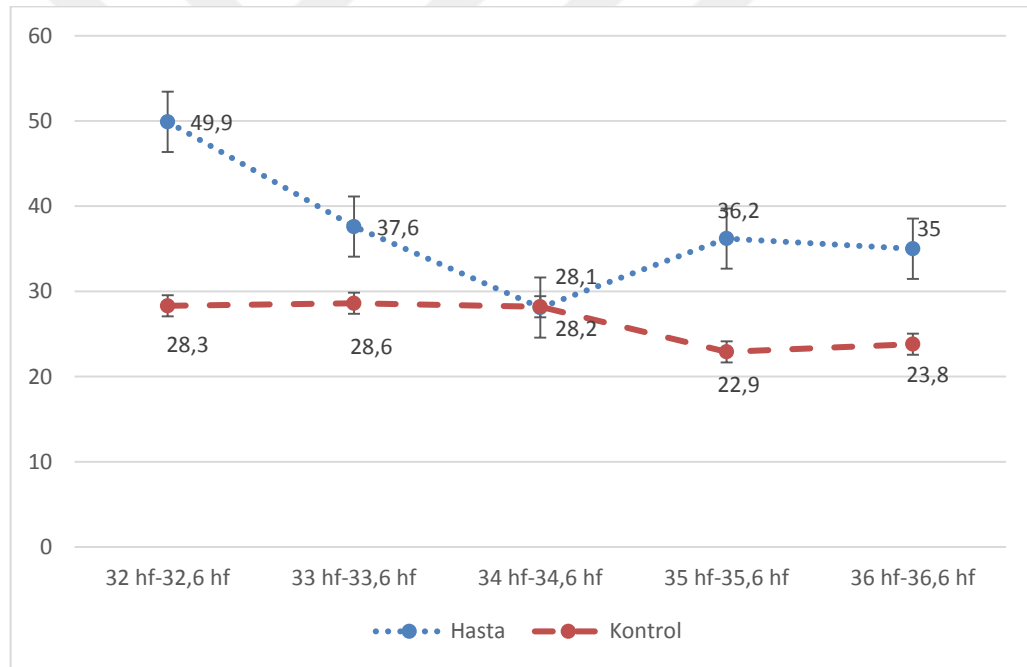
*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Gruplar gebelik haftasına göre ayrıldığında her kategori kendi içinde incelenmiş ve gruplar arasında melatonin açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 10, Şekil 7).

Tablo 10. Gebelik haftalarında gruplara göre melatonin düzeyinin karşılaştırılması

		Melatonin	p*
		Ort±SS	
32 hf-32,6 hf	Hasta	49,9±12,7	0,100
	Kontrol	28,3±4,0	
33 hf-33,6 hf	Hasta	37,6±15,3	0,800
	Kontrol	28,6±7,7	
34 hf-34,6 hf	Hasta	28,1±9,6	0,876
	Kontrol	28,2±6,0	
35 hf-35,6 hf	Hasta	36,2±17,5	0,114
	Kontrol	22,9±7,4	
36 hf-36,6 hf	Hasta	35,0±17,0	0,147
	Kontrol	23,8±5,7	

*Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

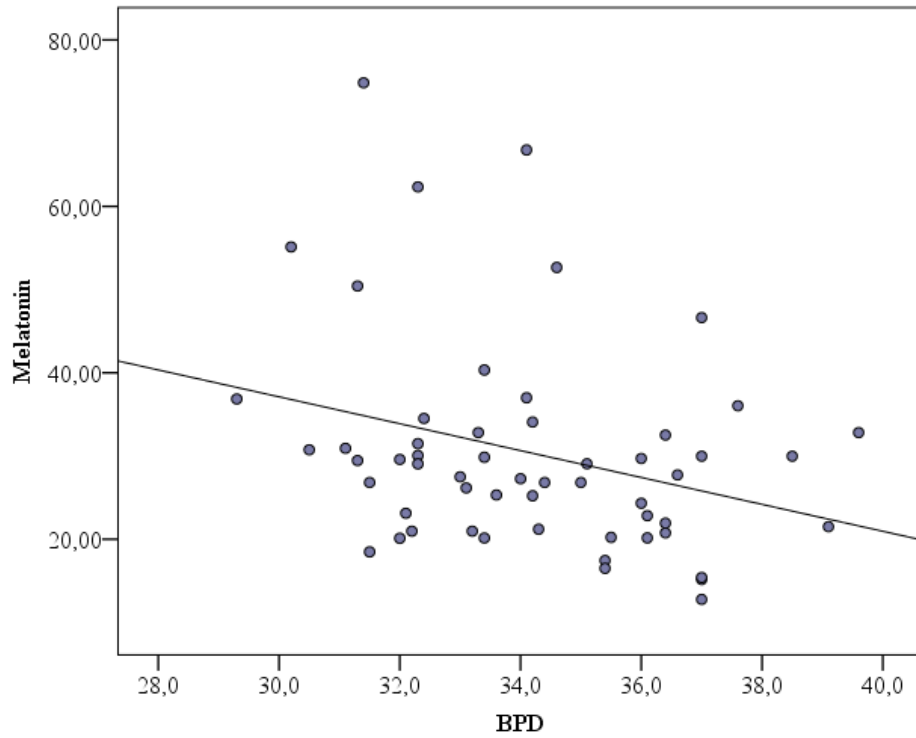


Şekil 9. Gebelik haftalarında gruplara göre melatonin düzeyinin karşılaştırılması

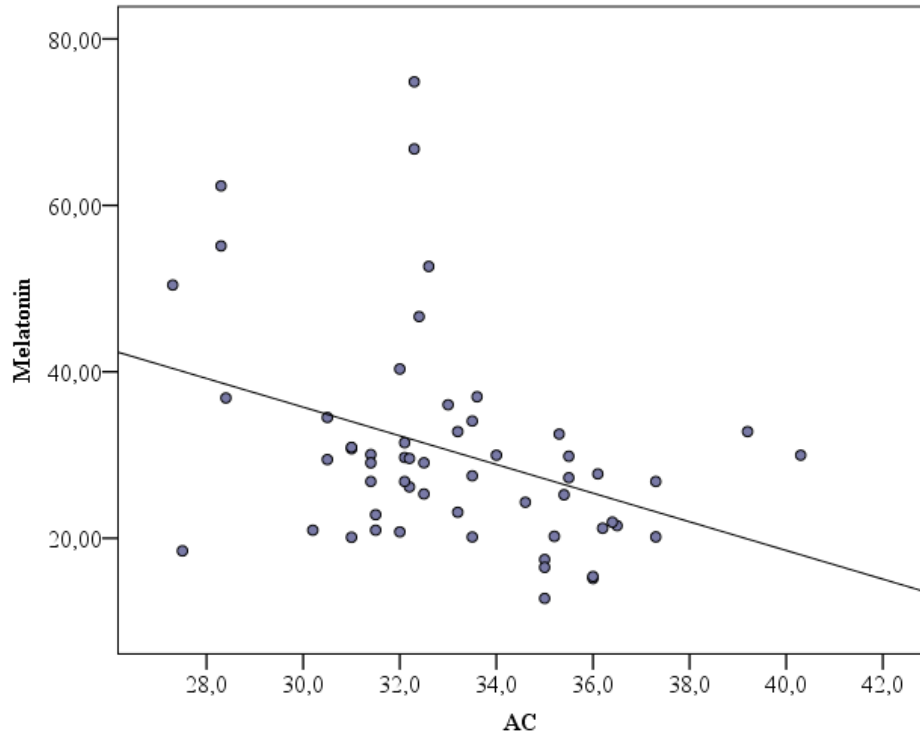
Gebelerde melatonin ile BPD, AC ve TFA arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görülmüştür (Tablo 11, Şekil 8-10).

Tablo 11. Gebelerde melatonin ile diğer parametrelerin korelasyonu

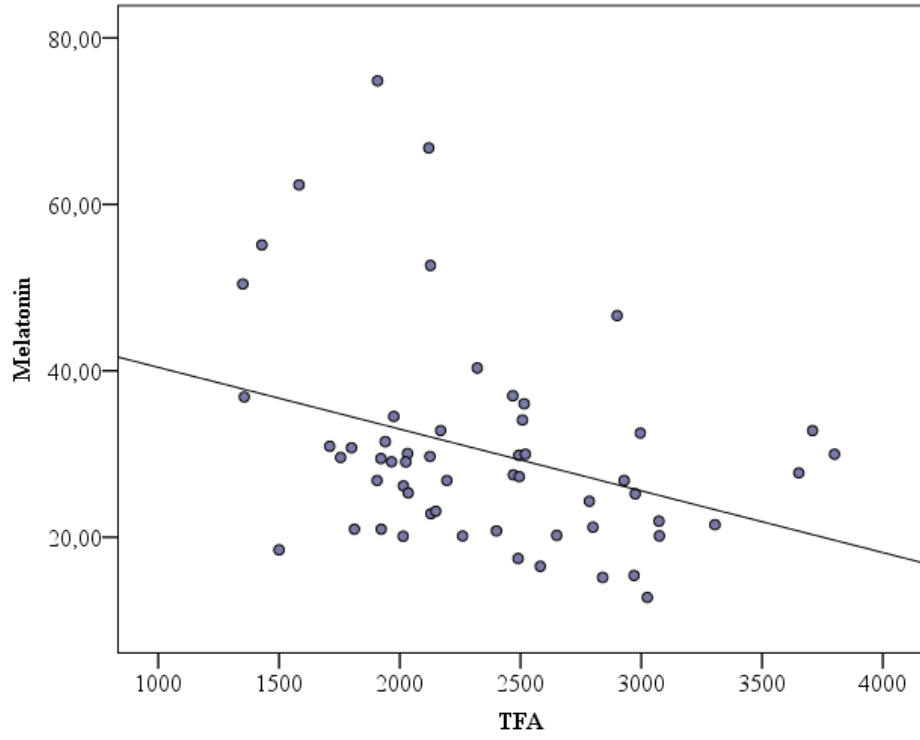
	Melatonin	
	r	P
Yaş	-0,049	0,721
Boy	0,006	0,968
Kilo	-0,002	0,986
BMI	-0,047	0,733
Gebelik haftası	-0,236	0,080
Gravide	-0,102	0,455
Parite	-0,199	0,142
Yaşayan	-0,196	0,148
Abortus	0,013	0,922
BPD	-0,276	0,039
HC	-0,221	0,101
AC	-0,317	0,017
FL	-0,241	0,074
TFA	-0,321	0,016
UASD	-0,127	0,352
UAPİ	-0,152	0,262
UAPİ-persentil	-0,193	0,155
MCA PI	-0,156	0,250
Hgb	0,074	0,589



Şekil 10. Melatonin ile BPD değerinin korelasyonu



Şekil 11. Melatonin ile AC değerinin korelasyonu

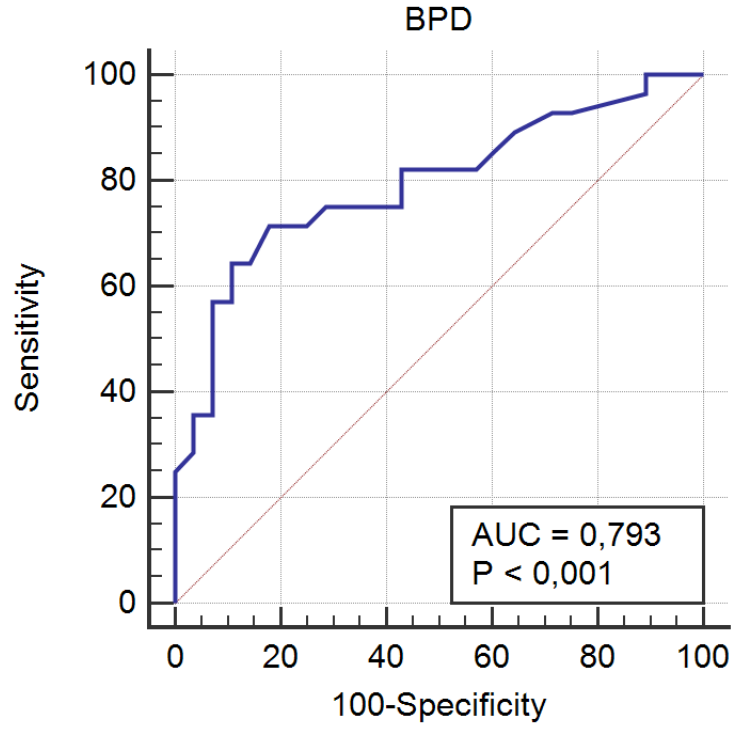


Şekil 12. Melatonin ile TFA değerinin korelasyonu

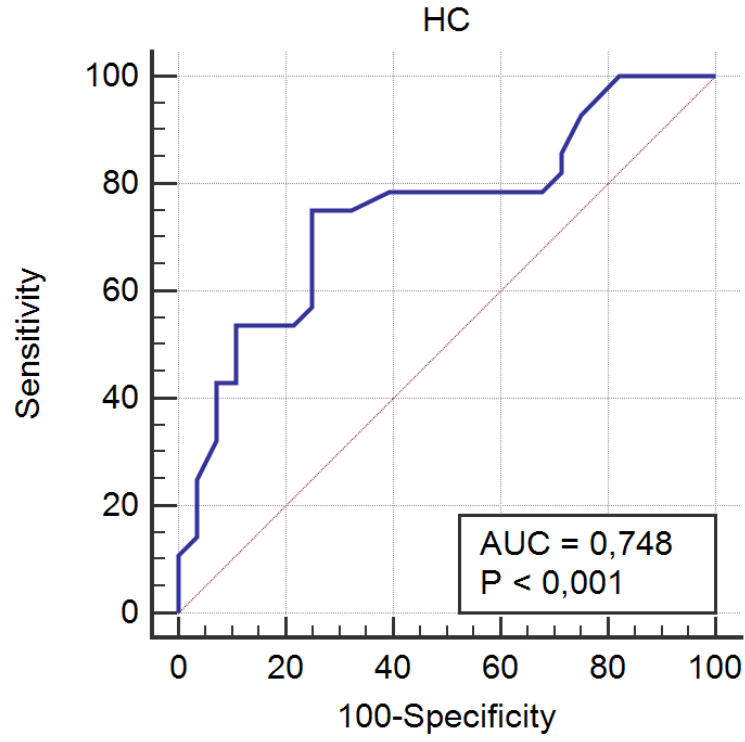
Çeşitli değerlerin İUGG'yi predikte edebilme kapasiteleri ROC analizi ile araştırılmış ve cut-off değerleri belirlenmiştir. BPD için 33,2 değeri cut-off olarak alındığında %64,3 sensitivite, %89,3 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. HC için 34,1 değeri cut-off olarak alındığında %75 sensitivite, %75 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. AC için 32,4 değeri cut-off olarak alındığında %89,3 sensitivite, %96,4 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. FL için 34,4 değeri cut-off olarak alındığında %89,3 sensitivite, %64,3 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. TFA için 2400 değeri cut-off olarak alındığında %92,9 sensitivite, %82,1 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. MCA PI için 1,5 değeri cut-off olarak alındığında %92,9 sensitivite, %100 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür. Melatonin için 27,73 değeri cut-off olarak alındığında %67,9 sensitivite, %67,9 spesifite saptanmış ve iyi bir belirleyici olduğu görülmüştür (Tablo 12, Şekil 11-16).

Tablo 12. Ölçülen parametrelerin İUGG'yi belirlemedeki spesifite ve sensitivite

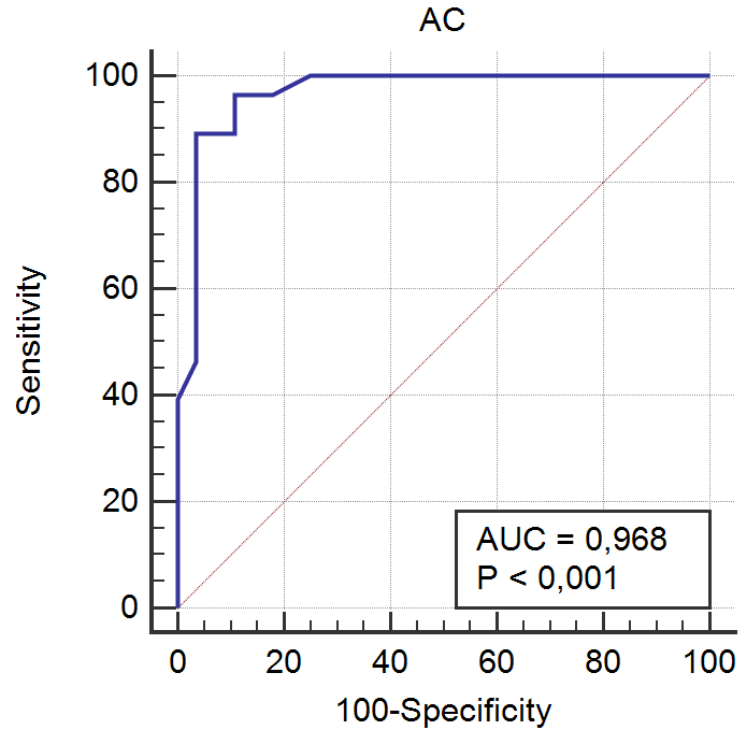
	Alan	p	%95 güven aralığı		Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
			Alt sınır	Üst sınır				
BPD≤33,2	0,793	<0,001	0,664	0,890	64,3	89,3	85,7	71,4
HC≤34,1	0,748	<0,001	0,614	0,855	75	75	75	75
AC≤32,4	0,968	<0,001	0,883	0,997	89,3	96,4	96,2	90
FL≤34,4	0,776	<0,001	0,644	0,876	89,3	64,3	71,4	85,7
TFA≤2400	0,906	<0,001	0,797	0,967	92,9	82,1	83,9	92
Melatonin>27,73	0,703	0,004	0,566	0,818	67,9	67,9	67,9	67,9
MCA PI≤1,5	0,977	<0,001	0,896	0,999	92,9	100	100	93,3



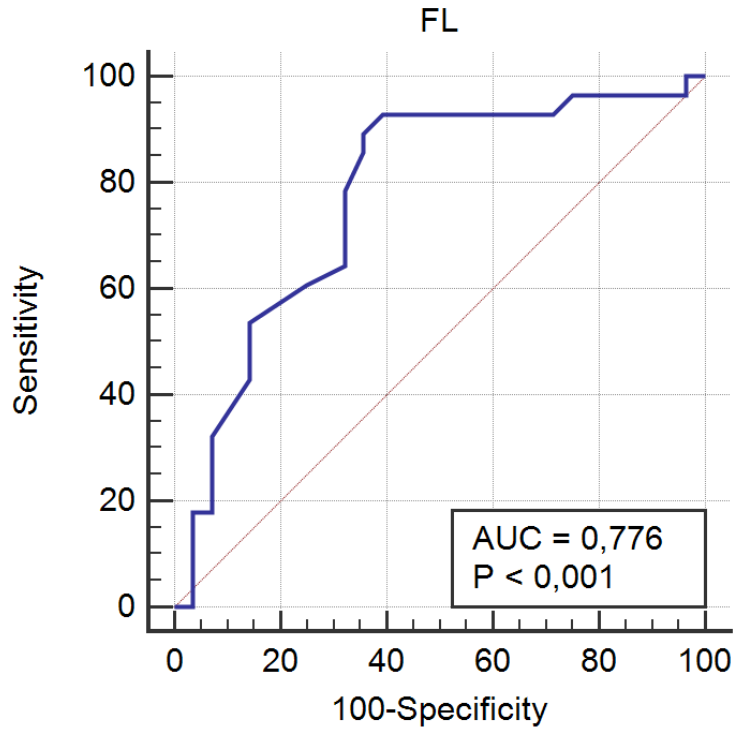
Şekil 13. İUGG için BPD değerinin ROC Eğrisi



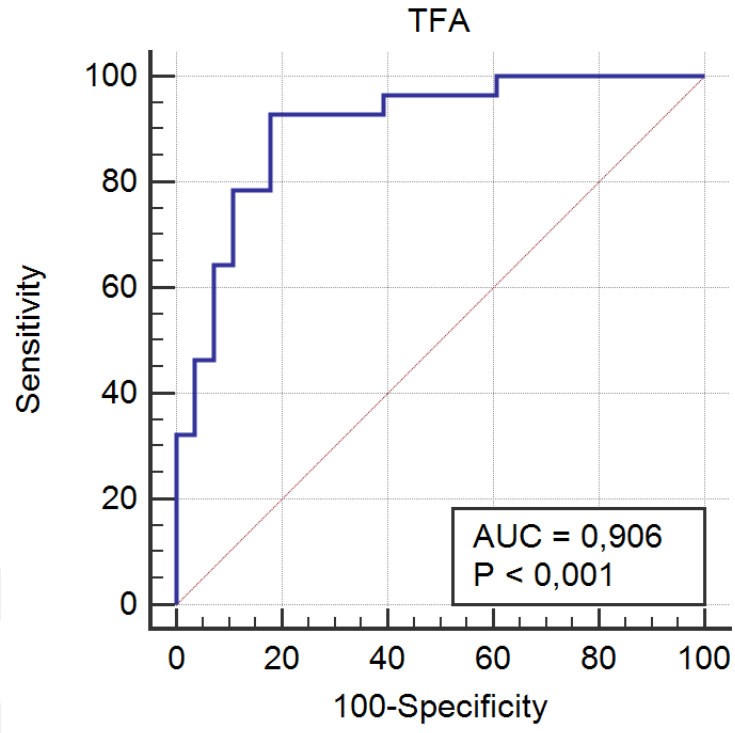
Şekil 14. İUGG için HC değerinin ROC Eğrisi



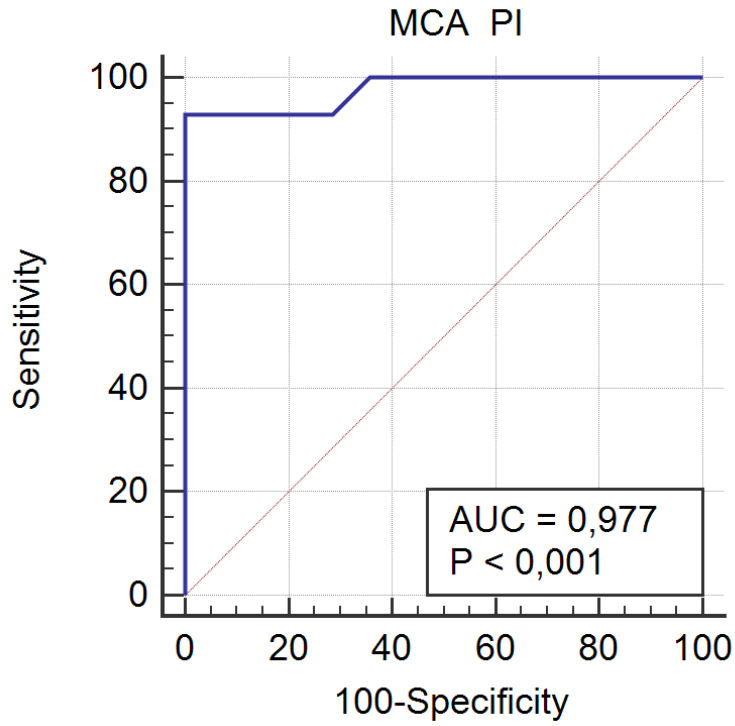
Şekil 15. İUGG için AC değerinin ROC Eğrisi



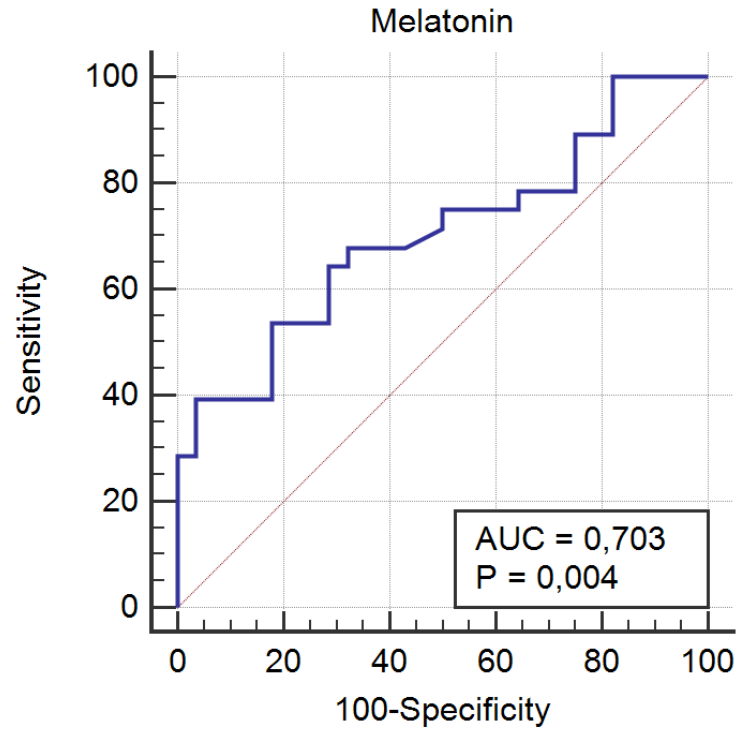
Şekil 16. İUGG için FL değerinin ROC Eğrisi



Şekil 17. İUGG için TFA değerin ROC Eğrisi



Şekil 18. İUGG için MCA PI değerin ROC Eğrisi



Şekil 19. İUGG için Melatonin değerin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

İntrauterin gelişme geriliği, olumsuz birçok perinatal sonuçla ilişkilendirilebilen, gebeliklerin %3-10 kadarını etkileyen, gebeliğin bir komplikasyonudur. Perinatal dönemde olan asfiksi, preterm doğum, enfeksiyon, hipotermi, neonatal depresyon, düşük doğum ağırlığı ve prematüriteye bağlı olan morbiditelerin yetişkin hayatta ortaya çıkan hipertansiyon, hiperlipidemi, inme, koroner kalp hastalıkları ve diabetes mellitus gibi hastalıkların gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir. Bundan dolayı İUGG'nin tanımlanması, takibi ve yönetimi oldukça büyük önem taşır(96). Bu yüzden İUGG, hem patofizyolojik mekanizmaları hem de etiyolojik faktörleri açısından günümüzde araştırmaları devam eden bir durumdur.

İUGG komplikasyonu gelişmiş gebeliklerin yönetiminde ACOG (American College Of Obstetricians and Gynaecologists), Maternal-Fetal Tıp Derneği ve RCOG (Royal College Of Obstetrics And Gynecology) kılavuzları, ilk olarak gebelikte İUGG gelişip gelişmediğini belirlemek için gestasyonel yaşı olabildiğince doğru değerlendirmenin önemine vurgu yapmaktadır(97).

Bir nörohormon olan melatonin, hem mevsimsel hem de sirkadiyen ritimde rol oynar. Memelilerde üreme için büyük öneme sahip olan hipotalamo-pituitar-gonadal aks ile etkileşime girerek hem erkek hem kadın üreme sistemini etkilemektedir(98). Kadınlarda foliküler sıvıdaki melatonin düzeylerinin serum düzeylerinden çok daha yüksek olduğu ve overde, oositlerde ve kümülüs hücrelerinde üretildiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir(99–102) Ayrıca plasental villöz trofoblastaların hem melatonin ürettiği hem de melatonin metabolitleri için reseptör bulundurdıkları gösterilmiştir(103). Daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda, plasental melatonin üretimi ve reseptörlerinin otokrin ve parakrin etkileri olduğu ve bu etkilerin plasental yetmezlikten kaçınmada önemli bir role sahip olduğu görülmüştür(104,105)

Örneğin, gebelik sırasında, annenin plazma melatonin seviyeleri yükselir, termde zirve yapar ve ardından doğumla birlikte hızla temel seviyelere düşer(93,106,107). Melatonin, progesteron üretimini arttırırken prostaglandin

sentezini ve uterus kontraktilesini azaltarak gebeliğin devamına katkıda bulunur(108).

1991 yılında yayımlanmış olan 55 sağlıklı gebe ile A Kivelä'nın yaptığı çalışmada 1., 2., ve 3. trimester serum melatonin konsantrasyonları karşılaştırılmış ve 3. Trimester melatonin konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(106). Ayrıca 24. gestasyonel haftadan itibaren gece melatonin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı, çoğul gebeliklerde daha yüksek olduğu ve 3.trimesterde özellikle de doğumdan hemen önce en yüksek düzeylere çıktığı, doğum sonrası ise hızlı bir şekilde düştüğü gösterilmiştir(98,109,110). Tüm bu veriler melatoninin plasental kaynağı olduğunu da göstermekle birlikte, gebelik sırasında maternal serumdaki melatonin artışının asıl kaynağı maternal pineal bezdir. Nakamura ve arkadaşlarının 2001 yılındaki çalışması, fetal umbilikal arter ve ven melatonin düzeyleri arasında fark olmaması ve maternal melatonin düzeylerinden daha düşük saptanması bu veriyi desteklemektedir(93).

Yenidoğanlarda üçüncü aya kadar melatonin sekresyonunda sirkadiyen ritmin olmadığı bilinmektedir(111) Hatta Gupta D.'nin yaptığı çalışmada 1 yaş dolana kadar yetişkin tipi ritmik melatonin sekresyonunun olmadığı gösterilmiştir(112). Ayrıca melatonin fetal sirkülasyona kolaylıkla geçebilmektedir(113). Pineal bezden salınan ve geceleri dolaşımda belirgin olarak artan melatonin, gebelikte enerji metabolizması da dahil olmak üzere pek çok fizyolojik fonksiyonun senkronizasyonunda gereklidir. Melatonin insülin sentezini koordine ederek hem santral sinir sistemi hem de periferik dokulardaki etkisini güçlendirir(114–116).

2001 yılında Nakamura Y ve ark. tarafından yayımlanan çalışmada; gündüz kan melatonin seviyeleri gebelik ilerledikçe artma eğilimindeydi, ancak bu artış sağlıklı, tekil gebelerde anlamlı değildi. Sağlıklı tekil gebelerde gece serum melatonin seviyeleri gündüz değerlerinden daha yüksekti ve 24. gebelik haftasından sonra progresif olarak artma eğilimindeydi, 32. gebelik haftasından sonra ise anlamlı olarak daha yüksek seviyelerdeydi ve lohusalığın ikinci gününden itibaren gebelik öncesi seviyelere geri dönüş gösteriyordu(93). Yine aynı çalışmada sağlıklı gebeler ile hafif preeklemtik gebelerin serum melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında, 32-36. Haftalar arasında hafif preeklemtik gebelerin serum melatonin düzeyleri sağlıklı

gebelere göre daha yüksek seyretmekte iken, 36.hafta sonrasında sağlıklı gebelerin gerisine düştüğü kaydedilmiştir. Fakat bu çalışmada, şiddetli preeklampsi tanısı alan hastalarda serum melatonin seviyelerinin sağlıklı gebeler ve hafif preeklampsili gebelere göre düşük olduğu da izlenmiştir(93). Melatoninin serbest radikallerin temizlenmesinden sorumlu bir anti-oksidan olduğu ve şiddetli preeklampside serbest radikallerin artmış olduğu göz önünde bulundurulduğunda, melatonin düzeylerinin düşüklüğü üretim azalmasına ya da tüketimin artmasına bağlanabilir.

Andrii Berbets ve ark.'ın 2019 yılında yayımlanan 46 plasental yetmezlikli ve 20 sağlıklı gebeliği olan 3.trimester gebelerde serum melatonin karşılaştırmasında maternal venöz kanların sabah 08.00 saati itibariyle alındığı ve plasental yetmezlikli İUGG grubunun melatonin düzeyinin sağlıklı gruptan anlamlı derecede düşük bulunduğu açıklanmıştır(117). Bu durum melatoninin plasental kaynağının da olmasının ve bu grupta bunun eksik kaldığı varsayımı ile açıklanmıştır. Kan örneklerinin sabah 08.00'de alınması ile de bizim çalışmamızdan farklılık göstermektedir.

Diğer yandan Hans G. Richter ve ark. 2009 yılında yayımladıkları çalışmada farelerde %35 besin kısıtlaması ile oluşturdukları İUGG modelinde, İUGG'lı term gebe farelerde melatonin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, melatonin suplementasyonu ile fetal ağırlıkta artış görülmüştür(15).

Daha önce yapılan bazı hayvan çalışmalarında; kronik melatonin suplementasyonunun vücut ağırlığını ve adipoz dokuyu azalttığı gösterilmiştir(118–121). Gene bu sonuçlarla paralel şekilde, pineal bezi cerrahi olarak çıkarılan ratlarda melatonin eksikliğine bağlı olarak vücut adipoz doku miktarında artış olduğu gösterilmiştir(122). Gonzalez-Candia ve ark. tarafından 2016 yılında gebe koyunlarda yapılan çalışmada; antenatal melatonin desteğinin fetüslerde biyometri ve doğum ağırlığını daha da azalttığını ancak maternal serum antioksidan kapasitesini anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir(123). Gene bir başka hayvan çalışmasında deneysel olarak yaratılmış İUGG gebe farelerde, melatoninin reaktif oksijen radikallerinin salınımını ve çevresel stresi azalttığı gösterilmiştir(124).

Melatoninin, muhtemelen serbest radikal temizleme yetenekleri, nörotrofik faktörleri ve sitokin ekspresyonunu düzenlemesi ve nöronal proliferasyon,

farklılaşma, yapı ve metabolizmada yer alan genlerin ekspresyonunu düzenlemesiyle nörogelişimsel süreçlerin çoğunu etkilediği bilinmektedir(125). İnsan ve hayvan fetüslerinin santral sinir sisteminde melatonin reseptörleri yaygın olarak bulunmaktadır(126,127). Melatonin reseptörlerinin gelişmekte olan beyindeki bu yaygın dağılımı yalnızca sirkadiyen ritim bilgisinin aktarılmasından değil aynı zamanda fetal beyin gelişiminden ve nöroproteksiyondan da sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda İUGG ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda melatonin seviyesi İUGG grubunda artmış olarak izlenmektedir.

İUGG ile kontrol grupları, yaş, gravida, parite değişkenleri baz alınarak karşılaştırıldığında grupların arasında yaş, gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abort açısından istatistiksel olarak, anlamlı derecede bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). VKİ ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.05$). VKİ'nin İUGG grubunda anlamlı derecede düşük bulunması, sigara kullanımının yine İUGG grubunda anlamlı derece yüksek olması İUGG etyolojisi ile örtüşmektedir. BPD, HC, AC, FL ve bu biyometrik ölçümlerden yola çıkarak hesaplanan TFA'nın İUGG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması İUGG gelişimi açısından öngörülebilir bir durumdur. Umbilikal Arter S/D, Umbilikal Arter PI persentili ve Umbilikal Arter PI değerleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır($p>0.05$). Oros D. ve ark 2011 yılında yayımladıkları çalışmalarında, geç başlangıçlı İUGG'lerde saptanan tek doppler değişikliğinin MCA PI değerinde olabileceği gösterilmiştir(65). Çalışmamızda MCA PI değerleri arasında kanın vücutta yeniden dağılımı ve beyin koruyucu etkiye uygun olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır($p<0.001$).

İUGG gelişmiş olan gebelerde yapılmış olan literatürde melatonin düzeyinin yüksek olduğu ve düşük olduğu farklı çalışmalara rastlamak mümkündür. Bu durum melatoninin diüurnal ve mevsimsel döngüde vücutta farklı konsantrasyonlarda bulunması ile ilişkili olabilir.

Normal uyku-uyanıklık düzenine sahip bireylerde melatonin düzeyinin gündüz düşük düzeyde olduğu, gece 02:00 saati civarında en yüksek düzeye ulaşır, 04:00'dan sonra gün ışması itibariyle düzeyinin düştüğü bilinmektedir(85). Bundan

dolayı çalışmamızda, geç başlangıçlı İUGG tanısı almış insan gebede gece 00:00 ile 02:00 saatleri arasında kan alınarak serum melatonin düzeylerine bakılmıştır ve literatürde erişebildiğimiz kadarıyla (erişim tarihi: 20.12.2022), ilk kez yapılmıştır. Bizim çalışmamızda geç başlangıçlı İUGG grubunda melatonin düzeyleri kontrol grubuna göre bakıldığında daha yüksek görülmüş olup, haftalar kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların henüz doğum yapmamış olması ve zaman kısıtlılığı nedeniyle yenidoğan verilerimiz mevcut değildir ve melatonin düzeyleri ile neonatal sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Ancak ilerleyen zamanda yenidoğan verileri de eklenerek çalışmanın yayınlanması planlanmaktadır.

İUGG grubunu gebelik haftasını baz alarak kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda melatonin seviyesinde haftalık düzeyde ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Haftalara göre yapılan subgrup analizinde istatistiksel fark çıkmaması haftalara bölündüğünde hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Literatürdeki çoğu yayında İUGG'de azalmış maternal melatonin düzeyleri saptanmış olmakla birlikte sadece Hans G. Richter ve ark. 2009 yılında yayımladıkları hayvan çalışmasında İUGG grubunda maternal melatonin düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürdeki yaygın verilere zıt olarak, geç başlangıçlı İUGG grubunda maternal melatonin seviyeleri daha yüksektir. Bu durum daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak kan örneklerinin gece 00:00-02:00 saatleri arasında, melatoninin sirkadiyen ritme uygun olarak yükseldiği zaman aralığında, alınmış olması ile açıklanabilir. Ancak kontrol grubundaki hastaların kan örneklerinin de aynı zaman aralığında alındığı düşünüldüğünde aradaki anlamlı farkın oluşabilmesi için, gece saatlerinde İUGG grubunda sağlıklı gebeliklere göre melatonin salınımındaki artışın daha yüksek olması gerektiği sonucu çıkmaktadır. Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda İUGG grubunda melatonin düzeyinin yüksek olması; fetüsü korumak, fetal vücut yağ dokuyu azaltarak fetal dolaşımın redistribüsyonuna katkıda bulunmak için geliştirilmiş kompanzatuvar bir mekanizma olabilir. Plasental yetmezlik durumu geliştiğinde ve serbest radikaller arttığında; henüz açıklayamadığımız sinyaller aracılığıyla, maternal kompanzatuvar bir mekanizma olarak, melatoninin gece salınımı artıp fetüsün hayati organlarına giden kan akımının artırılmasında önemli bir göreve sahip olabilir. Daha erken gebelik

haftalarında, sağlıklı gebeliği olan popölasyonda gece melatonin düzeyleri değerdendirilerek yapılacak bir çalışma ile, melatonin düzeylerinin İUGG gelişimiyle ilişkisi olup olmadığının araştırılması kurduğumuz hipotezin doğruluğunu değerdendirmek amacıyla yapılabilir. Literatürdeki geniş ve çelişkili bilgiler ve kendi çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler henüz fizyopatolojiyi ve neden-sonuç ilişkisini açıklamak için yeterli değildir. Ancak, geç başlangıçlı İUGG grubunda gece melatonin düzeylerinin daha yüksek çıktığı ilk insan çalışması olması nedeniyle elde edilen veriler çok önemlidir.



6. SONUÇ

Gebeliklerin %5-10'u intrauterin gelişme geriliği (İUGG) ile komplike olur ve prematür doğum(2) , perinatal mortalite, kısa ve uzun vadeli morbidite(3) riskinde artış ile ilişkilidir. Plasental yetmezlik, İUGG'nin en sık nedenidir, ancak İUGG aynı zamanda maternal vasküler hastalık, fetal enfeksiyonlar, çoğul doğumlar ve hamilelik sırasında annenin sigara içmesine gibi çeşitli fetal ve maternal durumlarla da ilişkilendirilebilir(128). Doğumdan sonra bu bebekler serebral palsi de dahil olmak üzere yüksek nörogelişimsel bozukluk gelişim riski taşırlar(4). Bundan dolayı hem etyolojik faktörlerin hem patofizyolojik mekanizmaların halen araştırıldığı bir durumdur.

Sirkadyen, metabolik ve endokrin sistemler dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik sistem gebelik boyunca koordine olur(129)

Daha önce sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilen pinealositlerin melatonin sentezleyen tek hücre olduğuna inanılıyordu. Bununla birlikte, gastrointestinal sistem, deri, üreme sistemi ve plasentanın da melatonin sentezleyebildiği gösterilmiştir(103,130–133).

Melatonin sirkadyen sistemin yapıtaşı olup, uyku-uyanıklık döngüsündeki rolü için uzun süredir araştırılan ve tartışılan bir hormondur. Ancak aynı zamanda güçlü antioksidan etkilere de sahiptir. Hayvan araştırmalarından ortaya çıkan kanıtlara göre, İUGG'den etkilenen gebelikler sırasında melatonin takviyesi hem nöroprotektif hem de kardiyoprotektif etkilere sahip olabilir(14,134).

İUGG ile komplike insan gebeliklerinde maternal melatonin takviyesinin etkinliğini değerlendirmek için birçok klinik çalışma yürütülmektedir(135).

Çalışmamızda melatonin düzeyini, geç başlangıçlı İUGG olan gebeler ile gebelik komplikasyonu olmayan düzenli kontrol olan sağlıklı gebeler arasında karşılaştırdık.

Çalışmamız, hiçbir maternal veya fetal ek hastalığı olmayan izole geç başlangıçlı İUGG'li gebelerden gece kan alınarak melatonin düzeyi bakılması açısından literatürdeki ilk araştırma olma özelliğini taşımaktadır.

İUGG’ de melatonin düzeyiyle ilgili pek çok çalışma olup bu çalışmaların birçoğunda azalmış olduğu görülmüş olması sebebiyle sonuçlar beklentimiz ile aynı yönde olmamıştır; fakat bu çalışmalarda kan örneğinin gündüz saatlerinde alındığı veya erken ve geç başlangıçlı tüm İUGG’ler ile yapıldığı için sonuçlarımızın melatonin düzeyine yeni bir bakış açısı getireceği görüşündeyiz.

Geç başlangıçlı İUGG ile komplike gebelerde gece kan melatonin düzeyinin anne kan serumundaki artmış ekspresyonunun gösterildiği bu çalışma literatürdeki ilk çalışma olup, sonuçlarımız sonraki çalışmalar için de kaynak oluşturacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. Landon MB, Galan HL. Gabbe's Obstetrics Essentials. :1183.
2. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*. Nisan 2001;184(5):946-53.
3. Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Nisan 2008;115(5):590-4.
4. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. Ocak 2000;182(1 Pt 1):198-206.
5. Thaete LG, Dewey ER, Neerhof MG. Endothelin and the regulation of uterine and placental perfusion in hypoxia-induced fetal growth restriction. *J Soc Gynecol Investig*. Ocak 2004;11(1):16-21.
6. Buonocore G, Perrone S, Longini M, Terzuoli L, Bracci R. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res*. Şubat 2000;47(2):221-4.
7. Buonocore G, Perrone S, Longini M, Vezzosi P, Marzocchi B, Paffetti P, vd. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatr Res*. Temmuz 2002;52(1):46-9.
8. Buonocore G, Zani S, Sargentini I, Gioia D, Signorini C, Bracci R. Hypoxia-induced free iron release in the red cells of newborn infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. Ocak 1998;87(1):77-81.
9. Takagi Y, Nikaido T, Toki T, Kita N, Kanai M, Ashida T, vd. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch Int J Pathol*. Ocak 2004;444(1):49-55.
10. Venegas C, García JA, Escames G, Ortiz F, López A, Doerrier C, vd. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res*. Mart 2012;52(2):217-27.
11. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol*. Haziran 2014;66(3):251-66.
12. Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C, Reiter RJ, González-Gallego J. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res*. Ocak 2013;54(1):1-14.

13. Zhang HM, Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions. *J Pineal Res.* Eylül 2014;57(2):131-46.
14. Miller SL, Yan EB, Castillo-Meléndez M, Jenkin G, Walker DW. Melatonin provides neuroprotection in the late-gestation fetal sheep brain in response to umbilical cord occlusion. *Dev Neurosci.* 2005;27(2-4):200-10.
15. Richter HG, Hansell JA, Raut S, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res.* 2009;46(4):357-64.
16. 130 Obstetrics And Gynecology, Sixth Edition (Obstetrics And Gynecology) Charles R. B. Beckmann [Internet]. [a.yer 24 Kasım 2022]. Erişim adresi: <http://archive.org/details/130ObstetricsAndGynecologySixthEditionObstetricsAndGynecologyCharlesR.B.Beckmann>
17. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, vd. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure: Consensus definition of FGR. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Eylül 2016;48(3):333-9.
18. 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. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Şubat 1985;151(3):333-7.
19. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* Ekim 1991;181(1):129-33.
20. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. İçinde: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn.* 5. bs Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. s. 411.
21. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol.* Ekim 2020;223(4):B2-17.
22. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, vd. Evaluation of an Optimal Gestational Age Cut-Off for the Definition of Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):99-105.
23. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* Ağustos 1967;71(2):159-63.
24. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, vd. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries

- with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 17 Ağustos 2017;j3677.
25. Williams L. Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition. Intrauterine Growth Restriction(Bölüm 13).
 26. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res*. 1998;49 Suppl 2:1-6.
 27. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Dougherty GE, Willis DM, Usher RH. Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics*. Temmuz 1990;86(1):18-26.
 28. Stillman RJ, Rosenberg MJ, Sachs BP. Smoking and reproduction. *Fertil Steril*. Ekim 1986;46(4):545-66.
 29. Abel EL. Smoking During Pregnancy: A Review of Effects on Growth and Development of Offspring. *Hum Biol*. 1980;52(4):593-625.
 30. Clarren SK, Smith DW. The Fetal Alcohol Syndrome [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197805112981906>. Massachusetts Medical Society; 2010 [a.yer 29 Kasım 2022]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM197805112981906>
 31. Friedman J. Effects of drugs and other chemicals on fetal growth. *Growth Genet*. 1992;8:1-5.
 32. James JE, Paull I. Caffeine and human reproduction. *Rev Environ Health*. 01 Ocak 1985;5(2):151-67.
 33. Rondó PH, Rodrigues LC, Tomkins AM. Coffee consumption and intrauterine growth retardation in Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 01 Kasım 1996;50(11):705-9.
 34. Fraser AM, Brockert JE, Ward RH. Association of Young Maternal Age with Adverse Reproductive Outcomes. *N Engl J Med*. 27 Nisan 1995;332(17):1113-8.
 35. Lieberman E, Lang JM, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC. The association of inter-pregnancy interval with small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 01 Temmuz 1989;74(1):1-5.
 36. Wang JX, Clark AM, Kirby CA, Philipson G, Petrucco O, Anderson G, vd. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in-vitro fertilization/gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*. 01 Ocak 1994;9(1):141-6.
 37. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine Growth Retardation: Definition, Classification, and Etiology. *Clin Obstet Gynecol*. Mart 1992;35(1):99-107.
 38. Gluckman PD, Heymann MA. Prenatal growth control. İçinde: *Perinatal and Pediatric Pathophysiology: A Clinical Perspective*. Londra: Hodder Education Publishers; 1993. s. 162-9.

39. Causes of and risk factors for FGR - UpToDate [İnternet]. [a.yer 29 Kasım 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=OBGYN%2F99966&topicKey=6752&search=IUGR&rank=3~150&source=see_link
40. Wilcox MA, Newton CS, Johnson IR. Paternal influences on birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Ocak 1995;74(1):15-8.
41. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* [İnternet]. 2019 [a.yer 30 Kasım 2022];(10). Erişim adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004659.pub3/full>
42. Al-Hafez L, Chauhan SP, Riegel M, Balogun OA, Hammad IA, Berghella V. Routine third-trimester ultrasound in low-risk pregnancies and perinatal death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 01 Kasım 2020;2(4):100242.
43. Jelks A, Cifuentes R, Ross MG. Clinician Bias in Fundal Height Measurement. *Obstet Gynecol*. Ekim 2007;110(4):892-9.
44. Calvert JP, Crean EE, Newcombe RG, Pearson JF. Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height. *Br Med J Clin Res Ed*. 25 Eylül 1982;285(6345):846-9.
45. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev* [İnternet]. 2015 [a.yer 30 Kasım 2022];(6). Erişim adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001451.pub4/abstract>
46. Meler E, Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Mazarico E, Gil-Armas C, Boada D, vd. Severe smallness as predictor of adverse perinatal outcome in suspected late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(3):328-37.
47. Robinson HP, Fleming JEE. A Critical Evaluation of Sonar "Crown-Rump Length" Measurements. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1975;82(9):702-10.
48. Jones TB, Wolfe HM, Zador IE. Biparietal diameter and femur length discrepancies: are maternal characteristics important? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991;1(6):405-9.
49. Chavez MR, Ananth CV, Smulian JC, Yeo L, Oyelese Y, Vintzileos AM. Fetal transcerebellar diameter measurement with particular emphasis in the third trimester: A reliable predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Eylül 2004;191(3):979-84.
50. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. Şubat 2019;133(2):e97-109.
51. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a

- systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Mayıs 2019;220(5):449-459.e19.
52. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early Hum Dev.* 01 Ekim 2009;85(10):653-8.
 53. Nicolaides KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJD, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Şubat 1990;162(2):387-91.
 54. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, vd. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Nisan 2013;208(4):290.e1-290.e6.
 55. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, vd. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol.* 01 Aralık 2013;209(6):539.e1-539.e7.
 56. Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Kasım 1986;155(5):1031-6.
 57. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, vd. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol.* Nisan 2017;34(5):451-7.
 58. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1985;92(1):31-8.
 59. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Knox Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Ekim 1989;161(4):1055-60.
 60. Gosling RG, Dunbar G, King DH, Newman DL, Side CD, Woodcock JP, vd. The Quantitative Analysis of Occlusive Peripheral Arterial Disease By a Non-Intrusive Ultrasonic Technique. *Angiology.* 01 Ocak 1971;22(1):52-5.
 61. Pourcelot, L. Applications cliniques de l'examen Doppler. İçinde: *Ultrasonic Doppler velocimetry: application to blood flow studies in large vessels.* Paris; 1975. s. 213.
 62. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal Blood Velocity Waveforms in Normal Pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1980;87(9):780-5.
 63. Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, vd. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Ağustos 2021;58(2):331-9.

64. Romero R, Hernandez-Andrade E. Doppler of the middle cerebral artery for the assessment of fetal well-being. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Temmuz 2015;213(1):1.
65. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):191-5.
66. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, vd. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Ağustos 2020;56(2):298-312.
67. Hugh O, Williams M, Turner S, Gardosi J. Reduction of stillbirths in England from 2008 to 2017 according to uptake of the Growth Assessment Protocol: 10-year population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(3):401-8.
68. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables That Affect the Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in Fetuses with Anemia and Intrauterine Growth Restriction. *Am J Perinatol.* Eylül 2007;24(8):501-5.
69. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, vd. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):41-7.
70. Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, Diagnosis, and Management of Intrauterine Growth Restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 01 Ocak 2012;34(1):17-28.
71. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 1996 [a.yer 30 Kasım 2022];(1). Erişim adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000034/abstract>
72. Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, vd. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* Ağustos 2021;58(2):331-9.
73. Vasconcelos RP, Aragão JRBF, Carvalho FHC, Mota RMS, Feitosa FE de L, Júnior CAA. Differences in Neonatal Outcome in Fetuses with Absent versus Reverse End-Diastolic Flow in Umbilical Artery Doppler. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(3):160-6.
74. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(3):240-5.
75. Turan OM, Turan S, Berg C, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, vd. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(3):295-302.

76. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 818. *Obstet Gynecol.* 01 Şubat 2021;137(2):e29-33.
77. Thomas L, Drew JE, Abramovich DR, Williams LM. The role of melatonin in the human fetus (review). *Int J Mol Med.* Mart 1998;1(3):539-43.
78. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *Br J Pharmacol.* 2018;175(16):3263-80.
79. Reiter RJ, Tan DX, Manchester L, Terron MP, Flores LJ, Koppisepe S. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci Gruyter Open.* 2007;52.
80. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Manchester LC, Tan DX. Peripheral Reproductive Organ Health and Melatonin: Ready for Prime Time. *Int J Mol Sci.* Nisan 2013;14(4):7231-72.
81. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C, Díaz-Casado ME, Lima-Cabello E, López LC, vd. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 01 Ağustos 2014;71(16):2997-3025.
82. Hähnke VD, Kim S, Bolton EE. PubChem chemical structure standardization. *J Cheminformatics.* Aralık 2018;10(1):36.
83. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin.: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* Temmuz 2006;273(13):2813-38.
84. Maronde E, Saade A, Ackermann K, Goubran-Botros H, Pagan C, Bux R, vd. Dynamics in enzymatic protein complexes offer a novel principle for the regulation of melatonin synthesis in the human pineal gland: Novel regulatory principles in human melatonin synthesis. *J Pineal Res.* Ağustos 2011;51(1):145-55.
85. Melatonin. İçinde: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [a.yer 02 Ocak 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548519/>
86. Moghani-Ghoroghi F, Moshkdanian G, Sehat M, Nematollahi-Mahani SN, Ragerdi-Kashani I, Pasbakhsh P. Melatonin Pretreated Blastocysts along with Calcitonin Administration Improved Implantation by Upregulation of Heparin Binding-Epidermal Growth Factor Expression in Murine Endometrium. *Cell J Yakhteh.* 2018;19(4):599-606.
87. Mokhtari F, Akbari Asbagh F, Azmoodeh O, Bakhtiyari M, Almasi-Hashiani A. Effects of Melatonin Administration on Chemical Pregnancy Rates of Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing Intrauterine Insemination: A Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril.* 2019;13(3):225-9.

88. Takayama H, Nakamura Y, Tamura H, Yamagata Y, Harada A, Nakata M, vd. Pineal Gland (Melatonin) Affects the Parturition Time, but not Luteal Function and Fetal Growth, in Pregnant Rats. *Endocr J.* 2003;50(1):37-43.
89. Abecia JA, Forcada F, Vázquez MI, Muiño-Blanco T, Cebrián-Pérez JA, Pérez-Pe R, vd. Role of melatonin on embryo viability in sheep. *Reprod Fertil Dev.* 2019;31(1):82.
90. Song Y, Wu H, Wang X, Haire A, Zhang X, Zhang J, vd. Melatonin improves the efficiency of super-ovulation and timed artificial insemination in sheep. *PeerJ.* 25 Nisan 2019;7:e6750.
91. Wilkinson D, Shepherd E, Wallace EM. Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [a.yer 02 Aralık 2022];(3). Erişim adresi: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010527.pub2/abstract>
92. Lanoix D, Lacasse AA, Reiter RJ, Vaillancourt C. Melatonin: The smart killer: The human trophoblast as a model. *Mol Cell Endocrinol.* 02 Ocak 2012;348(1):1-11.
93. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, vd. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res.* 2001;30(1):29-33.
94. Thakor AS, Herrera EA, Serón-Ferré M, Giussani DA. Melatonin and vitamin C increase umbilical blood flow via nitric oxide-dependent mechanisms. *J Pineal Res.* 2010;49(4):399-406.
95. Lemley CO, Meyer AM, Camacho LE, Neville TL, Newman DJ, Caton JS, vd. Melatonin supplementation alters uteroplacental hemodynamics and fetal development in an ovine model of intrauterine growth restriction. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 15 Şubat 2012;302(4):R454-67.
96. 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.* Şubat 2018;218(2):S869-79.
97. Alfievic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editör. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 13 Haziran 2017 [a.yer 20 Aralık 2022];2017(6). Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007529.pub4>
98. Shi L, Li N, Bo L, Xu Z. Melatonin and hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Curr Med Chem.* 2013;20(15):2017-31.
99. Itoh MT, Ishizuka B, Kuribayashi Y, Amemiya A, Sumi Y. Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. *Mol Hum Reprod.* Mayıs 1999;5(5):402-8.

100. Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril.* Ekim 2003;80(4):1012-6.
101. Coelho LA, Peres R, Amaral FG, Reiter RJ, Cipolla-Neto J. Daily differential expression of melatonin-related genes and clock genes in rat cumulus-oocyte complex: changes after pinealectomy. *J Pineal Res.* Mayıs 2015;58(4):490-9.
102. El-Raey M, Geshi M, Somfai T, Kaneda M, Hirako M, Abdel-Ghaffar AE, vd. Evidence of melatonin synthesis in the cumulus oocyte complexes and its role in enhancing oocyte maturation in vitro in cattle. *Mol Reprod Dev.* Nisan 2011;78(4):250-62.
103. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J Pineal Res.* Ağustos 2008;45(1):50-60.
104. Genario R, Morello E, Bueno A, Santos H. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res.* 01 Temmuz 2019;147:104337.
105. Hobson SR, Gurusinghe S, Lim R, Alers NO, Miller SL, Kingdom JC, vd. Melatonin improves endothelial function in vitro and prolongs pregnancy in women with early-onset preeclampsia. *J Pineal Res.* Ekim 2018;65(3):e12508.
106. Kivelä A. Serum melatonin during human pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh).* Mart 1991;124(3):233-7.
107. Wehr TA. Melatonin and Seasonal Rhythms. *J Biol Rhythms.* Aralık 1997;12(6):518-27.
108. Tamura H, Nakamura Y, Terron M, Flores L, Manchester L, Tan D, vd. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol.* Nisan 2008;25(3):291-303.
109. Pang SF, Tang PL, Tang GW, Yam AW, Ng KW. Plasma levels of immunoreactive melatonin, estradiol, progesterone, follicle stimulating hormone, and beta-human chorionic gonadotropin during pregnancy and shortly after parturition in humans. *J Pineal Res.* 1987;4(1):21-31.
110. Wierrani F, Grin W, Hlawka B, Kroiss A, Grünberger W. Elevated serum melatonin levels during human late pregnancy and labour. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* Eylül 1997;17(5):449-51.
111. Attanasio A, Rager K, Gupta D. Ontogeny of circadian rhythmicity for melatonin, serotonin, and N-acetylserotonin in humans. *J Pineal Res.* 1986;3(3):251-6.
112. Gupta D. The pineal gland in relation to growth and development in children. *J Neural Transm Suppl.* 1986;21:217-32.
113. Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, Wakatsuki A, Tamura S, Sagara Y. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res.* 1998;25(3):129-34.

114. Picinato MC, Haber EP, Carpinelli AR, Cipolla-Neto J. Daily rhythm of glucose-induced insulin secretion by isolated islets from intact and pinealectomized rat. *J Pineal Res. Ekim* 2002;33(3):172-7.
115. Alonso-Vale MIC, Andreotti S, Peres SB, Anhê GF, das Neves Borges-Silva C, Neto JC, vd. Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab. Nisan* 2005;288(4):E805-812.
116. Nogueira TC, Lellis-Santos C, Jesus DS, Taneda M, Rodrigues SC, Amaral FG, vd. Absence of melatonin induces night-time hepatic insulin resistance and increased gluconeogenesis due to stimulation of nocturnal unfolded protein response. *Endocrinology. Nisan* 2011;152(4):1253-63.
117. Berbets A, Koval H, Barbe A, Albota O, Yuzko O. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med. 01 Şubat* 2021;34(3):373-8.
118. Nduhirabandi F, Du Toit EF, Blackhurst D, Marais D, Lochner A. Chronic melatonin consumption prevents obesity-related metabolic abnormalities and protects the heart against myocardial ischemia and reperfusion injury in a prediabetic model of diet-induced obesity. *J Pineal Res. Mart* 2011;50(2):171-82.
119. Puchalski SS, Green JN, Rasmussen DD. Melatonin effect on rat body weight regulation in response to high-fat diet at middle age. *Endocrine. Temmuz* 2003;21(2):163-7.
120. Rasmussen DD, Boldt BM, Wilkinson CW, Yellon SM, Matsumoto AM. Daily melatonin administration at middle age suppresses male rat visceral fat, plasma leptin, and plasma insulin to youthful levels. *Endocrinology. Şubat* 1999;140(2):1009-12.
121. She M, Deng X, Guo Z, Laudon M, Hu Z, Liao D, vd. NEU-P11, a novel melatonin agonist, inhibits weight gain and improves insulin sensitivity in high-fat/high-sucrose-fed rats. *Pharmacol Res. Nisan* 2009;59(4):248-53.
122. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res. Mayıs* 2014;56(4):371-81.
123. González-Candia A, Veliz M, Araya C, Quezada S, Ebensperger G, Serón-Ferré M, vd. Potential adverse effects of antenatal melatonin as a treatment for intrauterine growth restriction: findings in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol. Ağustos* 2016;215(2):245.e1-7.
124. Zhu HL, Shi XT, Xu XF, Zhou GX, Xiong YW, Yi SJ, vd. Melatonin protects against environmental stress-induced fetal growth restriction via suppressing ROS-mediated GCN2/ATF4/BNIP3-dependent mitophagy in placental trophoblasts. *Redox Biol. 01 Nisan* 2021;40:101854.

125. Cipolla-Neto J, Amaral FG do. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 01 Aralık 2018;39(6):990-1028.
126. Lacoste B, Angeloni D, Dominguez-Lopez S, Calderoni S, Mauro A, Fraschini F, vd. Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and MT2 receptors in the adult rat brain. *J Pineal Res.* Mayıs 2015;58(4):397-417.
127. Ng KY, Leong MK, Liang H, Paxinos G. Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. *Brain Struct Funct.* Eylül 2017;222(7):2921-39.
128. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 22 Eylül 2003;110 Suppl 1:S99-107.
129. Boden MJ, Varcoe TJ, Kennaway DJ. Circadian regulation of reproduction: from gamete to offspring. *Prog Biophys Mol Biol.* Aralık 2013;113(3):387-97.
130. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol.* Mart 2006;38(3):313-6.
131. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci.* Ekim 2002;47(10):2336-48.
132. Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J, Paus R. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab TEM.* Ocak 2008;19(1):17-24.
133. Tosini G, Menaker M. The clock in the mouse retina: melatonin synthesis and photoreceptor degeneration. *Brain Res.* 13 Nisan 1998;789(2):221-8.
134. Tare M, Parkington HC, Wallace EM, Sutherland AE, Lim R, Yawno T, vd. Maternal melatonin administration mitigates coronary stiffness and endothelial dysfunction, and improves heart resilience to insult in growth restricted lambs. *J Physiol.* 15 Haziran 2014;592(Pt 12):2695-709.
135. Alers NO, Jenkin G, Miller SL, Wallace EM. Antenatal melatonin as an antioxidant in human pregnancies complicated by fetal growth restriction--a phase I pilot clinical trial: study protocol. *BMJ Open.* 23 Aralık 2013;3(12):e004141.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-2343 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği’nde planlanan; Prof. Dr. Aykan YÜCEL’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Geç Başlangıçlı IUGR Olan Gebeliklerde Melatonin Düzeylerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

07/09/2022

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Başlangıçlı IUGR Olan Gebeliklerde Melatonin Düzeylerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aykan YÜCEL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Perinatoloji Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Onur COŞKUN'nun tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Başlangıçlı IUGR Olan Gebeliklerde Melatonin Düzeylerinin Kontrol Grubu İle Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-2343	Tarih: 07/09/2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Başlangıçlı IUGR Olan Gebeliklerde Melatonin Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *			İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒		
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Sağ. Mens. Otm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırma Projesinin Adı : Geç Başlangıçlı İUGG olan gebeliklerde melatonin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı : Prof. Dr. Aykan YÜCEL

Yardımcı Araştırmacının Adı : Dr. Onur COŞKUN

“Geç Başlangıçlı İUGG olan gebeliklerde melatonin düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda Prof. Dr. Aykan YÜCEL’in sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bizim bu çalışmadaki amacımız geç başlangıçlı İUGG gelişmiş gebeliklerdeki melatonin düzeyini İUGG gelişmemiş gebeliklerdeki melatonin düzeyi ile karşılaştırmaktır. Literatürde İUGG ile melatonin düzeyi arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar bulunmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda bu bağlantıyı destekleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda İUGG gelişenlerde melatonin düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve oral alınan melatonin desteği ile gelişmiş olan İUGG’ın geri döndürülebildiği saptanmıştır.

Gece alınan kan örneğinizden “melatonin” düzeyi çalışılacaktır. Melatonin düzeyi ile geç başlangıçlı İUGG arasındaki bağlantı araştırılacaktır.. Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği’nden ve Kadın Doğum Hastanesinden 80 gönüllü kadın dahil edilecektir. Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmanız durumunda, ilk olarak yardımcı araştırmacı Dr. Onur COŞKUN tarafından bireysel özellikleriniz, tıbbi özgeçmişiniz ve aktif şikayetleriniz sorgulanacak. Sonrasında melatonin düzeyiniz tarafımda kayıt altına alınacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Çalışmada karşılaşacağınız riskler kan alınması işlemi sonrası oluşabilecek; iğne giriş yerinde lokal kızarıklık, ağrı, şişlik ,morarma olabilir.

Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Çalışmaya katılmanız durumunda melatonin düzeyinin geç başlangıçlı İUGG vakalarında azalıp azalmadığı araştırılacak, geç başlangıçlı İUGG vakalarını öngörmede ve tanısında belirteç olarak kullanıp kullanılamayacağı anlaşılabilecektir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Onur COŞKUN
GÖREVİ : Yardımcı araştırmacı
TELEFON :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında, PROF. DR. AYKAN YÜCEL ve DR. ONUR COŞKUN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum. Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Onur COŞKUN’u numaradan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı ünvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

EK-3. Hasta Takip Formu**HASTA TAKİP FORMU**

Adı Soyadı													
İletişim numarası													
Kabul numarası													
Yaş													
G/P/Y/A/DC													
VA – Boy – BMI													
Son Adet Tarihi													
Son Adet Tarihine Göre Gebelik Haftası													
Ek Hastalıkları													
Geçirilmiş Ameliyatlar													
Birinci Trimester Tarama Testi													
Ultrasonografi	Fetus Sayısı	FKA	Prezen tasyon	Plasenta	AFI	BPD	HC	AC	FL	MCA PI	UA PI	UA S/D	
Laboratuvar	WBC	HB	PLT	PT	APTT	INR	Melatonin	Üre/ Kreatinin	AST/ ALT				

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Onur COŞKUN

Doğum yeri ve tarihi :

Uyruğu :

İletişim :

Yabancı dili :

II-Eğitimi:

2012 Gülhane Askeri Tıp Fakültesi

2015-2016 Kadın Hastalıkları ve Doğum

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıpta Uzmanlık

2017-2019 Göğüs Hastalıkları

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıpta Uzmanlık

2019-2019 Kadın Hastalıkları ve Doğum

Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Evi

Tıpta Uzmanlık

2019- Kadın Hastalıkları ve Doğum

Ankara Şehir Hastanesi

Tıpta Uzmanlık

III- Ünvanları:

Em.Tbp.Ütgm.

Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2012-2013 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Stajyer Doktor Bölüğü

Tabip Tgm.

2013-2015 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Stajyer Doktor Bölüğü

Tabip Ütgm.

2015-2016	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.Arş.Gör.(Asistan Dr.)
2017-2019	Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr.Arş.Gör.(Asistan Dr.)
2019-2019	Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Evi Dr.Arş.Gör.(Asistan Dr.)
2019-	Ankara Şehir Hastanesi Dr.Arş.Gör.(Asistan Dr.)

V- Bilimsel İlgi Alanları:

Yayınları:

Use of and Awareness about Electronic Cigarette among Medial School Students,
EJMO 2019; 3(1):6-13.