

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PREMATÜRE BEBEKLERDE PRENATAL DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ BULGULARI İLE POSTNATAL
SEREBRAL NEAR-INFRARED SPEKTROSKOPİ (NIRS)
ÖLÇÜMLERİNİN UYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

Uzm. Dr. Alper AYKANAT

İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2023

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE PRENATAL DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ BULGULARI İLE POSTNATAL SEREBRAL
NEAR-INFRARED SPEKTROSKOPİ (NIRS) ÖLÇÜMLERİNİN
UYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Dr. Alper AYKANAT

**İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK**

ANKARA

2023

ONAY SAYFASI**PREMATÜRE BEBEKLERDE PRENATAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ
BULGULARI İLE POSTNATAL SEREBRAL NEAR-INFRARED SPEKTROSKOPİ
(NIRS) ÖLÇÜMLERİNİN UYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI**

Öğrenci: Uzm. Dr. Alper Aykanat

Danışman: Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK

Bu tez çalışması 13.06.2023 tarihinde jürimiz tarafından “İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı”nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Şule YİĞİT
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Prof. Dr. Özgür DEREN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye: Prof. Dr. Ebru Ergenekon
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. (2)
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

13/06/2023

Uzm. Dr. Alper AYKANAT

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkânı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir.* Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** tarafından karar verilir.

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

13.06.2023

Uzm. Dr. Alper AYKANAT

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans programı boyunca gerekli eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Başhekimliği'ne;

Yüksek lisans programının kurucu ve yürütücüleri Yenidoğan Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Murat Yurdakök'e, Prof. Dr. Şule Yiğit'e ve Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik'e,

Tez çalışmasının tasarlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında desteğini sunan yardımcı araştırmacılar Prof. Dr. Özgür Özyüncü'ye ve Uzm. Dr. Murat Çağan'a,

İstatistik konusunda desteğini sunan Dr. Hatice Yağmur Zengin'e,

Hacettepe Üniversitesi Neonatoloji Bilim Dalı'nda birlikte çalışmış olduğum değerli arkadaşlarım Dr. Öğretim Üyesi Gözdem Kaykı'ya, Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Ümit Tandırcıoğlu'na, Uzm. Dr. İrem İyigün'e, Uzm. Dr. Ferid Aliyev'e,

Hacettepe Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım hemşireleri ve personeline,

Üzerimde sonsuz emeği olan annem Yasemin Bilgin Aykanat'a,

Kendisi de Hacettepe Üniversitesi mezunu olan ve hekimliği bana sevdiren babam rahmetli Uzm. Dr. Ahmet Aykanat'a,

Deneyimleriyle yanımda olan dayım Uzm. Dr. Kemal Bilgin'e,

Hayatıma bu süreçte dahil olan eşim sevgili Simay Aykanat'a,

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

AYKANAT, Alper, Prematüre bebeklerde prenatal Doppler Ultrasonografi bulguları ile postnatal serebral Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) ölçümlerinin uyumluluğunun araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023. Serebral oksijenizasyon üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle intrauterin büyüme kısıtlılığının (İUBK) perinatal ve neonatal izlemi günümüzde önem kazanmıştır. Bu tez çalışmasında gebeliğin 35. haftasından önce doğan bebeklerde fetal serebral ve umbilikal Doppler Ultrasonografi (USG) ölçümleriyle neonatal ilk 24 saatteki serebral Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) ölçümlerinin birbirleriyle karşılaştırılması amaçlandı. Çalışma kriterlerini sağlayan olgulardan (n=37) İUBK olanlar çalışma grubunu (n=24), olmayanlar kontrol grubunu (n=13) oluşturdu. Prenatal Doppler USG ölçümleri yönünden incelendiğinde; çalışma grubunda orta serebral arter ölçümlerinde ortalama diyastol sonu hız daha yüksek (p=0,024), ortalama pulsatilite indeksi daha düşük (p=0,028); umbilikal arter ölçümlerinde ortalama diyastol sonu hız daha düşük (p=0,015) ve ortalama pulsatilite indeksi daha yüksek (p=0,018) olarak bulundu. NIRS ölçümleri yönünden incelendiğinde; başlangıç, 15., 30. dakika, 1., 3., 6., 12. ve 24. saat ortalama bileşik ölçüm değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grubun ve zamanın NIRS ölçümleri üzerindeki etkisi ayrı ayrı incelendiğinde %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (sırasıyla, p=0,235 ve p=0,723). Prenatal Doppler USG bulgularına göre İUBK klinik ağırlığının farklı seviyelerde olduğu düşünülen alt gruplar oluşturuldu. Gruplar arasında neonatal NIRS ölçümleri, prematürite morbiditeleri ve neonatal mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Prenatal Doppler USG bulgularındaki olumsuz değişikliklerin belirli bir noktaya kadar fetüste ve yenidoğanda klinik bulgular ortaya çıkarmadığı, İUBK olan bebeklerde sonuçları etkileyen başka değişkenlerin de rol oynayabileceği düşünüldü. Perinatal ve neonatal bakımın iyi olmasının bileşik etkisi sonucunda gruplar arasında klinik bulgular ve ölçülen değerler ekseninde farklılık olmayabileceği sonucuna varıldı. Fetal dönemde İUBK'nin neden olabileceği neonatal sonuçların incelenmesinde günümüzde yaygın olarak kullanılan prenatal Doppler USG'nin neonatal serebral NIRS yöntemiyle birlikte ve entegre kullanılması, neonatal sonuçlar ile ilgili verilerin artmasını sağlayacak ve yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı, Serebral Oksijenasyon, Doppler Ultrasonografi, Near-Infrared Spektroskopi.

ABSTRACT

AYKANAT, Alper, Evaluation of compatibility of prenatal Doppler Ultrasonography findings and postnatal cerebral Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) measurements in premature babies. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Advanced Neonatology Master Degree Program With Thesis Master Thesis, Ankara, 2023. Perinatal and neonatal surveillance of intrauterine growth restriction (IUGR) has gained importance due to its negative impacts on cerebral oxygenation. In this thesis study, it was aimed to compare fetal cerebral and umbilical Doppler Ultrasonography (US) measurements with cerebral Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) measurements at first 24 hours of neonatal period in babies born before the 35th gestational week of pregnancy. Among the cases meeting the study criteria (n=37), those with IUGR formed the study group (n=24) whereas those who have not constituted the control group (n=13). Prenatal Doppler US measurements revealed that in the study group, middle cerebral artery measurements had higher mean end diastolic velocity (p=0.024) and lower mean pulsatility index (p=0.028) whereas umbilical artery measurements had lower mean end diastolic velocity (p=0.015) and higher mean pulsatility index (p=0.015). When examined in terms of NIRS measurements; there was no statistically significant difference between the groups in terms of mean composite measurements at baseline, 15th, 30th minutes, 1st, 3rd, 6th, 12th and 24th hours. When the effects of group and time on NIRS measurements were examined separately, there was no statistical significance at the 95% confidence level (p=0.235 and p=0.723, respectively). According to the prenatal Doppler USG findings, subgroups that were thought to have different levels of IUGR clinical severity were formed. There was no statistically significant difference between the groups in terms of neonatal NIRS measurements, prematurity morbidities and neonatal mortality. It was considered that negative changes in prenatal Doppler US findings did not reveal clinical findings in fetus and newborn up to a certain point, and that other variables were thought to play a role affecting the results in infants with IUGR. As a result of the combined effect of good perinatal and neonatal care, it was concluded that there may be no difference between the groups in terms of clinical findings and measured values. The combination and integration of widely used fetal Doppler USG with neonatal cerebral NIRS methods will increase the data on neonatal outcomes of fetal IUGR and will be beneficial.

Keywords: Intrauterine Growth Restriction, Cerebral Oxygenation, Doppler Ultrasonography, Near-Infrared Spectroscopy.

SİMGELER ve KISALTMALAR

AC	<i>Abdominal circumference</i> , Karın çevresi
AGA	<i>Appropriate for gestational age</i> , gebelik yaşına uygun doğum ağırlığı
BPD	Bronkopulmoner displazi
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i> , sürekli pozitif havayolu basıncı
CRSO₂	<i>Cerebral regional oxygen saturation</i> , bölgesel serebral oksijen satürasyonu
DM	Diyabetes mellitus
EDV	<i>End diastolic velocity</i> , diyastol sonu hız
FL	<i>Femur length</i> , femur uzunluğu
FTOE	<i>Fractional tissue oxygen extraction</i> , fraksiyone doku oksijen ekstraksiyonu
HC	<i>Head circumference</i> , baş çevresi
HgbH	Deoksihemoglobin
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati
HT	Hipertansiyon
İKK	İntrakraniyal kanama
İUBK	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
LED	<i>Light emitting diot</i> , ışık üreten diot
LGA	<i>Large for gestational age</i> , gebelik yaşına göre büyük doğum ağırlığı
MCA	<i>Middle cerebral artery</i> , orta serebral arter
NEK	Nekrotizan enterokolit
NIRS	<i>Near-Infrared Spectroscopy</i> , Near-Infrared Spektroskopisi
HgbO₂	Oksihemoglobin
PDA	Patent duktus arteriyozus
PI	<i>Pulsatility index</i> , pulsatilite indeksi
PSV	<i>Peak systolic velocity</i> , pik sistolik hız
RDS	Respiratuvar distres sendromu
RSO₂	<i>Regional saturation of oxygen</i> , bölgesel oksijen satürasyonu
SGA	<i>Small for gestational age</i> , gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı
UA	Umbilikal arter
USG	Ultrasonografi

TABLULAR

Tablo		Sayfa
4.1	Neonatal, maternal ve obstetrik özellikler ve gruplara göre dağılımı.	16
4.2	Bebeklerin doğum endikasyonları ve gruplara göre dağılımı.	17
4.3	Bebeklerin klinik özellikleri ve gruplara göre dağılımı.	18
4.4	Bebeklerin solunum desteği ve izlem süreleri ve gruplara göre dağılımı.	18
4.5	Prenatal Doppler Ultrasonografi ölçümleri ve gruplara göre dağılımı.	20
4.6	Near-Infrared Spektroskopi ile ölçülen neonatal bölgesel serebral oksijen saturasyon ölçümleri ve gruplara göre dağılımı.	20
4.7	Near-Infrared Spektroskopi ölçümlerine ilişkin varyans analizi.	21
4.8	Doppler USG bulgularına göre ileri gruplama sonrası Near-Infrared Spektroskopi ölçümlerine ilişkin varyans analizi.	21

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TABLolar	x
İÇİNDEKİLER	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı	3
2.1.1. Tanım ve Patofizyoloji	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Prenatal Tanı	4
2.1.4. Perinatal Yönetim	5
2.1.5. Prognoz	6
2.2. Doppler Ultrasonografi	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Umbilikal Arter (UA) Doppler Ultrasonografi Ölçümleri ve Önemi	7
2.2.2. Orta Serebral Arter (MCA) Doppler Ultrasonografi Ölçümleri ve Önemi	7
2.3. Near-Infrared Spektroskopi (NIRS)	8
2.3.1. Tanım	8
2.3.2. Neonatal Serebral Ölçümler ve Önemi	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	11
3.1. Çalışma Planı	11
3.2. Çalışma ve Kontrol Grubu	11
3.3. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analizi	12
3.4. Etik Kurul Onayı	14
4. BULGULAR	15
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	25

7. KAYNAKLAR	26
8. EKLER	29
9. ÖZGEÇMİŞ	42

1. GİRİŞ

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) tüm gebeliklerin %5-10'unda görülmektedir ve perinatal mortalite riskini yaklaşık beş-altı kat artırmaktadır. Ayrıca perinatal ve neonatal morbidite (perinatal hipoksi, neonatal resüsitasyon ihtiyacı, hipoglisemi, polisitemi, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit [NEK] vb.), olumsuz nörolojik sonuçlar (serebral palsy, nöro-kognitif bozukluklar) ve erişkin tipi hastalıklar (tip 2 diyabetes mellitus [DM], koroner arter hastalığı vb.) ile de yakından ilişkilidir. Bu nedenle İUBK'nin erken tanısı ve yakın izlemi oldukça önemlidir (1, 2).

Maternal ve plasental nedenler sonucunda İUBK gelişen gebeliklerin çoğunda öncesinde plasental dolaşımdaki ve umbilikal arterlerdeki direnç artar, fetal-plasental dolaşım giderek bozulur ve plasental yetmezlik meydana gelir (1-4). Bunların sonucunda oluşan intrauterin hipoksiye yanıt olarak yaşamın devamlılığını korumak amacıyla hayati fetal refleksler (fetal serebral dolaşımda vazodilatasyon, gastrointestinal ve renal dolaşımda vazokonstriksiyon) ortaya çıkar ve sonuçta fetal dolaşım seçici olarak santral sinir sistemine yönlendirilir (beyin koruyucu etki, serebral redistribüsyon) (1-4). Günümüzde İUBK gelişen bebeklerin prenatal yakın takibinde ve doğum planı gibi önemli obstetrik kararlarda umbilikal arter (UA) ve orta serebral arter (*middle cerebral artery*: MCA) Doppler Ultrasonografi (USG) bulguları belirleyici olmaktadır (3, 4).

Near-Infrared Spektroskopisi (NIRS) teknolojisi kritik hastalarda direkt, invaziv olmayan, gerçek zamanlı ve sürekli doku oksijenasyonu ölçümü yapabilen bir tekniktir. Çalışma prensibi kızılötesi spektrumunda yer alan 700-850 nanometre dalga boylarındaki ışık fotonlarının biyolojik dokulardan geçerken seçici geçirgenliğe ve seçici absorpsiyona uğramasına dayanır. Dünyada ve ülkemizde kritik hasta izleminde kullanım alanlarının yaygınlaşmasıyla NIRS teknolojisi prematüre ve term yenidoğan bebeklerde özellikle bölgesel serebral oksijenasyonun takibinde giderek artan oranda kullanım sahası (postnatal uyum, perinatal hipoksi, operatif ve postoperatif izlem, intrakraniyal kanama [İKK], apne, bradikardi, patent duktus arteriyozus [PDA], anemi vb.) bulmuştur (5). Serebral hipoksinin derecesi NIRS ölçümlerine yansır, ölçümlerdeki değişimler uyarıcı ve yönlendirici nitelikte olup, dokuya oksijen sunumunu iyileştirecek acil tedavi ve müdahalelerin (sistemik oksijenasyonun

düzeltilmesi, hemodinamik desteğin artırılması, aneminin düzeltilmesi vb.) hızla yapılmasına olanak sağlamaktadır (5, 6).

Tez çalışmasının çıkış noktasını İUBK gelişen bebeklerde prenatal ve neonatal dönemdeki serebral dolaşımın ve oksijenasyonun olumsuz etkilenebileceği ve fetal dönemde başlayabilecek değişimlerin neonatal dönemde de sürebileceği ön görüşü oluşturdu. Günümüzde serebral dolaşım ve oksijenasyonun değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlayan prenatal Doppler USG ve neonatal serebral NIRS bulgularının İUBK gelişen bebeklerde birlikte ve entegre değerlendirilmesinin hasta izlemine yararlı katkılar sağlayabileceği düşünüldü.

Tez çalışmasında yukarıdaki bilgiler ışığında gebeliğin 35. haftasından önce doğmuş bebeklerde İUBK olan ve olmayan bebeklerde doğumdan hemen önce alınan Doppler USG ölçümleriyle neonatal geçiş döneminde alınan serebral NIRS ölçümlerinin gruplar arasında ve gruplar içerisinde karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

2.1.1. Tanım ve Patofizyoloji

Fetüsün genetik ve çevresel sebepler nedeniyle intrauterin dönemde ulaşması beklenen büyüme potansiyeline ulaşamaması ve yetersiz büyüme göstermesi (tahmini fetal ağırlığın gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olması) İUBK olarak tanımlanmaktadır. Altta yatan sebeplere bağlı olarak İUBK orantısız (asimetrik) veya orantılı (simetrik) olarak oluşabilir, bu iki durumun etiyojisi ve yönetimi farklı temellere dayanmaktadır. Fetüs ve yenidoğan üzerindeki kısa ve uzun dönem olumsuz etkileri nedeniyle İUBK erken tanınması ve dikkatli yönetilmesi gereken bir durumdur. Ancak terminolojideki farklılıklar, etiyojik çeşitlilik, patofizyolojinin tüm ayrıntılarıyla aydınlatılamamış olması, tanı ve tedavi uygulamalarında görüş birliğinin olmaması gibi nedenlerle günümüzde halen daha tanısı, önlenmesi ve tedavisi zor bir durum olmaya devam etmektedir (1, 2).

Asimetrik İUBK olgularının büyük bölümünde plasental yetmezlik bulunmakta, gebeliğin özellikle son üç ayında fetüse yetersiz besin ve oksijen sunumu ve sonuç olarak fetal malnütrisyon ortaya çıkmaktadır. Total vücut hücre sayısı korunurken; besin kaynağı eksikliği nedeniyle hücre boyutlarında azalma meydana gelir. Fetal büyüme yavaşlaması ve kaynakların santral sinir sistemi gibi hayati organlara yönlendirilmesiyle (beyin koruyucu etki, serebral redistribüsyon) düşük enerji ortamına uyum sağlanır. Sonuç olarak baş çevresiyle orantısız düşük vücut ağırlığı ve düşük-normal bir boy (tanım itibariyle: asimetrik) meydana gelir (1, 2, 7, 8).

Simetrik İUBK olgularında fetal sorunlar (yapısal anomaliler, genetik sendromlar vb.), intrauterin enfeksiyonlar vb. etkenlerle gebeliğin genellikle daha erken evrelerinden itibaren tüm vücut ölçütleri gebelik haftasına göre küçük olacak şekilde gerçekleşir (tanım itibariyle: simetrik). Bu etkenlerin total vücut hücre sayısında azalmaya yol açması temel mekanizma olarak suçlanmaktadır. Etiyojisiye göre farklılık göstermekle birlikte plasental yetmezlik ve fetal malnütrisyon bulguları genellikle belirgin değildir. Altta yatan sebeplere bağlı olarak asimetrik İUBK'ye göre prognozunun genellikle daha kötü olduğu belirtilmektedir (1, 2, 7, 8).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Tanım ve uygulamadaki farklılıklar İUBK için sıklık tahminini zorlaştırmaktadır. Literatür verilerine göre İUBK'nin canlı doğumla sonuçlanan tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10'unda görüldüğü tahmin edilmektedir. Ölü doğumlar da hesaba katıldığında sıklığın daha da artabileceği düşünülmektedir. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan vakaların yaklaşık %70-80'i asimetrik İUBK'dır. Asimetrik ve simetrik İUBK alt gruplarında etiyoloji, fetal, plasental, maternal ve çevresel faktörler olmak üzere dört ana başlık altında incelenmektedir ve bulgular bu etiyolojik faktörlerin ayrı ayrı veya birlikte bulunması sonucunda ortaya çıkabilmektedir (1, 2, 7, 8).

Asimetrik İUBK'de özellikle plasental (plasental yetmezlik, çoğul gebelik, plasentasyon anomalileri), maternal (etnisite, düşük veya ileri yaş, ileri parite, kısa doğum aralıkları, malnütrisyon, gestasyonel hastalıklar [gestasyonel DM, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi], annenin kronik hastalıkları [DM, hipertansiyon, bağ doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, trombofili]) ve çevresel risk faktörleri (maternal madde ve ilaç kullanımı [alkol, antitrombotik ilaçlar, antikonvülzanlar], yardımcı doğum yöntemleri) rol oynamakta; fetal etkenler (genetik faktörler) etiyolojide daha az yer almaktadır (1, 2).

Simetrik İUBK etiyolojisinde özellikle fetal (kromozomal anomaliler, yapısal bozukluklar [konjenital kalp hastalığı, konjenital gastrointestinal sistem anomalileri, vb.]) ve çevresel risk faktörleri (intrauterin erken enfeksiyonlar ve etkileri-sonuçları) rol oynamaktadır. Gebeliğin başından beri var olan kontrolsüz anne hastalıkları maternal ve plasental faktörlerle ortak etkileşime girerek erken plasental yetmezliğe ve göreceli olarak nadiren de olsa simetrik İUBK'ye yol açabilir (1, 2).

2.1.3. Prenatal Tanı

Günümüzde obstetrik ve neonatal bakımdaki ilerlemelere karşın İUBK açısından riskli grupta prognozda beklenen iyileşme kaydedilememiştir. Bununla birlikte risk altındaki fetüsün belirlenmesi, yakın bir perinatal izlem sağlamak ve neonatal dönemde oluşabilecek komplikasyonlara yönelik farkındalığı artırmak için esastır (1-4).

Prenatal tarama ve tanının esaslarını ayrıntılı bir maternal öykü ve fizik muayene, fetal biyometrik ölçümler, Doppler USG incelemeleri ve fetal iyilik halini değerlendiren diğer testler oluşturur. Öyküde anne yaşı ve hastalıkları, önceki gebeliklerin sonuçları ve var olan risk faktörleri not edilmelidir (1-4). Bir önceki gebelik İUBK ile komplike olmuşsa, sonraki gebelikte de İUBK gelişme riski %20 gibi yüksek bir orana sahiptir (9). Annenin genel ve obstetrik muayenesi dikkatli yapılmalı, beslenme durumu değerlendirilmelidir (1).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı şüphesi olan fetüste büyümenin değerlendirilmesinde ardışık fetal biyometrik ölçümler (biparietal çap, baş çevresi [*head circumference*: HC], karın çevresi [*abdominal circumference*: AC], femur uzunluğu [*femur length*: FL]) önemli bir rol oynar. Karın çevresinin tek başına İUBK tanısı için en iyi özgülüğe ve neredeyse %90'lık bir negatif öngörü değerine sahip olduğu belirtilmektedir. Biparietal çap, HC, AC ve FL birlikte kullanıldığında asimetric ve simetric İUBK ayırımı yapılabilir. Bu ölçümlerden yararlanılarak tahmini fetal ağırlık da hesaplanabilir. Görece yüksek bir hata payına rağmen (%20'ye ulaşan) tahmini fetal ağırlık ölçümü risk altındaki fetüslerin taranmasında önemli bir role sahiptir ve gebelik haftasına göre 10. persantilin altında bulunması halinde daha ileri incelemelerin yapılması (Doppler USG incelemeleri, fetal iyilik halini değerlendiren testler, fetal anatominin detaylı değerlendirilmesi, invazif yöntemlerle alınan amnion veya fetal kan örneklerinin incelenmesi vb.) önerilmektedir (1-4).

Doppler USG incelemeleri günümüzde İUBK'nin ciddiyetini tahmin etmede ve gerektiğinde gebelik seyrine müdahale edilerek doğumun planlanmasında en önemli araçtır. İntrauterin büyüme kısıtlılığı takibinde özellikle UA üzerindeki akımın değerlendirilmesi önem kazanmıştır (1-4). Bazı çalışmalarda fetal iyilik halini değerlendiren diğer testlerin (*non-stress test*: NST, biyofizik profil vb.) Doppler USG ile birlikte kullanılmasının fetal ve neonatal sonuçlara olumlu etkisi olabileceği öngörülse de kanıt düzeyi yüksek ek verilere ihtiyaç olduğu da vurgulanmaktadır (2, 10, 11).

2.1.4. Perinatal Yönetim

İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerde temel konu doğum zamanının doğru planlanmasıdır. Gereğinden erken veya geç bir doğum planı perinatal/neonatal

dönemlerde artmış morbidite/mortalite ile sonuçlanabilir. Oldukça zor ve sorumluluk isteyen bir karar olması nedeniyle fetüsün iyilik hali, fetal Doppler USG ve kardiyotokografi bulguları birlikte değerlendirilerek karar verilmektedir. Biyofizik profilde bozulma, UA Doppler USG’de diastol sonu akımda kaybolma veya ters akım gelişmesi, kardiyotokografide variabilite kaybı veya geç deselerasyon gelişmesi doğum kararı alma endikasyonları arasında yer almaktadır (12, 13).

2.1.5. Prognoz

Erken dönem komplikasyonlar arasında perinatal asfiksi, doğumda resüsitasyon ihtiyacı, neonatal komplikasyonlar (hipoksik iskemik ensefalopati [HİE], kardiyak disfonksiyon, mekonyum aspirasyon sendromu, persistan pulmoner hipertansiyon, renal disfonksiyon, NEK, İKK, hipoglisemi, hipotermi, polisitemi, beslenme problemleri) ve perinatal/neonatal mortaliteler bulunmaktadır (1, 2).

Uzun dönem komplikasyonlar arasında büyüme geriliği (ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerinin düzeltilmiş yaşına göre yaşitlarına oranla geri olması), nörolojik-motor gelişim geriliği (serebral palsi, kaba ve ince motor hareketlerde zayıflık), nörolojik-kognitif problemler (davranışsal problemler, sosyal uyum sorunları, düşük kognitif beceri, düşük zekâ skorları, okul ve akademik alan başarısında düşüklük, depresyon ve anksiyete bozuklukları vb.) ve erişkin dönemde bazı hastalıklara yatkınlık (obezite, anormal glikoz intoleransı, tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, erken ve hızlanmış osteoporoz, Alzheimer ve Parkinson Hastalığı vb.) bulunmaktadır (1, 2).

2.2. Doppler Ultrasonografi

2.2.1. Tanım

Doppler USG yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanarak kan akış yönü, hızı, direnci ve pulsatilitesinin tespit edilmesini sağlayan ileri bir görüntüleme tekniğidir. Günümüzde radyoloji, kardiyoloji, kalp damar cerrahi, kadın hastalıkları ve doğum gibi birçok alanda günlük klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Tanısal değerinin yanı sıra, girişimsel işlemlere kılavuz oluşturabilmesi (arteriyel ve santral venöz kateterizasyon, anjiyografik işlemler, girişimsel radyolojik işlemler vb.) sebebiyle kullanım sahası daha da genişlemiştir (3).

Fetal Doppler USG, günümüzde kadın hastalıkları ve doğum alanında günlük klinik uygulamaların vazgeçilmez bir parçasıdır. Fetal biyometrik ölçümler sonucunda İUBK tanısı alan bir fetüste Doppler USG ile alınan UA ve MCA ölçümleri (akım yönü, pik sistolik hız [*peak systolic velocity*: PSV], pulsatilite indeksi [*pulsatility index*: PI], diyastol sonu hız [*end diastolic velocity*: EDV]) İUBK'nin ciddiyetinin belirlenmesinde ve gerektiğinde gebelik seyrine müdahale edilerek doğumun planlanmasında önemli bir rol oynar (3, 4, 10, 12-15).

2.2.2. Umbilikal Arter (UA) Doppler Ultrasonografi Ölçümleri ve Önemi

Umbilikal arter üzerindeki Doppler USG dalga formları plasental dolaşımın önemli bir yansımasıdır. Normal bir gebelik seyrinde artan gebelik yaşıyla birlikte plasental damarlardaki direnç azalır ve UA üzerinde düşük dirençli bir kan akımı izlenir. Plasental damarlarda direncin yükselmesine paralel olarak UA PI yükselir, diyastol sonunda kan akımı kaybolur ve hatta ileri evrede UA üzerinde ters akım gelişebilir (13). Hayvan modellerinden elde edilen verilere göre plasental villüs yatağının 2/3'ü hasar gördüğünde UA'da diyastol sonu akım kaybolmakta ve hatta ters akım gelişebilmektedir. Bu durumun perinatal hipoksi ve mortalite ile ilişkili kötü bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (2, 14). İUBK ile komplike olan gebeliklerde UA akımının Doppler USG ile takibinin perinatal mortaliteyi yaklaşık %30 oranında azaltabildiği gösterilmiştir (10). Bununla birlikte normal seyirli gebeliklerde duyarlılığın azalması nedeniyle UA taramasının rutin olarak yapılması önerilmemektedir (2).

2.2.2. Orta Serebral Arter (MCA) Doppler Ultrasonografi Ölçümleri ve Önemi

Plasental yetmezlik ve fetal-plasental dolaşımında bozulma zemininde gelişen İUBK'de fetusa besin ve oksijen sunumu bozularak fetal hipoksi meydana gelir. Fetal hipoksiye cevap olarak hayati organları perfüze eden damarlarda direnç azalır ve fetal dolaşım santral sinir sistemi, kalp ve adrenal bezlere yönlendirilir. Fetal MCA Doppler USG değerlendirmesinin amacı, intrauterin hipoksiye cevaben fetal hayati reflekslerle oluşan serebral redistribüsyonu (serebral dolaşımında vazodilatasyon sonucunda MCA PI'da azalma) tespit etmektir (13). Bir meta-analizde fetal MCA Doppler PI düşük bulunmuş olan zamanında doğmuş SGA bebeklerde iki yaşında nörolojik-motor ve

nörolojik-kognitif becerilerin daha zayıf olduğu gösterilmiştir (15). Bununla birlikte fetal MCA Doppler USG'nin riskli gebeliklerde fetal anemi taraması dışında olumsuz perinatal sonuçları belirlemedeki etkinliği halen tartışmalıdır (14).

2.3. Near-Infrared Spektroskopi (NIRS)

2.3.1. Tanım

İlk olarak 1977'de tanımlanan NIRS teknolojisi invazif olmayan, direkt, gerçek zamanlı ve sürekli doku oksijenasyonu ölçümü yapabilen bir tekniktir (5). Kullanıma girdiği yıllardan beri NIRS teknolojisi dünyada ve ülkemizde özellikle kritik dahili hastalar ve peri-operatif cerrahi hastaların izleminde kullanılmıştır (5, 6, 16-18). Çalışma mekanizması, kızılötesi spektrumda yer alan 700-850 nanometre dalga boylarındaki ışık fotonlarının dokulardan geçerken seçici geçirgenliğe ve ışık emici kromoforlar (hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar) tarafından seçici absorpsiyona uğramasına dayanır. NIRS cihazında ışık üreten diotlar (*light emitting diot*: LED) ve dokudan dönen ışığı aborbe eden sensörler bulunur. Işık üreten diotlardan oksihemoglobin (HgbO₂) ve deoksihemoglobin (HgbH) arasındaki absorpsiyon farkının maksimum düzeyde gerçekleştiği 700-850 nanometre dalga boylarında ışık hüzmeleri salınır (5, 6, 16-18). Uzun süre uygulansa bile bu ışık hüzmelerinin alttaki dokuda hasar oluşturmadığı gösterilmiştir (16). Yüzeysel (proksimal) sensör yüzeysel dokudan gelen ışık hüzmelerini, derin (distal) sensör ise derin dokudan gelen ışık hüzmelerini toplar. Bu yöntem sayesinde doku düzeyinde anlık ve sürekli olarak hemoglobinin oksijen ile satürasyon düzeyi izlenebilir (5, 6, 16-18).

Henüz rutin olarak kullanılmamakla birlikte yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde giderek artan oranda prematüre ve term yenidoğan bebeklerde kullanım sahası bulan NIRS: doğum sonrası postnatal uyum sırasında beyin ve diğer organların oksijen satürasyonlarındaki değişimlerin takibi, HİE'de beyin perfüzyonunun değerlendirilmesi, İKK'de beyin perfüzyonunun değerlendirilmesi, apne ve bradikardide beyin perfüzyonunun değerlendirilmesi, konjenital kalp hastalıklarında beyin ve diğer organların oksijen satürasyonlarındaki değişimlerin izlemi, hemodinamik anlamlı PDA varlığında periferik dokuların perfüzyonunun değerlendirilmesi, gastrointestinal perfüzyonun NEK tanısı veya şüphesi olan yenidoğanlar bebeklerde değerlendirilmesi, yenidoğan bebeklerde eritrosit

süspansiyonu transfüzyon kararında yol gösterici olabilecek parametrelerin araştırılması ve transfüzyon öncesi-sonrası değişkenliğin incelenmesinde kullanılabilir (5).

Santral sinir sistemini ilgilendiren sorunlar prematüre bebeklerde morbidite ve mortalite ile önemli derecede ilişkili olduğu için serebral NIRS izlemi artan oranda önem kazanmaktadır (5, 6, 16-18). Prematüre bebeklerin alın ortasına yerleştirilen NIRS (LED ve sensörleri bulunan) almaçları ile doğru ve güvenli ölçümler (bölgesel serebral oksijen saturasyonu [*cerebral regional oxygen saturation*: CRSO₂], fraksiyone doku oksijen ekstraksiyonu [*fractional tissue oxygen extraction*: FTOE]) alınabilmektedir (5, 16).

2.3.2. Neonatal Serebral Ölçümler ve Önemi

Işık üreten diotlardan salınan ışık hüzmelerinin dokudan dönenleri yüzeysel ve derin sensörlerde toplandıktan sonra işlenir. Bu ölçümlerinin farkı, sensörün bağlı olduğu alın bölgesinde yaklaşık 1-2 santimetre derinliğindeki serebral dokudan %75-85 oranında venöz, %20-25 arteriyel, %5 kapiller ağırlıklı olan CRSO₂ hesaplanmasına olanak verir ($CRSO_2 = \frac{HgbO_2}{[HgbO_2 + HgbH]}$) (5, 6, 16-18). Pulsatil olmayan akışı çıkartan nabız oksimetrelerinin aksine NIRS cihazları toplam ışık sinyaline odaklandığı için, serebral doku düzeyinde anlık ve sürekli olarak hemoglobinin oksijen ile saturasyon düzeyi (CRSO₂) izlenebilir (5, 6, 16-18). Günümüzde prematüre bebeklerdeki normal CRSO₂ değerleri %55-85 olarak kabul edilmektedir (5, 6, 16). Bu aralığın altında kalan değerler serebral dokuya oksijen sunumunun ve serebral perfüzyonun yeterli olmadığına ve hemodinaminin düzeltilmesi için bazı acil müdahalelerin yapılması gerektiğine işaret eder (5, 6, 16).

NIRS tekniği nabız oksimetrelerinin bir alternatifi değil; aslında bir tamamlayıcısı olarak kabul edilir (5, 6, 16-18). Birlikte kullanılması FTOE hesaplanmasına ve dokuya arteriyel olarak sunulan oksijen ile dokunun kullandığı oksijen miktarı arasındaki bağlantının kurulabilmesine olanak verir (5, 6, 16-18). Bu sayede dokudaki oksijen sunumu-tüketimi dengesi ekseninde önemli verilere ulaşılabilir (5, 6, 16-18). Günümüz verileri prematüre bebeklerdeki normal FTOE değerlerini %15-33 olarak kabul etmektedir (5, 6, 16). Bu aralığın üzerindeki değerler dokunun oksijen talebi yeterli sağlanamadığı için sunulabilen mevcut oksijenin

dokuda tutulumunun arttığına (örneğin anemi ve ağır kalp yetmezliği); altındaki değerler dokunun kendisine sunulan oksijeni kullanamadığına (örneğin ağır serebral hasar) veya dokuya gereğinden fazla oksijen sunulduğuna (örneğin hiperoksi) işaret eder (5, 6, 16).

NIRS izlemi ile kanıtlanmış bozuk serebral oksijenasyonun olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (19). Prematüre bebeklerde serebral NIRS izlemi yapılmasının, bozulmuş serebral otoregülasyon ve düşük serebral oksijenasyon dönemlerinin farkına varılmasını sağlayarak risk altındaki bebeklerin uzun dönem sağ kalımını ve nörolojik-gelişimsel prognozunu iyileştirilebileceği düşünülmektedir (20).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (Bkz. EK-1 ve EK-2) (proje numarası: KA-21015, toplantı tarihi: 23.03.2021, karar numarası: 2021/06-10) alındıktan sonra Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi ve Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Nisan 2021 ile Nisan 2022 tarihleri arasında yürütüldü. Güncel rehberler ve obstetrik endikasyonlar ışığında 35. gebelik haftası ve altında doğumu planlanmış prematüre bebekler çalışma evrenini oluşturdu. Bebeklerin anne ve babaları bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve bebeklerinin çalışmaya katılmasını kabul eden anne ve babaların yazılı izni alındı (Bkz. EK-3 ve EK-4). Aileleri onam veren ve çalışma kriterlerini karşılayan bebekler çalışmaya dahil edildi. Elde edilen demografik ve klinik veriler her bebeğin olgu rapor formuna kaydedildi (Bkz. EK-5). Çalışma sonunda elde edilen veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

3.2. Çalışma ve Kontrol Grubu

Aşağıda listelenen tüm kriterleri birlikte karşılayan hastalar çalışma grubunu oluşturdu:

- Gebelik haftası ≤ 35 hafta olarak doğan prematüre bebekler
- Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı veya perinatoloji uzmanı tarafından yapılan ultrasonografik incelemelerde İUBK tanısı alan bebekler (tahmini fetal ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olan bebekler)
- Doğum sonrası yenidoğan yoğun bakıma alınmış olan ve ilk bakımları tamamlandıktan hemen sonra serebral NIRS ölçümleri alınan bebekler

Aşağıda listelenen tüm kriterleri birlikte karşılayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu:

- Gebelik haftası ≤ 35 hafta olarak doğan prematüre bebekler

- Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ve/veya perinatoloji uzmanı tarafından yapılan ultrasonografik incelemelerde İUBK tanısı almayan bebekler
- Doğum sonrası yenidoğan yoğun bakıma alınmış olan ve ilk bakımları tamamlandıktan hemen sonra NIRS ölçümleri alınan bebekler

Aşağıda listelenen kriterlerden en az birine sahip olan bebekler çalışmaya alınmadı veya çalışmadan çıkarıldı:

- Gebelik haftası > 35 hafta olarak doğan bebekler
- Annede kontrolsüz ve yetersiz tedavi edilmiş bağ doku hastalığı olan bebekler
- Prenatal ayrıntılı ultrasonografik incelemelerde yapısal anomali (kardiyak, gastrointestinal, santral sinir sistemi, vb.) saptanan bebekler
- Kanıtlanmış intrauterin enfeksiyonu olan bebekler
- İmmün veya immün olmayan hidrops fetalis olan bebekler
- Perinatal hipoksi olan bebekler (şiddetli fetal asidemi, umbilikal kord arter pH < 7.10 ve/veya baz eksiği >12 mEq/L olması)
- Postnatal yapısal anomali (kardiyak, gastrointestinal, santral sinir sistemi, vb.) veya kalıtsal geçişli metabolik hastalık saptanan bebekler
- Kromozomal bozukluk/anomali saptanan bebekler
- Postnatal ilk 24 saati içerisinde kaybedilen bebekler (serebral NIRS ölçümü için gereken 24 saatlik süreyi tamamlayamadan kaybedilen bebekler)
- Erken dönemde nörolojik bulgular ve ensefalopati gelişen bebekler
- Anne ve babaları çalışmaya katılmayı kabul etmeyen bebekler

3.3. Verilerin Toplanması ve İstatistiksel Analizi

Onam verilen, çalışma kriterlerini karşılayan ve grup tayini yapılan (çalışma veya kontrol grubu) bebeklerde doğumdan hemen önce perinatoloji uzmanı tarafından

Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde ultrasonografik değerlendirme yapılarak fetal UA ve fetal MCA Doppler USG ölçümleri (PSV, EDV, PI) alındı. PI hesaplaması “PSV – EDV / ortalama hız” formülü ile hesaplandı. Ölçümler hazırlanan olgu rapor formuna kaydedildi.

Bebeklerin doğum sonrası Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne nakli gerçekleştirilip ilk bakımları tamamlandıktan sonra serebral NIRS konusunda eğitimli Neonatoloji uzmanı veya Neonatoloji yan dal araştırma görevlisi tarafından serebral NIRS ölçümleri (CRSO₂) 24 saat süreyle kaydedildi. NIRS verileri Invos Analytics Tool (Released 2012. Covidien Corp.) yazılımı yardımıyla bilgisayara aktarıldı ve olgu rapor formuna kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin olgu rapor formlarına kaydedilmiş olan demografik özellikleri, klinik izlem bulguları, prenatal Doppler USG ölçümleri ve neonatal serebral NIRS ölçümlerinin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics v23.0 for Windows (Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda sayısal veriler açısından çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması amacıyla Student'ın T Testi kullanılmış olup tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standart sapma; aksi durumda Mann-Whitney U Testi ile medyan (minimum-maksimum) verildi. Kategorik değişkenler açısından bağımlılık durumunun incelenmesinde test ön şartları sağlandığında Pearson Ki-Kare Testi; aksi durumda ise tablo boyutu 2x2 iken Fisher'ın Kesin Testi ve tablo boyutu daha büyükken Fisher-Freeman-Halton Kesin Testi kullanılarak değişkenlere ilişkin sayı ve yüzdeler tanımlayıcı istatistik olarak sunuldu.

Ayrıca NIRS ölçümleri üzerinde gruplar ve zaman içindeki değişim, tek etken üzerinde tekrarlamaların olduğu tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (*repeated measures* ANOVA) ile incelenerek sonuçlar etki büyüklüğü ile birlikte sunuldu. Bu yönetime ilişkin test varsayımları değerlendirilmiş olup, normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk Normallik Testi ile ve grup varyanslarının homojenliği varsayımı Levene Testi ile incelendi. Normalliğin ve grup varyanslarının homojenliği varsayımlarının sağlandığı görüldü. Mauchly Küresellik Testi ile küresellikte bozulma tespit edildiğinden buna yönelik Greenhouse-Geisser Düzeltmesi kullanıldı. İlk

analizler tamamlandıktan sonra, prenatal Doppler USG bulgularına göre değişkenliği daha detaylı inceleyebilmek için aşağıdaki yöntemle çalışma grubu 4 alt gruba ayrıldı;

- Grup 1: UA direncinin ileri düzeyde arttığı [UA PI \geq 95 persantil] ve serebral redistribüsyonun belirgin olduğu [MCA PI \leq 5 persantil] bebekler
- Grup 2: UA direncinin normal olduğu (UA PI 5-95 persantil aralığında) ancak bilinmeyen mekanizmalarla serebral redistribüsyonun belirgin olduğu [MCA PI \leq 5 persantil] bebekler
- Grup 3: UA direncinin ileri düzeyde arttığı [UA PI \geq 95 persantil] ancak serebral redistribüsyonun başlamadığı [MCA 5-95 persantil aralığında] bebekler
- Grup 4: UA direncinin normal olduğu [UA PI 5-95 persantil aralığında] ve serebral redistribüsyonun olmadığı [MCA PI 5-95 persantil aralığında] bebekler
- Kontrol grubu: Çalışma evreninin kontrol grubu

Yukarıda belirtilen grupların sayısal ölçümler açısından karşılaştırılmasında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda tek yönlü varyans analizi (ANOVA); aksi durumda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplardaki dağılımının istatistiksel olarak incelenmesinde ise Fisher-Freeman-Halton Kesin testinden yararlanıldı. Çalışma ve kontrol gruplarında uygulanana benzer şekilde NIRS ölçümleri üzerinde grubun ve zamanın etkisinin birlikte incelenmesi amacıyla tek etken üzerinde tekrarlamaların olduğu tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi (*repeated measures ANOVA*) kullanıldı. Önemlilik düzeyi $\alpha=0,05$ olarak ele alındı.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu tez alışması Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulunmuştur (Bkz. EK-1 ve EK-2) (proje numarası: KA-21015, toplantı tarihi: 23.03.2021, karar numarası: 2021/06-10).

4. BULGULAR

Mart 2021 ile Nisan 2022 arasında çalışma kriterlerini sağlayan toplam 37 yenidoğan bebek (17 kız, 20 erkek) çalışmaya alındı. Çalışma grubu 24 bebekten (12 kız, 12 erkek) ve kontrol grubu 13 bebekten (5 kız, 8 erkek) oluşuyordu. Cinsiyet dağılımı ve doğum yöntemi yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1).

Bebeklerin demografik özellikleri Tablo 4.1’de görülmektedir. Ortanca gebelik haftaları çalışma evreninde 33 (28-35) hafta, çalışma grubunda 33 (28-35) hafta ve kontrol grubunda 34 (31-35) haftaydı. Gebelik haftası yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1). Doğum ağırlıkları çalışma evreninde $1748,4 \pm 479,8$ gram, çalışma grubunda $1491,3 \pm 306,7$ gram ve kontrol grubunda $2223,1 \pm 366,2$ gramdı. Doğum ağırlığı yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$) ve bu durum tez çalışması hipotezi gereği çalışma grubunun intrauterin büyüme kısıtlılığı olan bebeklerden oluşmasından kaynaklandı.

Bebeklerin maternal özellikleri ve doğum endikasyonları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de görülmektedir. Maternal yaş, maternal hastalıklar (gestasyonel DM, hipotiroidi, kronik hipertansiyon ve preeklamsi) ve maternal alışkanlıklar yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1). Erken membran rüptürü çalışma evreninde 9 bebekte (%24,3), çalışma grubu içinde 2 bebekte (%8,3) ve kontrol grubu içinde 7 bebekte (%53,8) mevcuttu. Erken membran rüptürü yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,004$) ve bu durum kontrol grubunun temel erken doğum sebebinin erken membran rüptürü olmasından kaynaklandı. Bebeklerin doğum endikasyonları ve gruplara göre dağılımı Tablo 4.2’de görülmektedir. En sık doğum endikasyonları güven vermeyen fetal durum ($n=11$) ve erken membran rüptürü ($n=8$) idi.

Bebeklerin klinik özellikleri, solunum desteği ve izlem süreleri Tablo 4.3 ve Tablo 4.4’te görülmektedir. Prematürite komplikasyonları (respiratuvar distres sendromu (RDS), polisitemi, apne, hemodinamik anlamlı PDA varlığı, geç sepsis, prematüre retinopatisi, bronkopulmoner displazi ve periventriküler lökomalazi) yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.1. Neonatal, maternal ve obstetrik özellikler ve gruplara göre dağılımı.

Değişken	Çalışma Evreni (n=37)	Çalışma Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=13)	<i>p</i>
Cinsiyet (erkek/kız) [n(%)]	20 (54,1) / 17 (45,9)	12 (50) / 12 (50)	8 (61,5) / 5 (38,5)	0,501 a
Doğum yöntemi (normal/sezaryen) [n(%)]	6 (16,2) / 31 (83,8)	3 (12,5) / 21 (87,5)	3 (23,1) / 10 (76,9)	0,643 b
Gebelik haftası	33 (28-35)	33 (28-35)	34 (31-35)	0,441 c
Doğum ağırlığı (gram)	1748,4±479,8	1491,3±306,7	2223,1±366,2	<0,001 d
Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı [n(%)]	7 (18,9)	7 (29,2)	0 (0)	0.038 b
APGAR 1. Dakika skoru	8 (4-10)	8 (4-10)	8 (5-9)	0,838 c
APGAR 5. Dakika skoru	9 (6-10)	9 (6-10)	9 (7-10)	0,604 c
Anne yaşı (yıl)	30,3±5,2	30,9±5,2	29,5±5,5	0,287 d
Gestasyonel diyabet [n(%)]	6 (16,2)	4 (16,7)	2 (15,4)	>0,05 b
Hipotiroidi [n(%)]	8 (21,6)	5 (20,8)	3 (23,1)	>0,05 b
Kronik hipertansiyon [n(%)]	3 (8,1)	2 (8,3)	1 (7,7)	>0,05 b
Preeklampsi [n(%)]	8 (21,6)	6 (25)	2 (15,4)	0,685 b
Erken membran rüptürü [n(%)]	9 (24,3)	2 (8,3)	7 (53,8)	0,004 b
Koryoamniyonit [n(%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Gebelikte sigara tüketimi [n(%)]	5 (13,5)	3 (12,5)	2 (15,4)	>0,05 b
Gebelikte alkol tüketimi [n(%)]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

^aPearson Ki-Kare Testi, ^bFisher Exact Testi, ^cMann-Whitney U Testi, ^dStudent T Testi.

Tablo 4.2. Bebeklerin doğum endikasyonları ve gruplara göre dağılımı.

Değişken	Çalışma Evreni (n=37)	Çalışma Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=13)
Güven vermeyen fetal durum	11	11	0
Erken membran rüptürü	8	1	7
Preeklampsi	8	6	2
Spontan preterm eylem	7	4	3
Plasental dekolman	1	1	0
Vasa previa	1	1	0
Plasenta previa ve geçirilmiş uterin cerrahi	1	0	1

Tablo 4.3. Bebeklerin klinik özellikleri ve gruplara göre dağılımı.

Değişken	Çalışma Evreni [n(%)]	Çalışma Grubu [n(%)]	Kontrol Grubu [n(%)]	p
Respiratuvar distres sendromu	6 (16,2)	4 (16,7)	2 (15,4)	>0,05 a
Erken sepsis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Geç sepsis	3 (8,1)	2 (8,3)	1 (7,7)	>0,05 a
Hipotansiyon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
İnotrop gereksinimi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Polisitemi	6 (16,2)	5 (20,8)	1 (7,7)	0,394 a
Apne	6 (16,2)	5 (20,8)	1 (7,7)	0,394 a
Hemodinamik anlamlı PDA	3 (8,1)	3 (12,5)	0 (0)	0,538 a
İntrakraniyal kanama	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Bronkopulmoner displazi	2 (5,4)	2 (8,3)	0 (0)	0,532 a
Prematüre retinopatisi	1 (2,7)	1 (4,2)	0 (0)	>0,05 a
Periventriküler lökomalazi	1 (2,7)	1 (4,2)	0 (0)	>0,05 a

^aFisher Exact Testi. PDA: Patent duktus arteriyozus.

Tablo 4.4. Bebeklerin solunum desteği ve izlem süreleri ve gruplara göre dağılımı.

Değişken	Çalışma Evreni (n=37)	Çalışma Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=13)	p
Oksijen desteği süresi (gün)	1 (0-65)	1 (0-65)	0 (0-7)	0,422 a
CPAP desteği süresi (gün)	0 (0-34)	0 (0-34)	0 (0-4)	0,561 a
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	0 (0-81)	0 (0-81)	0 (0-0)	-
Yatış süresi (gün)	7 (3-84)	8 (3-84)	7 (5-18)	0,116 a
Mortalite	0	0	0	-

^aMann-Whitney U Testi. CPAP: *Continuous positive airway pressure*, sürekli pozitif hava yolu basıncı.

Tedavi gerektirecek düzeyde derin hipotansiyonu olan, inotrop destek alması gereken, kanıtlanmış erken sepsis veya intrakraniyal kanaması olan bebek yoktu. Toplam oksijen desteği, toplam CPAP desteği, toplam mekanik ventilasyon desteği ve yatış süreleri yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4). Çalışma ve kontrol gruplarında kaybedilen bebek yoktu.

Prenatal Doppler USG ölçümleri Tablo 4.5'te görülmektedir. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre ortalama MCA EDV daha yüksek ($p=0,024$), ortalama MCA PI daha düşük ($p=0,028$), ortalama UA PSV daha düşük ($p=0,003$), ortalama UA EDV daha düşük ($p=0,015$) ve ortalama UA PI daha yüksek ($p=0,018$) olarak saptandı. Ortalama MCA PSV ölçümleri yönünden çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,088$).

İleri analizler için "Gereç ve Yöntem" bölümünde ayrıntılandırıldığı şekilde prenatal Doppler USG bulgularına göre çalışma grubu 4 yeni alt gruba ayrıldı. Son durumda Grup 1'de 9, Grup 2'de 5, Grup 3'te 4, Grup 4'te 6 bebek ve Grup 5'te (çalışma kontrol grubu) 13 bebek yer aldı. İUBK klinik ağırlığının farklı seviyelerde olduğu düşünülen Grup 1, Grup 2, Grup 3, Grup 4 ve İUBK gelişmeyen Grup 5 (kontrol grubu) bebekleri arasında prematürite morbiditeleri ve neonatal mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Neonatal CRSO₂ ölçümleri Tablo 4.6'da görülmektedir. Başlangıç, 15. ve 30. dakika, 1., 3., 6., 12. ve 24. saat ortalama bileşik ölçüm değerleri yönünden çalışma grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. NIRS ölçümlerine ilişkin tek etken üzerinde tekrarlamaların olduğu tekrarlı ölçümlerde varyans analizi sonuçları Tablo 4.7'de görülmektedir. Buna göre grubun (düzeyler: çalışma, kontrol) ve zamanın (düzeyler: başlangıç, 15. ve 30 dakika, 1., 3. ve 6. saat) NIRS ölçümleri üzerinde %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu (sırasıyla, $p=0,235$ ve $p=0,723$). Grup*zaman etkileşiminin NIRS ölçümleri üzerinde %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu ($p=0,11$). Grup değişkeni (Grup 1, Grup 2, Grup3, Grup 4, Grup 5 [Kontrol]) özelinde neonatal NIRS ölçümleri için aynı analiz yöntemi uygulandı. Ana etkilerin (grup için $p=0,627$, zaman için $p=0,184$;) ve etkileşim teriminin (grup*zaman için $p=0,267$) NIRS ölçümleri üzerinde %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktu (Tablo 4.8).

Tablo 4.5. Prenatal Doppler Ultrasonografi ölçümleri ve gruplara göre dağılımı.

Değişken	Çalışma Evreni (n=37)	Çalışma Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=13)	p
MCA PSV (cm/s)	48,7±10,9	51±11,5	44,5±8,9	0,088 a
MCA EDV (cm/s)	12,5±6,4	14,2±6,5	9,3±4,8	0,024 a
MCA PI	1,6±0,5	1,4±0,4	1,8±0,6	0,028 b
UA PSV (cm/s)	40,9±11	38,5±11,5	45,4±8,6	0,003 b
UA EDV (cm/s)	12,3±7,5	9,7±7,5	17,1±4,5	0,015 b
UA PI	1,3±0,5	1,4±0,6	1±0,2	0,018 b

^aStudent T Testi, ^bMann-Whitney U Testi. MCA: *Middle cerebral artery*, orta serebral arter. UA: *Umbilikal arter*. PSV: *Peak systolic velocity*, pik sistolik hız. EDV: *End diastolic velocity*, diyastol sonu hız. PI: *Pulsatility index*, pulsatilite indeksi.

Tablo 4.6. Near-Infrared Spektroskopi ile ölçülen neonatal bölgesel serebral oksijen satürasyon ölçümleri ve gruplara göre dağılımı.

Değişken	Çalışma Evreni (n=37)	Çalışma Grubu (n=24)	Kontrol Grubu (n=13)	p
CRSO2 başlangıç	84,3±9,3	85,9±9	81,8±9,7	0,191 a
CRSO2 15 dakika bileşik	85,6±6,8	86,9±6,1	82,5±7,1	0,074 b
CRSO2 30 dakika bileşik	85±6,8	86±7	83,3±6,4	0,255 b
CRSO2 1 saat bileşik	85,1±6,4	86,2±6,1	83,2±6,8	0,139 a
CRSO2 3 saat bileşik	84,6±6,2	84,9±5,9	84±7	0,717 b
CRSO2 6 saat bileşik	83,8±6,7	83,6±6,6	84±7,3	0,896 b
CRSO2 12 saat bileşik	84,3±6,1	84,2±5,9	84,5±6,8	0,905 b
CRSO2 24 saat bileşik	85,3±6,8	85,8±6,8	84,5±7	0,605 b

^aMann-Whitney U Testi. ^bStudent T Testi. CRSO2: *Cerebral regional oxygen saturation*, bölgesel serebral oksijen satürasyonu.

Tablo 4.7. Near-Infrared Spektroskopi ölçümlerine ilişkin varyans analizi.

Değişim kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Test İstatistiği (F)	<i>p</i>	Etki Büyüklüğü
Grup	319,639	1	319,639	1,463	0,235	0,042
Zaman	38,671	3,428	11,280	0,479	0,723	0,014
Grup*Zaman	161,610	3,428	47,138	2,000	0,11	0,057
Denekler arası hata	7209,262	33	218,462			
Denekler içi hata	2666,390	113,139	23,567			

Tablo 4.8. Doppler USG bulgularına göre ileri gruplama sonrası Near-Infrared Spektroskopi ölçümlerine ilişkin varyans analizi.

Değişim kaynağı	Kareler Toplamı	Serbestlik Derecesi	Kareler Ortalaması	Test İstatistiği (F)	<i>p</i>	Etki Büyüklüğü
Grup	606,188	4,000	151,547	0,657	0,627	0,081
Zaman	130,952	3,437	38,104	1,617	0,184	0,051
Grup*Zaman	398,174	13,747	28,965	1,229	0,267	0,141
Denekler arası hata	6922,714	30,000	230,757			
Denekler içi hata	2429,827	103,101	23,567			

5. TARTIŞMA

İUBK gelişen bebeklerin kontrol grubuyla karşılaştırmalı şekilde prenatal Doppler USG ve neonatal serebral NIRS ölçümlerinin incelendiği tez çalışmasında temelde üç sonuca ulaşıldı ve aşağıda başlıklar halinde tartışıldı:

1) İUBK gelişen bebeklerde prenatal Doppler USG ölçümlerinin İUBK gelişmeyen bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği saptandı.

2) Neonatal serebral NIRS ölçümleri birbirleriyle eşlenmiş bileşik zaman noktalarında kesitsel olarak ve tekrarlı ölçümlerle zaman sürekliliğinde karşılaştırıldığında, İUBK gelişen ve gelişmeyen bebeklerde gruplar içi ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

3) İUBK gelişen bebeklerde prenatal Doppler USG ölçümleri baz alındığında farklı klinik ağırlıkta olduğu düşünülen alt gruplar arasında kontrol grubu da dahil edilerek yapılan ileri karşılaştırmada neonatal serebral NIRS ölçümlerinin, prematürite morbiditelerinin ve neonatal mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı.

İUBK varlığında fetal-plasental dolaşımın bozulması ve plasental yetmezlik gelişmesi sonucunda hayati fetal refleksler devreye girer (serebral, kardiyak ve adrenal dolaşımın redistribüsyon, beyin koruyucu etki) ve fetal canlılığın korunmasına yardımcı olur (6, 27-32). İUBK zemininde giderek uzayan perinatal hipoksi sonucunda erken dönemde fetal/neonatal mortalitenin arttığı, bahsedilen reflekslere rağmen fetal dönemde serebral vazo-reaktivitede zararlı değişiklikler ortaya çıktığı ve bu etkilerin postnatal dönemde de sürdüğü; uzun dönemde nöromotor ve nöro-kognitif gelişme geriliği riskinin arttığı gösterilmiştir (6, 27-34).

İUBK olan bebeklerde erken neonatal dönemde yüksek oksijen sunumu ve düşük serebral oksijen kullanımı nedeniyle diğer bebeklere göre CRSO₂ değerlerinin daha yüksek olduğu ve FTOE değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (6, 27-32). İUBK varlığında UA direncinin ileri düzeyde arttığı (UA Doppler USG’de PI değerinde artış) ve serebral redistribüsyonun ileri derecede derinleştiği (MCA Doppler USG’de PI değerinde azalma) bebeklerde 3 yaşındaki kontrollerde nöromotor gelişim

geriliğinin (kaba ve ince motor hareketlerde zayıflık, nöro-kognitif test skorlarında düşüklük) daha sık görüldüğü kanıtlanmıştır (33, 34).

Fetal-plasental dolaşımında bozulmanın ve fetüste beyin koruyucu etki gelişmesinin, daha ileri klinik bozulmaların hemen öncesinde bir basamak olduğu düşünülmektedir. Olumsuz değişimlerin erkenden saptanabilmesi ve gerektiğinde doğum planlanabilmesi amacıyla standart yöntemlere (NST, CST, modifiye BFP, BFP) ek olarak prenatal Doppler USG'nin de entegre kullanılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür (21-23). Yapılan çalışmalarda prenatal UA Doppler USG'de diyastolde akım kaybı veya ters akım görülmesi fetal ve neonatal kayıp ile ilişkilendirilmiştir (21-26). Diğer yandan prenatal MCA Doppler USG'nin perinatal mortalite ve neonatal morbidite/mortaliteye katkı sağlayabileceğine işaret edilmiş (24, 26) olsa da çok sayıda yönergede kanıt düzeyinin yüksek olmadığı belirtilmektedir (21-23, 25).

Tez çalışmasında İUBK gelişen bebeklerde UA direncinin arttığı ($p=0,018$), UA diyastol sonu akımının bozulduğu ($p=0,015$); plasental akımdaki bozulmanın yarattığı fetal hipoksiye cevaben serebral dolaşımı korumak amacıyla redistribüsyon mekanizmalarının geliştiği (MCA PI'da azalma; $p=0,028$; MCA EDV'de artış, $p=0,024$) gösterildi. NIRS ölçümleri açısından bakıldığında birbiriyle eşlenmiş bileşik zaman noktalarında çalışma ve kontrol grubu bebekleri arasında farklılık olmadığı, başlangıç anından itibaren zaman içerisinde devamlı alınan ölçümlerin benzer olduğu (ve bu durumun fetal döneme en yakın zaman aralığı olan ilk 15 dakikada dahi fark göstermediği), fetal dönemde Doppler USG ile gösterilmiş olan değişimlerin neonatal dönemdeki serebral perfüzyona istatistiksel olarak anlamlı şekilde yansımada kaydedildi. Benzer şekilde gruplar arasında prematürite morbiditeleri ve mortalite açısından da fark gözlenmedi. Buradan hareketle prenatal Doppler USG bulgularındaki olumsuz değişikliklerin belirli bir noktaya kadar fetal ve erken neonatal dönemde olumsuz klinik bulgular ortaya çıkarmadığı, İUBK olan bebeklerde sonuçları etkileyen başka değişkenlerin de rol oynayabileceği düşünüldü. Bu çalışmada İUBK grubundaki bebeklerde doku hipoksisi gelişmesine izin verilmeden ve zamanında doğum kararı alındığı sonucuna varıldı. Neonatal bakım iyi verildiğinde İUBK olan bebeklerdeki erken klinik sonuçların normal bebeklere benzer şekilde gelişebileceği düşünüldü.

Tez çalışmasında İUBK gelişen bebeklerde Doppler USG bulguları daha ağır olan bebeklerde serebral dolaşımın ve oksijenasyonun daha fazla olumsuz

etkilenebileceği hipotezinden yola çıkıldı ve alt gruplar oluşturuldu. Gruplar arasında ve kontrol grubundaki bebeklerle yapılan karşılaştırmalarda önceki sonuçlar gibi neonatal serebral NIRS ölçümlerinin, prematürite morbiditelerinin ve neonatal mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Perinatal ve neonatal bakımın iyi olmasının bileşik etkisi sonucunda alt gruplar arasında da klinik değişkenliğin ortaya çıkmadığı sonucuna varıldı.

Çalışma kohortunun uzun dönem morbiditeler ve nörolojik-gelişimsel sonuçlar açısından izlem sonuçlarının erken dönem sonuçlar ile birlikte analiz edilmesinin çalışma sonuçların yorumlanmasına katkıda bulunacağı düşünüldü. Bu nedenle yeni bir çalışma olarak bu çalışmanın uzun dönem izlem analizinin yapılması planlandı.

Yeni çalışmalar ve yeni tanı-tedavi rehberleri ışığında zaman içerisinde sürekli güncellenen İUBK tanı ve tedavi kriterlerinin hasta ağırlığının ve grup tayininin belirlenmesinde yaklaşım farklılıklarına yol açabileceği göz önünde bulunduruldu. Yapılan yeni çalışmalarda İUBK gelişmiş bebeklerde tahmini fetal ağırlığın gebelik haftasına göre 3. persantilin altında olması, tarihsel olarak genel kabul bulmuş olan 10. persantilin altında olmasına göre olumsuz olaylarla (intrauterin kayıp, neonatal morbidite ve mortalite) daha fazla ilişkili bulunmuştur (24, 33, 35). Ayrıca İUBK olan fetus izleminde sadece kesitsel olarak alınan tek antropometrik ölçümün yeterli olamayacağı; seri halinde alınan ölçümlerle belirlenecek intrauterin büyüme hızının da önemli olduğu; bu nedenle İUBK gelişen bebeklerin aslında homojen bir kliniğinin olamayacağı, doğal sonuç olarak da morbiditenin ve mortalitenin de aynı grup içerisinde bile değişken olacağı vurgulanmaktadır (24, 33, 35). Tez çalışmasında geleneksel tanıma uyularak gebelik haftasına göre tahmini fetal ağırlığı 10. persantilin altında olan bebekler İUBK olarak kabul edildi. Ayrıca yöntem itibariyle fetal biyometri ve Doppler USG ölçümleri kesitsel şekilde doğumdan hemen önce alındı.

Çalışmamız prenatal Doppler USG ve neonatal NIRS teknikleriyle hem fetal ve hem de neonatal verileri birleştiren çalışma sayısının oldukça az olması ve bildiğimiz kadarıyla yapılmış ender çalışmalardan olması nedeniyle özgündür. Çalışmamızın kısıtlılıkları çalışma gruplarındaki bebek sayılarının azlığı ve prematüre bebeklerde normal değerleri üzerinde henüz görüş birliği oluşmamış ve çok kapsamlı olan NIRS verilerinin istatistiksel analizindeki zorluklardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak fetal ve neonatal izlem protokolleri tüm ayrıntılarıyla aydınlatılmamış olan İUBK günümüzde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Fetal ve neonatal dönemlerin birbiriyle direkt ilişkili ve bağlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, İUBK'nin yaratacağı etkilerin incelenmesinde günümüzde yaygın olarak kullanılan prenatal Doppler USG ve neonatal serebral NIRS yöntemlerinin birlikte ve entegre kullanılması-yorumlanması yararlı veriler sunacaktır. Ancak bu incelemeler sonucunda oluşacak kanıt değeri yüksek verilerin elde edilebilmesi için izlem bulgularını içeren ve olgu sayıları yüksek kontrollü klinik-gözlemsel çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Özdil M, Perk Y. Prematüre, gebelik yaşına göre küçük ve ileri derecede düşük doğum ağırlıklı bebekler. Yurdakök M, editör. Yurdakök Pediyatri Kısım 6 Yenidoğan Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018: s.73-76.
2. Chu A, Devaskar SU. Intrauterine growth restriction. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editörler. Fanaroff And Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 11. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2020: s.260-273.
3. Özyüncü Ö, Aydın E, Beksaç MS. Prenatal tanı ve invaziv fetal girişimler. Yurdakök M, editör. Yurdakök Pediyatri Kısım 6 Yenidoğan Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2018: s.12-15.
4. Hackney DN. Estimation of fetal well-being. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editörler. Fanaroff And Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. 11. Baskı. Philadelphia: Elsevier; 2020: s.210-222.
5. Sood BG, McLaughlin K, Cortez J. Near-infrared spectroscopy: applications in neonates. Semin Fetal Neonatal Med. 2015;20(3):164-72.
6. Dilli D, Soylu H, Tekin N. Neonatal hemodynamics and management of hypotension in newborns. Turk Pediatr Ars. 2018;53(Suppl 1):S65-S75.
7. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C ve arkadaşları. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(130):e1-e6.
8. Romo A, Carceller R, Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. Pediatr Endocrinol Rev. 2009;6(Suppl 3):332-336.
9. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2007;110(4):904-912.
10. Alfirovic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD007529.
11. Lalor JG, Fawole B, Alfirovic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2008(1):CD000038.
12. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP ve arkadaşları. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(4):300-308.
13. Mazadlı R. Plasenta kaynaklı fetal gelişim kısıtlılığı öngörüsü ve yönetimi. Mazadlı M, editör. Gebelikte tarama ve öngörü. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevleri; 2017: s.227-242.
14. Everett TR, Peebles DM. Antenatal tests of fetal wellbeing. Semin Fetal Neonat Med 2015;20:138-143.

15. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:398-404.
16. Elsayed YN, Fraser D. Integrated Evaluation of Neonatal Hemodynamics, Part 2: Systematic Bedside Assessment. *Neonatal Netw.* 2016;35(4):192-203.
17. Alderliesten T, Dix L, Baerts W ve arkadaşları. Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatr Res* 2016;79:55-64.
18. Pellicer A, Greisen G, Benders M ve arkadaşları. The SafeBoosC phase II randomised clinical trial: a treatment guideline for targeted near-infrared-derived cerebral tissue oxygenation versus standard treatment in extremely preterm infants. *Neonatology* 2013;104(3):171-178.
19. Alderliesten T, van Bel F, van der Aa NE ve arkadaşları. Low Cerebral Oxygenation in Preterm Infants Is Associated with Adverse Neurodevelopmental Outcome. *J Pediatr.* 2019;207:109-116e2.
20. Chock VY, Kwon SH, Ambalavanan N ve arkadaşları. Cerebral Oxygenation and Autoregulation in Preterm Infants (Early NIRS Study). *J Pediatr.* 2020;227:94-100 e1.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Antepartum Fetal Surveillance: ACOG Practice Bulletin, Number 229. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e116-e127.
22. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2):e16-e28.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Indications for Outpatient Antenatal Fetal Surveillance: ACOG Committee Opinion, Number 828. *Obstet Gynecol.* 2021;137(6):e177-e197.
24. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A ve arkadaşları. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):366-378.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), 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.* 2020;223(4):B2-B17.
26. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F ve arkadaşları. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298-312.
27. Leon RL, Ortigoza EB, Ali N, Angelis D ve arkadaşları. Cerebral Blood Flow Monitoring in High-Risk Fetal and Neonatal Populations. *Front Pediatr.* 2022;9:748345.
28. Baik-Schneditz N, Pichler G, Schwabegger B, Binder-Heschl C ve arkadaşları. Effect of Intrauterine Growth Restriction on Cerebral Regional Oxygen Saturation in Preterm and Term Neonates during Immediate Postnatal Transition. *Neonatology.* 2020;117(3):324-330.

29. Montaldo P, Puzone S, Caredda E, Pugliese U ve arkadaşları. Impact of intrauterine growth restriction on cerebral and renal oxygenation and perfusion during the first 3 days after birth. *Sci Rep.* 2022;12(1):5067.
30. Cohen E, Baerts W, Caicedo Dorado A, Naulaers G, van Bel F, Lemmers PMA. Cerebrovascular autoregulation in preterm fetal growth restricted neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F467-F472.
31. Tanis JC, Boelen MR, Schmitz DM, Casarella L ve arkadaşları. Correlation between Doppler flow patterns in growth-restricted fetuses and neonatal circulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(2):210-6.
32. Bozzetti V, Paterlini G, Bel Fv, Visser GH ve arkadaşları. Cerebral and somatic NIRS-determined oxygenation in IUGR preterm infants during transition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(3):443-6.
33. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP ve arkadaşları. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):288.e1-5.
34. Monteith C, Flood K, Pinnamaneni R, Levine TA ve arkadaşları. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):273.e1-273.e9.
35. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e1-6.

8. EKLER

EK-1: Etik kurul belgesi

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematüre Bebeklerde Prenatal Doppler Ultrasonografi Bulguları ile Postnatal Serebral Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) Ölçümlerinin Uyumluluğunun Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU 06100 Altındağ / ANKARA
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞYURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı / Neonatoloji Doçenti			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: <input checked="" type="checkbox"/> Tıbbi Cihaz ile Gözlemsel Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.03.2021	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	11.01.2021	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	02.02.2021	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prematüre Bebeklerde Prenatal Doppler Ultrasonografi Bulguları ile Postnatal Serebral Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) Ölçümlerinin Uyumluluğunun Araştırılması					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		-					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	11.01.2021 imza tarihli				
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/06-10 (KA-21015)	Toplantı Tarihi: 23.03.2021					
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Uzm. Dr. Alper AYKANAT'ın yüksek lisans tezi olan (KA-21015) kayıt numaralı ve "Prematüre Bebeklerde Prenatal Doppler Ultrasonografi Bulguları ile Postnatal Serebral Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) Ölçümlerinin Uyumluluğunun Araştırılması" başlıklı proje önerisine ait yukarıda bilgileri verilen belge ve dokümanlar; araştırmamın/çalışmamın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve bilgi edinilmiş olup, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.						
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan izin alınması gerekmektedir.							
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ 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. Mutlu HAYRAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*	İmzası
Prof. Dr. Mutlu HAYRAN Başkan	Preventif Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Türkan ELDEM Başkan Yardımcısı	Farmasötik Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Eze. F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Erdem KARABULUT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Murat YURDAKÖK	Çocuk Sağl. ve Hst. (Neonatoloji)	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Ayşe KÜÇÜKDEVECİ	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet UĞUR	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp Fakültesi.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Hakan ÖZSOY	Ortopedi ve Travmatoloji	Memorial Ankara Hastanesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	Tıbbi Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN	Periodontoloji	Hacettepe Ü. Dış Hekimliği F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Ömer DİZDAR	Medikal Onkoloji	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Ali DÜZÖVA	Çocuk Sağl. ve Hst. (Nefroloji)	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Nuket ÖRNEK BÜKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Pınar GÜNER	Halk Sağlığı/Anestezi ve Reanimasyon	Hacettepe Ü. Kanser Enstitüsü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Av. Meltem ONURLU	Avukat	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Tuğba YILMAZ	Sivil Üye	Hacettepe Üniversitesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: TİT-CK belgesi

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-68869993-511.06-421203
Konu : 2021-025(Kapsam Dışı)

NORMAL
29.04.2021

Sayın Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK
Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 39 ve 37
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Altındağ /ANKARA

İlgi : 20.04.2021 tarihli ve E.854894 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz “Prematüre Bebeklerde Prenatal Doppler Ultrasonografi Bulguları İle Postnatal Serebral Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) Ölçümlerinin Uyumluluğunun Araştırılması” isimli ilgede kayıtlı başvurunuz incelenmiştir.

Tıbbi Cihaz Klinik araştırmaları 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı resmi gazete de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik araştırmaları hükümleri ve diğer meri mevzuat hükümlerine tabidir. İlgili yönetmelikte tıbbi cihaz klinik araştırması; Bir veya daha fazla merkezde, tıbbi cihazın güvenlik, etkinlik veya performansını değerlendirmek için gönüllüler üzerinde yürütülen sistematik araştırma veya çalışmalar olarak ifade edilmektedir.

Başvurunuzda yer alan belgelerde “Bu çalışma bir güvenlik-etkinlik-performans çalışması değildir. Çalışmamızın konusu olan Prenatal Doppler ve Neonatal Serebral NIRS teknikleri güvenlikleri, etkinlikleri ve performansları literatürde zaten kanıtlanmış olan yöntemlerdir. Bu nedenle de bu tekniklerin birbirlerine olası üstünlüğünün karşılaştırılması amaçlanmamaktadır. Ayrıca bahsedilen teknikler yaşamın farklı zamanlarında (intrauterin ve neonatal) uygulanan ve prensipleri farklı uygulamalar olduğu için, güvenlik-etkinlik-performans açısından birbirleriyle birebir de karşılaştırılmazlar.

Çalışmanın amacı, intrauterin büyüme kısıtlılığı ekseninde fakat hayatın farklı iki döneminde (intrauterin ve neonatal) ortaya çıkan bulguların birbiriyle olası paralel ilişkisini göstermektir. Burada yapılan karşılaştırma birbirine üstünlük karşılaştırması değil, tam tersine bu yöntemlerin birbirini tamamlayıcı özellikte olup olmadığının incelenmesidir. Bu sayede transplental-fetal dolaşım ile neonatal serebral oksijenizasyon arasındaki olası ilişkinin incelenmesi, erken doğum kararı alınmasına neden olan prenatal Doppler USG bulgularının bebeklerin hemodinamik durumlarına ve serebral perfüzyonuna olan etkilerinin gösterilmesi, prenatal dönemde başlayan bu sorunların postnatal NIRS bulgularına yansımalarının incelenmesi ve bu iki yöntemin birlikte incelendiğinde hasta izlemine sunacakları olası nesnel katkıların araştırılması amaçlanmıştır.” ifadelerinin yer aldığı görülmüştür.

Bu doğrultuda ilgili çalışmanın bir tıbbi cihazın cihazın güvenlik, etkinlik veya performansını değerlendirmeye yönelik tasarlanmadığı dolayısı ile ilgili çalışmanın 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı resmi gazete de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik araştırmaları yönetmeliği kapsamında değerlendirilemeyeceği mütalaa edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Asım HOCAOĞLU
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: S3k0ZW56S3k0SHY3ak1UZmxXXZmxX

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla_iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



EK-3: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (kontrol grubu)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu - Kontrol Grubu - Hekimin Açıklaması:

Değerli ebeveyn / vasi,

Bu form, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Bölüm 81 Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde güncel rehberler ışığında doğumu gerçekleştirilecek ve sonrasında erken doğum sonucunda Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 39 ve 37 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takibe alınacak bebeğinizin, anne karnında doğumdan hemen önceki ve doğduktan hemen sonraki süreçteki kan dolaşımının ve beyin oksijenlenmesinin daha yakın takip edilebilmesi amacıyla yapılacak olan bir bilimsel araştırma için bilgilendirme formudur. Çalışmanın ismi "Prematüre Bebeklerde Prenatal Doppler Ultrasonografi Bulguları ile Postnatal Serebral Near-Infrared Spektroskopisi (NIRS) Ölçümlerinin Uyumluluğunun Araştırılması"dır.

Normal bir gebelik seyrinde plasentanın (bebeğin eşi) rahim duvarına tutunması ve uygun şekilde yerleşmesi bebek ile plaseenta arasında düşük basınçlı, düşük dirençli ve yüksek kapasiteli bir dolaşım sağlar. Gebelik haftası ilerledikçe de bu uyum daha da iyileşerek, bebeğin anneden uygun şekilde beslenmesi ve oksijen alması sağlanır. Ancak bazı gebeliklerde plaseenta ve rahim, normal gebelik sürecine uyum sağlayamaz ve bahsedilen uyum değişimleri sağlanamazsa, uteroplasental yetmezlik (rahmin ve uterusun bebeği yeterli besleyememesi) durumu meydana gelir. Bu durumun bebeğe net yansımaları intrauterin büyüme kısıtlılığı (bebeğin anne karnında büyüme geriliği), tahmini kilo ölçümlerinin gebelik haftasıyla uyumsuz ve yetersiz olması ve ağırlaşması halinde anne karnında hipoksider (oksijensiz kalma). Bu bebeklerde uygun takip yapılamadığı veya zamanında müdahale edilemediği durumda ilerleyici ve kalıcı beyin ve diğer organların hasarı meydana gelebilmekte, hatta anne karnında ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Bu bebeklerin ileriki yaşlarındaki nörolojik sonuçları (nörolojik gelişim, zekâ, bilişsel işlevler vb.) da kontrollerine göre daha kötüdür. Yapılan güncel çalışmalarda özellikle uteroplasental (rahim-plaseenta) yetmezlik zemininde gelişen intrauterin büyüme kısıtlılığının bir yansıması olarak umbilikal arter (bebekten temizlenebilmesi için plaseantaya kan taşıyan ve göbek kordonu içinde yer alan atar damar) ve orta serebral arter (beyinde yer alan ve beyin dokusuna oksijenle yüksek temiz kan taşıyan çok önemli büyük bir atar damar) üzerinden geçen kan akımlarında önemli değişimler ve bozulmalar görülebildiği ortaya konmuştur. Bu nedenle uteroplasental yetmezlik açısından risk altındaki bebeklerin tanımlanması, yakın takibi ve gerektiğinde gebelik seyrine müdahale edilerek doğumun planlanması amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü anne karnındaki bebek izleminin bir parçası olarak (rutin yaptıkları ultrason incelemelerinin yanı sıra, ayrıca) Doppler Ultrason (radyasyon içermeyen, bebeğe bir zararı olmayan, ses dalgaları ile damarsal yapılarının görüntülenmesi yöntemi) ile değerlendirme yapmaktadır ve bu damarlar üzerinden geçen kan akımlarını incelemektedir. Akımlardaki bozulma ve bebeğin anne karnındaki iyilik halinin bozulması, müdahale edilerek doğumun planlanması açısından yol gösterici olmaktadır.

Uteroplasental yetmezlik zemininde gelişen intrauterin büyüme kısıtlılığı ile erken doğan bebeklerde, anne karnında bu probleme maruz kalmamış ancak başka sebeplerle aynı haftada erken doğmuş bebeklere göre yenidoğan geçiş döneminde (hayatın ilk 24 saati) daha ağır bulgular görülmektedir ve ek sorunlara daha sıklıkla rastlanmaktadır. Bu bebekler anne karnında geçirdikleri bu sıkıntı kaynaklı olası sorunlar (bebeğe doğru olan kan akımının yavaşlamasının neden olabileceği düşük doğum ağırlığı, bebekte stres durumu gibi) ve ayrıca erken doğumun getirdiği ek problemler (respiratuar distres sendromu, hipotansiyon, patent duktus arteriosus, persistan fetal dolaşım, nekrotizan enterokolit, metabolik asidoz, hiperglisemi vb. hayatı tehdit edici hastalıklar) açısından yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yakın izleme alınmaktadır. Bu kapsamda doku oksijenlenmesinin izlemi fizik muayene, kan basıncı ve kan dolaşımını izlemi, kan tetkikleri ve günümüzde pratiğinde giderek artan oranda yer bulan "Near-Infrared Spektroskopisi" (NIRS) teknolojisi ile yapılabilmektedir. NIRS denilen bu özel cihaz, bebeğin alın bölgesine özel bir sensör içeren bir bant yapıştırmak suretiyle, beyin kanlanması ve beyin dokusunun oksijen kullanımının ölçümünü sağlar. Bu sayede beyin dokusunun oksijenlenmesi ile ilgili önemli bilgiler elde edilir. Bu işlem ağrısızdır, kan alınması gibi girişim içermez, bebeğin kendisine veya cildine zarar vermez ve beyin dokusunun gelişimini bozmaz. Günümüzde yenidoğan yoğun bakımlarda rutin bir uygulama olmamakla beraber, hasta yararına değerli bilgiler sunabilmesi ve hastaya bir zarar getirmeden kolay uygulanabilirliği nedeniyle pratikte giderek daha fazla kullanılır hale gelmiştir.

Çalışmamızın çıkış noktasını, doğumdan hemen önce bebeğin vücut ve beyin kanlanmasının yansımaları sağlayan Doppler Ultrasonografi ölçümlerinin, yenidoğan geçiş dönemindeki (ilk 24 saat) beyin kanlanması ve oksijenlenmesini yansıtabilecek olan NIRS ölçümleriyle ilişkili olabileceği öngörüsü oluşturmaktadır. Uteroplasental yetmezlik zemininde intrauterin büyüme kısıtlılığı gelişen ve Doppler Ultrasonografi ölçümlerinin bozulduğu gösterilen prematüre bebeklerde, yenidoğan döneminde bunun yansıması olarak beyin NIRS ölçümlerinin de Doppler Ultrasonografi ölçümlerine paralel ve orantılı olarak bozuk olacağını düşünmekteyiz. Ters durumdaysa anne karnında bu sıkıntıdan geçmemiş ve başka sebeplerle doğan prematüre bebeklerdeyse, normal Doppler Ultrasonografi ölçümlerine paralel olarak yenidoğan geçiş dönemindeki beyin NIRS ölçümlerinin de normal olacağını öngörmekteyiz. Tüm bu sonuçların da anne karnındaki ve yenidoğan dönemindeki riskli ve sağlıklı bebek izlemine ciddi yararlar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu araştırma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Bölüm 81 Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde güncel ve rutin olarak uygulanan rehberler ışığında doğumu planlanan ve gebeliğin 35. haftasından önce doğacak olan bebeklerde rutin olarak ultrason ile anne karnında değerlendirme yapılırken mümkün olan en kısa sürede (yaklaşık 5 dakika) yukarıda bahsedilen ek ölçümler Riskli Gebelik (Perinatoloji) Uzmanı veya Kadın Hastalıkları ve Uzmanı tarafından alınacaktır. Bu sırada anne karnında rahim-plaseenta yetmezliği tablosu olup olmadığına göre hastanız "çalışma grubu"na (yetmezlik tablosu olanlar) ve "kontrol grubu"na (yetmezlik tablosu olmayanlar) kayıt edilecektir. Doğum eylemi gerçekleşikten sonra yine güncel rehberler ışığında bebeğin Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 39 ve 37 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne nakli sonrasında ilk bakımları yapılarak stabil durumu sağlanacak; sonra yatak başında bebek başka bir birime nakil edilmeden bulunduğu yerde küvözü içindeyken yukarıda bahsedilen NIRS cihazıyla Yenidoğan Uzmanı veya Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından 24 saat süreyle beyin oksijenlenmesi ölçümleri alınacaktır. Daha önce de belirtildiği üzere Doppler Ultrasonografi ve beyin NIRS ölçümleri bebeğe zarar vermeyen, bebeğin gelişimini etkilemeyen ve ağrısız işlemler olup, işlemler sırasında ayrıca özen gösterilecek hasta konforu asla bozulmayacaktır. Çalışma süresince dahil edilen her hastada bu ölçümler yalnızca birer kez alınacaktır. Çalışmaya yeni hasta kabulü bir yıl süreyle devam edecektir. Anne karnında yetmezlik tablosuyla

doğan 50 prematüre ve anne karnında yetmezlik tablosu olmayan 50 bebek (toplamda 100 hasta) sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırılacaktır ve iki gruptaki ölçümler birbirleriyle ve kendi içinde karşılaştırılacaktır.

Yukarıda verilen bilgiler ışığında ve yapılan ön değerlendirmeler sonucunda, hastanızın araştırmanın yukarıda bahsedilen **“kontrol grubu”na** dahil edilebilecek özellikleri taşıdığını düşündük. Çalışmaya katılmanız halinde hastanızın araştırmanın **“kontrol grubu”na** alınarak yukarıda bahsedilen doğum öncesi ve sonrası ölçümler alınacak ve araştırmaya dahil edilecek. Çalışmaya dahil olursanız bebeğinizin doğum ve sonraki izlemini içeren rutin uygulamalarında ve tedavilerinde hiçbir değişikliğe gidilmeyecektir. Doğum kararı ve planlaması, yenidoğan yoğun bakıma nakil ve yenidoğan yoğun bakımdaki tüm izlem rutin olarak baz aldığımız Türk Perinatoloji Derneği ve Türk Neonatoloji Derneği rehberlerinin kurallarına göre uygulanacaktır; bunların dışında bir uygulama asla yapılmayacaktır. Yapılacak tedavinin zamanı veya şekli bu çalışmayla ilgili değildir, onun için tedavi basamaklarında hiçbir değişiklik olmayacaktır. Çalışmaya katılma kararınız bebeğinizin doğum ve tedavisinden sorumlu olan doktorların bu tedaviler ile ilgili olarak vereceği kararları hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Çalışmada herhangi bir ilaç kullanılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili kimlik bilgileri, tıbbi bilgiler gizli (her hastaya bir çalışma numarası verilecek) tutulacak, sadece çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarla gereği halinde incelenebilecektir.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılmanızın araştırmanın başarısı ve tıp bilimine katkı için önemlidir. Bu araştırma bebeğinizin şimdiki ve gelecekteki klinik durumuna etkili olmayabilir; ancak gelecekte aynı durumdaki bebekler için yararlı olacağı düşünölen bilgilerin elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmaya katılım gönüllölük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bebeğinizin yukarıda özellikleri bahsedilen özelliklerdeki **“kontrol grubu”na** alınarak araştırmaya dahil edilmesini isterseniz bu formu imzalayınız.

Çalışmaya dahil olmasanız da bebeğinizin doğum ve sonraki izlemini içeren rutin uygulamalarında ve tedavilerinde hiçbir değişikliğe gidilmeyecektir. Benzer şekilde doğum kararı ve planlaması, yenidoğan yoğun bakıma nakil ve yenidoğan yoğun bakımdaki tüm izlem rutin olarak baz aldığımız Türk Perinatoloji Derneği ve Türk Neonatoloji Derneği rehberlerinin kurallarına göre uygulanacaktır; bunların dışında bir uygulama asla yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde bebeğinize uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır ve bebeğinizin doğum ve tedavisinden sorumlu olan doktorların bu tedaviler ile ilgili olarak vereceği kararları hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Hiçbir sebep göstermeksizin bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Çalışmaya dahil olmuş bile olsanız, çalışmanın herhangi bir aşamasında yine herhangi bir gerekçe dahi göstermeksizin onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Aklınıza şimdi gelen ve daha sonra gelecek olan soruları istediğiniz zaman bana veya araştırmada yer alan diğer araştırcılara sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim bu kâğıtta yazmaktadır. Yirmi dört saat bu telefonlardan ulaşabilirsiniz. Bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ediyorsanız aşağıya lütfen çocuğunuzun ve sizin ad ve soyadlarınızı yazın ve imzanızı atın. İmzaladıktan sonra size bu formun bir kopyası verilecektir.

Sorumlu Araştırıcının Adı, Soyadı, Ünvanı: Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik
Uzmanlık alanı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Neonatoloji (Yenidoğan) Doçenti

Çocuğun adı soyadı:
Velisinin adı soyadı:
Velisinin imzası:
Tarih:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu - Kontrol Grubu - Katılımcının / Hastanın Beyanı:

Sayın Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik'in sorumlu araştırmacı olduğu, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Bölüm 81 Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi ve Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 39 ve 37 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilecek tıbbi bir araştırma yapılacağı tarafıma belirtildi bu bilimsel araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra böyle bir araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın "katılımcı" olarak yukarıda özellikleri bahsedilen özelliklerdeki "**kontrol grubu**"na alınarak araştırmaya dahil edilmesine izin vermem için görüşüldü ve onayım istendi.

Eğer bu araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın "katılımcı" olarak izin veririm ben ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın hekim ile aramızda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim, onayımı geri alabilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın araştırma dışı tutulabilir. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastaya bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, katılımcı olduğum bu çalışmada sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik'e 03123051390 (iş) veya 0535925584 (cep) numaralı telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı'dan ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya izin vermek ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımı zorunlu değildir ve onay vermeyebilirim. Araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımı konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer izin vermezsem ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımını reddedersem, bu durumun çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın "katılımcı" olarak yer almasına izin verdim ve bu kararı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Bilgilendirilmiş Ebeveyn/Vasi bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak izin verdiğimi ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımına onay verdiğimi, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırma için onayımı çekebileceğimi, ayrılabilirliğimi biliyorum.

"Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın yukarıda özellikleri bahsedilen özelliklerdeki "**kontrol grubu**"na alınarak araştırmaya katılmasını kabul ediyorum ve buna izin veriyorum."

Ebeveyn / vasi:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Sorumlu Araştırmacı Doktor:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

EK-4: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (çalışma grubu)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu - Çalışma Grubu - Hekimin Açıklaması:

Değerli ebeveyn / vasi,

Bu form, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Bölüm 81 Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde güncel rehberler ışığında doğumu gerçekleştirilecek ve sonrasında erken doğum sonucunda Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 39 ve 37 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takibe alınacak bebeğinizin, anne karnında doğumdan hemen önceki ve doğduktan hemen sonraki süreçteki kan dolaşımının ve beyin oksijenlenmesinin daha yakın takip edilebilmesi amacıyla yapılacak olan bir bilimsel araştırma için bilgilendirme formudur. Çalışmanın ismi "Prematüre Bebeklerde Prenatal Doppler Ultrasonografi Bulguları ile Postnatal Serebral Near-Infrared Spektroskopisi (NIRS) Ölçümlerinin Uyumluluğunun Araştırılması"dır.

Normal bir gebelik seyrinde plasentanın (bebeğin eşi) rahim duvarına tutunması ve uygun şekilde yerleşmesi bebek ile placentanın arasında düşük basınçlı, düşük dirençli ve yüksek kapasiteli bir dolaşım sağlar. Gebelik haftası ilerledikçe de bu uyum daha da iyileşerek, bebeğin anneden uygun şekilde beslenmesi ve oksijen alması sağlanır. Ancak bazı gebeliklerde placentanın ve rahimin, normal gebelik sürecine uyum sağlayamaz ve bahsedilen uygun değişimler sağlanamazsa, uteroplasental yetmezlik (rahimin ve uterusun bebeği yeterli besleyememesi) durumu meydana gelir. Bu durumun bebeğe net yansımaları intrauterin büyüme kısıtlılığı (bebeğin anne karnında büyüme geriliği), tahmini kilo ölçümlerinin gebelik haftasıyla uyumsuz ve yetersiz olması ve ağırlaşması halinde anne karnında hipoksider (oksijensiz kalma). Bu bebeklerde uygun takip yapılamadığı veya zamanında müdahale edilemediği durumda ilerleyici ve kalıcı beyin ve diğer organların hasarı meydana gelebilmekte, hatta anne karnında ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Bu bebeklerin ileriki yaşlarındaki nörolojik sonuçları (nörolojik gelişim, zekâ, bilişsel işlevler vb.) da kontrollerine göre daha kötüdür. Yapılan güncel çalışmalarda özellikle uteroplasental (rahim-plasenta) yetmezlik zemininde gelişen intrauterin büyüme kısıtlılığının bir yansıması olarak umbilikal arter (bebekten temizlenebilmesi için placentaya kan taşıyan ve göbek kordonu içinde yer alan atar damar) ve orta serebral arter (beyinde yer alan ve beyin dokusuna oksijenle yüksele temiz kan taşıyan çok önemli büyük bir atar damar) üzerinden geçen kan akımlarında önemli değişimler ve bozulmalar görülebildiği ortaya konmuştur. Bu nedenle uteroplasental yetmezlik açısından risk altındaki bebeklerin tanımlanması, yakın takibi ve gerektiğinde gebelik seyrine müdahale edilerek doğumun planlanması amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü anne karnındaki bebek izleminin bir parçası olarak (rutin yaptıkları ultrason incelemelerinin yanı sıra, ayrıca) Doppler Ultrason (radyasyon içermeyen, bebeğe bir zararı olmayan, ses dalgaları ile damarsal yapılarının görüntülenmesi yöntemi) ile değerlendirme yapmaktadır ve bu damarlar üzerinden geçen kan akımlarını incelemektedir. Akımlardaki bozulma ve bebeğin anne karnındaki iyilik halinin bozulması, müdahale edilerek doğumun planlanması açısından yol gösterici olmaktadır.

Uteroplasental yetmezlik zemininde gelişen intrauterin büyüme kısıtlılığı ile erken doğan bebeklerde, anne karnında bu probleme maruz kalmamış ancak başka sebeplerle aynı haftada erken doğmuş bebeklere göre yenidoğan geçiş döneminde (hayatın ilk 24 saati) daha ağır bulgular görülmektedir ve ek sorunlara daha sıklıkla rastlanmaktadır. Bu bebekler anne karnında geçirdikleri bu sıkıntı kaynaklı olası sorunlar (bebeğe doğru olan kan akımının yavaşlamasının neden olabileceği düşük doğum ağırlığı, bebekte stres durumu gibi) ve ayrıca erken doğumun getirdiği ek problemler (respiratuar distres sendromu, hipotansiyon, patent duktus arteriosus, persistan fetal dolaşım, nekrotizan enterokolit, metabolik asidoz, hiperglisemi vb. hayatı tehdit edici hastalıklar) açısından yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yakın izleme alınmaktadır. Bu kapsamda doku oksijenlenmesinin izlemi fizik muayene, kan basıncı ve kan dolaşımını izlemi, kan tetkikleri ve günümüzde pratiğinde giderek artan oranda yer bulan "Near-Infrared Spektroskopisi" (NIRS) teknolojisi ile yapılabilmektedir. NIRS denilen bu özel cihaz, bebeğin alın bölgesine özel bir sensör içeren bir bant yapıştırmak suretiyle, beyin kanlanması ve beyin dokusunun oksijen kullanımının ölçümünü sağlar. Bu sayede beyin dokusunun oksijenlenmesi ile ilgili önemli bilgiler elde edilir. Bu işlem ağrısızdır, kan alınması gibi girişim içermez, bebeğin kendisine veya cildine zarar vermez ve beyin dokusunun gelişimini bozmaz. Günümüzde yenidoğan yoğun bakımlarda rutin bir uygulama olmamakla beraber, hasta yararına değerli bilgiler sunabilmesi ve hastaya bir zarar getirmeden kolay uygulanabilirliği nedeniyle pratikte giderek daha fazla kullanılır hale gelmiştir.

Çalışmamızın çıkış noktasını, doğumdan hemen önce bebeğin vücut ve beyin kanlanmasının yansımaları sağlayan Doppler Ultrasonografi ölçümlerinin, yenidoğan geçiş dönemindeki (ilk 24 saat) beyin kanlanması ve oksijenlenmesini yansıtacak olan NIRS ölçümleriyle ilişkili olabileceği öngörüsü oluşturmaktadır. Uteroplasental yetmezlik zemininde intrauterin büyüme kısıtlılığı gelişen ve Doppler Ultrasonografi ölçümlerinin bozulduğu gösterilen prematüre bebeklerde, yenidoğan döneminde bunun yansıması olarak beyin NIRS ölçümlerinin de Doppler Ultrasonografi ölçümlerine paralel ve orantılı olarak bozuk olacağını düşünmekteyiz. Tersi durumdaysa anne karnında bu sıkıntıdan geçmemiş ve başka sebeplerle doğan prematüre bebeklerdeyse, normal Doppler Ultrasonografi ölçümlerine paralel olarak yenidoğan geçiş dönemindeki beyin NIRS ölçümlerinin de normal olacağını öngörmekteyiz. Tüm bu sonuçların da anne karnındaki ve yenidoğan dönemindeki riskli ve sağlıklı bebek izlemine ciddi yararlar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu araştırma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Bölüm 81 Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'nde güncel ve rutin olarak uygulanan rehberler ışığında doğumu planlanan ve gebeliğin 35. haftasından önce doğacak olan bebeklerde rutin olarak ultrason ile anne karnında değerlendirme yapılırken mümkün olan en kısa sürede (yaklaşık 5 dakika) yukarıda bahsedilen ek ölçümler Riskli Gebelik (Perinatoloji) Uzmanı veya Kadın Hastalıkları ve Uzmanı tarafından alınacaktır. Bu sırada anne karnında rahim-plasenta yetmezliği tablosu olup olmadığına göre hastanız "çalışma grubu'na (yetmezlik tablosu olanlar)" ve "kontrol grubu'na (yetmezlik tablosu olmayanlar)" kayıt edilecektir. Doğum eylemi gerçekleştiğinden sonra yine güncel rehberler ışığında bebeğin Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 39 ve 37 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne nakli sonrasında ilk bakımları yapılarak stabil durumu sağlanacak; sonra yatak başında bebek başka bir birime nakil edilmeden bulunduğu yerde küvözü içindeyken yukarıda bahsedilen NIRS cihazıyla Yenidoğan Uzmanı veya Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı tarafından 24 saat süreyle beyin oksijenlenmesi ölçümleri alınacaktır. Daha önce de belirtildiği üzere Doppler Ultrasonografi ve beyin NIRS ölçümleri bebeğe zarar vermeyen, bebeğin gelişimini etkilemeyen ve ağrısız işlemler olup, işlemler sırasında ayrıca özen gösterilecek hasta konforu asla bozulmayacaktır. Çalışma süresince dahil edilen her hastada bu ölçümler yalnızca birer kez alınacaktır. Çalışmaya yeni hasta kabulü bir yıl süreyle devam edecektir. Anne karnında yetmezlik tablosuyla

doğan 50 prematüre ve anne karnında yetmezlik tablosu olmayan 50 bebek (toplamda 100 hasta) sayısına ulaşıldığında çalışma sonlandırılacaktır ve iki gruptaki ölçümler birbirleriyle ve kendi içinde karşılaştırılacaktır.

Yukarıda verilen bilgiler ışığında ve yapılan ön değerlendirmeler sonucunda, hastanızın araştırmanın yukarıda bahsedilen **“alışma grubu”na** dahil edilebilecek özellikleri taşıdığını düşündük. Çalışmaya katılmanız halinde hastanızın araştırmanın **“alışma grubu”na** alınarak yukarıda bahsedilen doğum öncesi ve sonrası ölçümler alınacak ve araştırmaya dahil edilecek. Çalışmaya dahil olursanız bebeğinizin doğum ve sonraki izlemini içeren rutin uygulamalarında ve tedavilerinde hiçbir değişikliğe gidilmeyecektir. Doğum kararı ve planlaması, yenidoğan yoğun bakıma nakil ve yenidoğan yoğun bakımdaki tüm izlem rutin olarak baz aldığımız Türk Perinatoloji Derneği ve Türk Neonatoloji Derneği rehberlerinin kurallarına göre uygulanacaktır; bunların dışında bir uygulama asla yapılmayacaktır. Yapılacak tedavinin zamanı veya şekli bu çalışmayla ilgili değildir, onun için tedavi basamaklarında hiçbir değişiklik olmayacaktır. Çalışmaya katılma kararınız bebeğinizin doğum ve tedavisinden sorumlu olan doktorların bu tedaviler ile ilgili olarak vereceği kararları hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Çalışmada herhangi bir ilaç kullanılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili kimlik bilgileri, tıbbi bilgiler gizli (her hastaya bir çalışma numarası verilecek) tutulacak, sadece çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarla gereği halinde incelenebilecektir.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılmanızın araştırmanın başarısı ve tıp bilimine katkı için önemlidir. Bu araştırma bebeğinizin şimdiki ve gelecekteki klinik durumuna etkili olmayabilir; ancak gelecekte aynı durumdaki bebekler için yararlı olacağı düşünülen bilgilerin elde edilebileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bebeğinizin yukarıda özellikleri bahsedilen özelliklerdeki **“alışma grubu”na** alınarak araştırmaya dahil edilmesini isterseniz bu formu imzalayınız.

Çalışmaya dahil olmasanız da bebeğinizin doğum ve sonraki izlemini içeren rutin uygulamalarında ve tedavilerinde hiçbir değişikliğe gidilmeyecektir. Benzer şekilde doğum kararı ve planlaması, yenidoğan yoğun bakıma nakil ve yenidoğan yoğun bakımdaki tüm izlem rutin olarak baz aldığımız Türk Perinatoloji Derneği ve Türk Neonatoloji Derneği rehberlerinin kurallarına göre uygulanacaktır; bunların dışında bir uygulama asla yapılmayacaktır. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde bebeğinize uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır ve bebeğinizin doğum ve tedavisinden sorumlu olan doktorların bu tedaviler ile ilgili olarak vereceği kararları hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Hiçbir sebep göstermeksizin bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Çalışmaya dahil olmuş bile olsanız, çalışmanın herhangi bir aşamasında yine herhangi bir gerekeçe dahi göstermeksizin onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Aklınıza şimdi gelen ve daha sonra gelecek olan soruları istediğiniz zaman bana veya araştırmada yer alan diğer araştırcılara sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim bu kâğıtta yazmaktadır. Yirmi dört saat bu telefonlardan ulaşabilirsiniz. Bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ediyorsanız aşağıya lütfen çocuğunuzun ve sizin ad ve soyadlarınızı yazın ve imzanızı atın. İmzaladıktan sonra size bu formun bir kopyası verilecektir.

Sorumlu Araştırıcının Adı, Soyadı, Ünvanı: Doç. Dr. Hasan Tolga elik
Uzmanlık alanı: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Neonatoloji (Yenidoğan) Doçenti

Çocuğun adı soyadı:
Velisinin adı soyadı:
Velisinin imzası:
Tarih:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu - Çalışma Grubu - Katılımcının / Hastanın Beyanı:

Sayın Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik'in sorumlu araştırmacı olduğu, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Bölüm 81 Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi ve Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 39 ve 37 Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilecek tıbbi bir araştırma yapılacağı tarafıma belirtildi bu bilimsel araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra böyle bir araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın "katılımcı" olarak yukarıda özellikleri bahsedilen özelliklerdeki "**çalışma grubu**"na alınarak araştırmaya dahil edilmesine izin vermem için görüşüldü ve onayım istendi.

Eğer bu araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın "katılımcı" olarak izin veririm ben ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın hekim ile aramızda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim, onayımı geri alabilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın araştırma dışı tutulabilir. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastaya bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, katılımcı olduğum bu çalışmada sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik'e 03123051390 (iş) veya 0535925584 (cep) numaralı telefonlardan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı'dan ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya izin vermek ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımı zorunlu değildir ve onay vermeyebilirim. Araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımı konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer izin vermezsem ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımını reddedersem, bu durumun çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın "katılımcı" olarak yer almasına izin verdim ve bu kararı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Bilgilendirilmiş Ebeveyn/Vasi bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak izin verdiğimi ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın katılımına onay verdiğimi, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırma için onayımı çekebileceğimi, ayrılabilceğimi biliyorum.

"Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın yukarıda özellikleri bahsedilen özelliklerdeki "**çalışma grubu**"na alınarak araştırmaya katılımını kabul ediyorum ve buna izin veriyorum."

Ebeveyn / vasi:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Sorumlu Araştırmacı Doktor:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

EK-5: Olgu rapor formu

Demografik ve Neonatal Bulgular			
Hasta No		Doğum Ağırlığı (gr)	
		Gebelik haftası (hafta ve gün)	
Tarih		SGA/AGA/LGA	
Doğum / Yatış tarihi		Baş Çevresi	
Cinsiyet			
Anne yaşı		Respiratuvar Distres Sendromu	
G/Y/P/A		Surfaktan / Dozu	
Spontan / IVF Gebelik		Hipoglisemi	
Pregestasyonel Diyabet		Elektrolit İmbalansı	
Gestasyonel Diyabet		Hipotansiyon (İnotrop var / yok)	
Pregestasyonel Hipertansiyon		Patent Duktus Arteriyozus (İlaç, ligasyon)	
Gestasyonel Hipertansiyon		Sepsis (kan kültür sonucu)	
Preeklampsi / Eklampsi		Pnömoni	
Annede İlaç		Bakteriyel Menenjit (BOS kültürü)	
Sigara / Alkol		İntraventricüler Kanama (Evre)	
Poli / Oligohidramnios		Apne, Kafein tedavisi	
Erken Membran Ruptürü		Bronkopulmoner Displazi (Evre)	
Koryoamniyonit		Prematüre Retinopatisi (Evre, tedavi)	
		Nekrotizan Enterokolit (Evre)	
İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı (var / yok)			
		Oksijen (toplam gün)	
Akrabalık		Nazal CPAP (toplam gün)	
Erken doğum nedeni		Mekanik Ventilasyon (toplam gün)	
Antenatal Steroid		Toplam yatış süresi (gün)	
CS / NSVY		Taburcu / Exitus	
APGAR (1/5/10. dk)		Eksitus ise nedeni	
Resustasyon (PBV, Entübasyon, Kalp masajı, adrenalin)			

Çalışma Parametreleri	Prenatal Dönem (Doğumdan hemen önce)	Neonatal Dönem (Postnatal 0-24 saat)
Doppler Parametreleri		
MCA PSV (cm/s)		X
MCA EDV (cm/s)		X
MCA PI		X
MCA RI		X
UA PSV (cm/s)		X
UA EDV (cm/s)		X
UA PI		X
UA RI		X
NIRS Parametreleri		
SO2	X	
CRSO2	X	
FTOE	X	



X: Yapılmayacak.

MCA: Middle Cerebral Artery, UA: Umbilikal Arter

PSV: Peak Systolic Velocity, EDV: End Diastolic Velocity, PI: Pulsatility Index, RI: Resistance Index

SO2: Arterial Oxygen Saturation, CRSO2: Cerebral Regional Oxygen Saturation, FTOE: Fractional tissue oxygen extraction

EK-6: Yüksek lisans tez çalışması orijinallik raporu

	<p>T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU</p>		
Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne		14.06.2023	
I. ÖĞRENCİ BİLGİLERİ			
Adı:	Alper	Anabilim Dalı:	Pediyatrik Temel Bilimler
Soyadı:	Aykanat	Programı:	İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisans
Numarası:	N20131805	Danışmanı:	Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik
Statüsü:	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/> Bütünleşik Doktora		
II. TEZ BİLGİLERİ			
Önerilen Tez Başlığı:	Prematüre bebeklerde prenatal Doppler Ultrasonografi bulguları ile postnatal serebral Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) ölçümlerinin uyumluluğunun araştırılması		
III. BEYAN			
<p>Yukarda başlığı / konusu gösterilen tez çalışmamın;</p> <p>a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler, d) Sonuç</p> <p>bölmelerinden oluşan toplam 27 sayfalık kısmına ilişkin, 14.06.2023 tarihinde şahsım / tez danışmanım tarafından <i>Turnitin</i> adlı intihal tespit programından, aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 9 olarak tespit edilmiştir.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <p>1- Kaynakça hariç 2- Alıntılar hariç / dahil 3- 5 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç</p> <p>Hacettepe Üniversitesi "Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları" nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini saygılarımla arz ederim.</p> <p style="text-align: right;">Ad – Soyad Alper Aykanat</p> <p style="text-align: right;">İmza</p>			
<p>EK 1: 1 adet; tezin tam başlığını, öğrencinin ad-soyad bilgisini ve dosyanın toplam sayfa sayısını gösterecek şekilde, raporlama işlemi tamamlandıktan sonra alınacak ekran görüntüsü.</p> <p>EK 2: Dijital makbuz</p>			
IV. DANIŞMAN ONAYI:			
<p>UYGUNDUR Ad – Soyad – İmza Doç. Dr. Hasan Tolga Çelik</p> <p>14.06.2023</p>			
<p>Telefon: (312) 305 15 54 Fax: (312) 309 31 90 e-posta: sbe@hacettepe.edu.tr Detaylı Bilgi: https://saglikbilimleri.hacettepe.edu.tr/</p>			

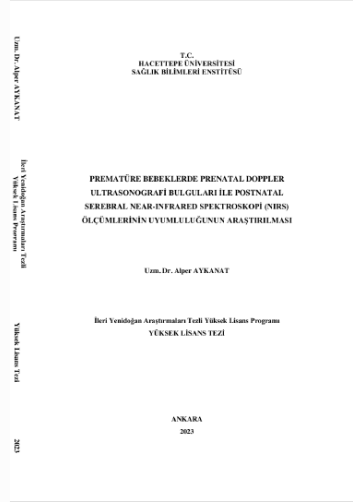


Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Alper Aykanat
Ödev başlığı: Yüksek Lisans Tezi
Gönderi Başlığı: PREMATÜRE BEBEKLERDE PRENATAL DOPPLER ULTRASONOG...
Dosya adı: Alper_Aykanat_Y_ksek_Lisans_Tez.docx
Dosya boyutu: 86.95K
Sayfa sayısı: 27
Kelime sayısı: 5,808
Karakter sayısı: 39,698
Gönderim Tarihi: 14-Haz-2023 06:33ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası: 2116020077



PREMATÜRE BEBEKLERDE PRENATAL DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ BULGULARI İLE POSTNATAL SEREBRAL
NEAR-INFRARED SPEKTROSKOPİ (NIRS) ÖLÇÜMLERİNİN
UYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

%9	%8	%2	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%3
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	%1
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	İNAL, Mehmet Turan, MEMİŞ, Dilek, İNAL, Volkan, UYAR, Ahmet Şenol , Şeyda Çiğdem Tek,, TEK, Şeyda Çiğdem, ÇİFTÇİ, Taner, EFE, Serdar and KORKMAZ, Selçuk. "Yoğun Bakım	<%1

9. ÖZGEÇMİŞ