





DOI: 10.38136/jgon.1165727

Doğum eyleminde maternal ve fetal kanda melatonin ve beta-endorfin düzeylerinin değerlendirilmesi**Assessment of maternal and cord blood serum melatonin and beta-endorphin levels in labor**SELEN YAMAN¹ESİN MERVE EROL KOC¹NECATİ HANÇERLİOĞULLARI¹ÖZLEM MORALOĞLU TEKİN¹ Orcid ID:0000-0001-5247-6615 Orcid ID:0000-0001-7686-9149 Orcid ID:0000-0002-5744-7992 Orcid ID:0000-0001-8167-3837¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**ÖZ**

Amaç: Melatonin vücutta birçok biyolojik düzenlemede görev alan ve oksidatif stresle ilişkili bir nörotransmitterdir. B-endorfin ise morfin benzeri özelliği olan ve benzer şekilde ağrı ve oksidatif stresle ilişkili durumlarda hipofiz bezinden salgılanan doğal bir narkotiktir. Biz bu çalışmada, elektif sezaryen ile doğum yapan veya normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen ile doğum yapan gebelerde, maternal kanda ve kord kanında, melatonin ve β -endorfin seviyelerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, sezaryen ile doğum yapan 80 gebe dahil edilmiştir. Normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen ile doğumun gerçekleştiği olgular Grup 1 (n=30), elektif sezaryen ile doğumun gerçekleştiği olgular Grup 2 (n=50) olarak adlandırıldı. İki grubun demografik ve klinik verileri kaydedildi. Maternal ve kord kanından alınan venöz kandan elde edilen serum örneklerinde melatonin ve β -endorfin düzeyleri analiz edildi. Elde edilen veriler iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Umbilikal kord melatonin ve maternal β -endorfin düzeyleri karşılaştırıldığında ise her iki hormon düzeyinin de grup 1'de grup 2'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla; p=0.04, p=0.001). Maternal melatonin ve maternal β -endorfin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.18, p=0.16).

Sonuç: Melatonin ve β -endorfin düzeylerinin oksidatif stres ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve bu hormonların düzeyinin normal doğum başladıktan sonra yapılan sezaryen doğumlardaki kord kanında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, melatonin ve β -endorfinin spontan doğumun başlangıcında veya spontan doğum sürecinde rol alabilecek olası fizyolojik yollarda görev alabileceğini düşündürmektedir. Melatonin ve β -endorfinin yenidoğandaki olası etkilerini de araştırmak için, elektif sezaryen doğumlardan ve spontan doğum eylemi başladıktan sonra gerçekleştirilen sezaryen doğumlardan sonraki yenidoğan izlemine de dahil eden çalışmalar planlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Endorfin; Melatonin; Oksidatif stres; Sezaryen doğum; Spontan doğum eylemi.

ABSTRACT

Aim: Melatonin is a neurotransmitter released under oxidative stress condition and involved in a number of biological regulatory pathways. β -endorphin is a natural narcotic with morphine-like properties and similarly secreted from the pituitary gland in cases associated with pain and oxidative stress. In this study, we aimed to investigate the melatonin and β -endorphin levels in maternal and cord blood serum of pregnant women who delivered by cesarean after normal labor started compared to pregnant women delivered by elective cesarean.

Materials and Method: 80 pregnant women who gave birth by cesarean delivery were included. The cesarean deliveries performed after normal labor started consisted of Group(n=30), and the elective cesarean deliveries were included in Group 2(n=50). Sociodemographic characteristics, and clinical features of the groups were recorded. Serum samples from maternal and cord venous blood were analyzed for melatonin and β -endorphin levels were analyzed from. The data were compared between the two groups.

Results: The umbilical cord melatonin levels and maternal β -endorphin levels both were found to be significantly increased in group 1, compared to group 2 (p=0.04; p=0.001, respectively). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of maternal melatonin and maternal β -endorphin levels (p=0.18; p=0.16, respectively).

Conclusion: The serum level of melatonin and β -endorphin which have known to be related with oxidative stress were found to be significantly increased in the cord blood, in cesarean deliveries performed after the onset of normal labor. This finding should be considered to indicate the possible physiological pathways through which melatonin and β -endorphin may take role at onset of spontaneous labor or during the spontaneous delivery process. Studies may be planned through neonatal follow-up to investigate the possible effects of melatonin and β -endorphin regarding to elective cesarean deliveries and cesarean deliveries after the onset of spontaneous labor.

Keywords: Cesarean delivery; Endorfin; Melatonin; Oxidative stress; Spontaneous labor.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Esin Merve Erol Koç**Adres:** Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey**E-mail:** esinmerve87@gmail.com

Başvuru tarihi :13/01/2023

Kabul tarihi : 03/09/2022

GİRİŞ

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine/MT), başlıca epifiz bezinden salgılanan doğal bir nörotransmitterdir (1, 2). MT'nin insan biyoritmi (sirkadiyen ritim), antioksidan etki, hücre yenilenmesi, kansere karşı koruma gibi birçok biyolojik ve fizyolojik fonksiyonu olan bir moleküldür (3, 4). Maternal kanda MT seviyesi gebelik süresince kademeli olarak artarak termde maksimum düzeye ulaşır (5, 6). Postpartum ikinci günde ise MT seviyesi bazal düzeye iner (6). Plasenta ve villöz trofoblastlardan MT üretildiği düşünülmekle birlikte esas olarak fetal MT'nin maternal orjinli olduğu düşünülmektedir (7, 8). Yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki umbilikal kord (UC) melatonin konsantrasyonu, maternal venöz kan ile önemli derecede koreledir (9). Önceki çalışmalarda MT ile doğum başlama zamanı arasında ilişki olabileceği de öne sürülmektedir (10, 11). Ek olarak, MT terapisinin yenidoğanda respiratuar distres sendromu (RDS), perinatal beyin hasarı ve sepsise karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu durumun MT'nin antioksidan ve sirkadiyen ritmi düzenleyici etkisinden kaynakladığı düşünülmektedir (12-14).

B-endorfin ise morfin benzeri doğal bir narkotiktir. Ağrı ve oksidatif stres durumlarında hipofizden salgınır. Gebelikte artmaya başlayan maternal endorfin seviyesi doğum anında artan stresle pik yapar. Doğum eylemi başladıktan sonra oluşan stres sonucunda pituitar bezden endorfin salgınımı artmaktadır ve bu da annenin uterin kontraksiyonlar sonucu hissettiği sancılarla baş etmesine yardım etmektedir (15).

Literatürde kısıtlı sayıda çalışmada MT ve β -endorfin seviyeleri doğum eyleminin şekline göre karşılaştırılmıştır (16). Biz bu çalışmada sezaryen ile doğum yapmış olguları; sezaryen öncesi spontan normal doğum eylemi başlamış olan ve elektif sezaryen yapılan olgular olmak üzere iki grupta karşılaştırdık. Maternal venöz kan örneklerinde ve fetal umbilikal kord kan örneklerinde hormonal cevapları analiz ederek, her iki grup arasında oksidatif stresle ilişkili hormonlar olan MT ve β -endorfin seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif gözlemsel çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Obstetri Kliniği'nde yapıldı. Çalışma, hastanemiz lokal etik komitesi tarafından onaylandı (30/12/2015#28). Çalışma Helsinki bildirgesi prensipleri esas alınarak yapıldı ve katılımcılardan

çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmaya doğumhaneye 1 Ocak 2017-30 Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran 80 gebe dahil edildi. Olgular, normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryenle doğum yaptırılan (n=30, Grup 1) ve normal doğum eylemi başlamadan önce yani elektif sezaryenle doğum yaptırılan (n=50, Grup 2) gebelikler olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Her iki grupta da 37. gebelik haftasından küçük veya 41. gebelik haftasından büyük gebelikler, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi, anemi (hemoglobin <9 g/dl) olanlar, intrauterin fetal gelişim kısıtlılığı olanlar, çoğul gebelikler ve sezaryen endikasyonu fetal distres olan gebelikler çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida ve pariterleri, doğumdaki gebelik haftası, bebeklerin doğum kilosu, APGAR skorları ve bebeklerin yenidoğan yoğun bakım gereksinimi olup olmadığı kaydedildi.

Tüm kadınlar standart antenatal bakım hizmeti aldılar ve gebelerin antenatal izlem kayıtları hastanemiz veri tabanından elde edildi. İzlemler doğrultusunda düşük riskli popülasyona dahil olan gebeler çalışmaya alındı.

Sezaryen esnasında maternal kan örneği doğumu takiben 60-120 saniye içerisinde annenin ön kolundan antekübital venden alındı. Kord kanı ise kordun plasental ve fetal uçları klemple tutulup kesildikten sonra umbilikal venin plasental tarafta kalan kısmından alındı. Örnekler EDTA antikoagülan içeren vakum tüpler içine toplandı. Elde edilen kan örnekleri 5000 rpm'de, 10 dakika süreyle santrifüj edilerek, elde edilen serum kısmı ölçümler yapılmaya kadar -80 0C'de bekletildi. Melatonin düzeyi analizi, Eastbiopharm ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd.) ile ELISA-AUORESNESS (Chemwell 2900-ALGEN) üzerinde gerçekleştirildi. Kit, numunelerdeki MT seviyesini tespit etmek için çift antikorlu bir sandviç enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanmaktadır. Bu çalışma için intra-assay ve inter-assay % CV (katsayı varyasyonu) değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak verilmiştir. β -endorfin düzeyi analizi, Eastbiopharm ELISA kiti (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd.) ile ELISA-AUORESNESS (Chemwell 2900-ALGEN) üzerinde gerçekleştirildi. Kit, numunelerdeki β -endorfin düzeyini tespit etmek için çift antikorlu bir sandviç enzim bağlantılı immünosorbent testi kullanmaktadır. Bu çalışma için intra-assay ve inter-assay % CV (katsayı varyasyonu) değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 olarak verilmiştir.

İstatistiksel analiz için SPSS statistics V20 for Mac yazılımı kullanıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendir-

mede Kolmogorov–Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren verilerin analizinde Student t-test kullanıldı, sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde ise Mann-Whitney U test kullanıldı, sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 80 olgunun verileri analiz edildi. Eylem başladıktan sonra sezaryene alınan hastaların 16'sı sefalopelvik uyumsuzluk (% 53,3), 2'si ilerlemeyen eylem (% 6,6), 9'u geçirilmiş sezaryen (% 30), 3'ü ise makat prezentasyon (% 10) tanısıyla opere edildi. Elektif sezaryene alınan grubun yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (30 (20-43), 25 (17-35); $p=0,002$). Grupların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve obstetrik ve neonatal sonuçları içeren klinik bulguları.

Değişkenler †	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=50)	P
Yaş yıl	28 (21-36)	29 (23-37)	0,78
VKİ kg/m^2	29,82 (24,31-40)	29,35 (22,71-37,05)	0,65
Gravida n	2 (1-7)	2 (1-4)	0,001*
Parite n	1 (0-5)	0 (0-3)	$<0,001^*$
Doğumdaki gebelik haftası	39 (38-42)	39 (36-42)	0,14
Doğum ağırlığı g	3340 (2550-4150)	3530 (2390-4320)	0,06
APGAR skoru 1. dk	8 (7-9)	8 (7-9)	0,13
APGAR skoru 5. dk	9 (8-10)	9 (8-10)	0,11

† Değişkenlerin istatistiksel analizinde Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

VKİ: Vücut kitle indeksi

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Grupların MT ve β -endorfin düzeyleri tablo 2'de gösterilmiştir. Doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen olanlarda fetal umbilikal kord MT ve β -endorfin düzeylerinin, elektif sezaryene alınan olgulara kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,04$, $p=0,001$)

Tablo 2. Serum β -endorfin ve melatonin düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması.,

Değişkenler †	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=50)	P
Maternal MT düzeyi pg/ml	257,97 (68,9-1212,90)	244,6 (13,6-1326)	0,18
Umbilikal kord MT düzeyi pg/ml	1296,8 (149,50-259,68)	821,3 (40,07-2895,99)	0,04*
Maternal β -endorfin düzeyi pg/ml	172,29 (11,64-2256)	146,11 (53,88-2280)	0,16
Umbilikal kord β -endorfin düzeyi pg/ml	982,29 (671,80-1996,14)	1190,4 (821,9-2296,3)	0,001*

† Değişkenlerin istatistiksel analizinde Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

MT: Melatonin

* $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Günümüzde artan sayıda anne, travmatik doğum eyleminden kaçınmak için elektif sezaryen (eylem başlamadan) talep etme eğilimindedir (17). Biz bu çalışmada, normal doğum eyleminin başlayıp başlamamasına göre sezaryen uygulanan olgularda, oksidatif stres hormonları olan MT ve β -endorfin düzeylerini ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamızda, umbilikal kord MT düzeyinin, normal doğum eylemi başladıktan sonra sezaryene alınan olgularda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. Umbilikal kord β -endorfin düzeylerinin de benzer şekilde eylem başladıktan sonra sezaryen olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Doğumun başlaması için anne kadar bebeğin de doğuma hazır olması gereklidir. Normal term bir yenidoğanda normal doğum eyleminin başlama sürecinde hormonların önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Bu hazırlık süreci; plasenta, fetal membranlar, fetus ve maternal endokrin sistemin etkileşimiyle gerçekleştirilir (18). Doğum, bu kompleks multifaktöriyel süreç sonunda myometriyumun aktive olması ve uterin kontraksiyonların oluşmasıyla başlar. Skarkey ve ark., doğum esnasında myometriyumda oksitosin ve MT reseptör sayısında artış olduğunu, ayrıca doğum eylemi başlamamış olan term gebelerde reseptör sayılarının düşük olduğunu saptamışlardır. Buradan yola çıkarak Skarkey ve ark., doğum esnasında melatoninin prokontraktıl bir rol oynayabileceğini önermişlerdir (19). Yenidoğanda, MT'nin sirkadiyen ritmi 48 saatte oluşmaya başlamaktadır. Bununla birlikte, umbilikal kord melatonin düzeyi doğumun başlamasıyla ilişkili olarak değişebilir (20). Bağcı ve ark. yaptığı bir çalışmada acil sezaryene alınan olgularla elektif sezaryen ile doğum yapan olguların kord kanında MT düzeyleri karşılaştırılmış ve acil sezaryen grubunda MT düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (20). Bir başka çalışmada, Katzer ve ark., 135 olguda gece spontan vajinal doğum, gündüz spontan vajinal doğum ve elektif sezaryen olguları arasında umbilikal kord kanında MT düzeyini değerlendirmiş ve en düşük MT düzeyinin elektif sezaryen grubunda olduğunu saptamıştır (21). Bu doğrultuda, çalışmamızın sonuçları, MT'nin fizyolojik etkileri ve literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlı görünmektedir.

Spontan doğumun başlaması sürecinde MT'nin etkili olabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Kalem ve ark., doğum yapmış olan 139 kadını içeren bir çalışmada kolostrumda melatonin seviyeleri ölçülmüştür. Normal spontan vajinal doğum yapan grupta MT seviyesinin en yüksek, sezaryen grubunda ise en düşük olduğu saptamıştır (22). Bu sonuçlar, artan mela-

tonin düzeyinin doğumun başlangıcında fizyolojik süreci başlatılabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da normal spontan doğum eylemi başladıktan sonra C/S'ye alınanlarda MT düzeyi daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum her ne kadar doğum eylemi başlamış olsa da doğum eyleminin tamamlanmasına dek geçecek olan sürecin tamamının yaşanmamış olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte umbilikal kord kanında MT konsantrasyonunu doğum eylemi başladıktan sonra sezaryene alınan grupta yüksek bulmamız, doğum eylemindeki fizyolojik süreçlerde MT'nin rolünü ortaya koyan literatürü desteklemektedir.

Aurich ve ark. yaptıkları çalışmada, doğum esnasında plazma β endorfin konsantrasyonunun arttığı ve erken postpartum dönemde de yüksek kalmaya devam ettiğini gösterilmiştir (23). Bacigalupo ve ark. yaptığı 33 vakalılık hasta serisinde normal doğum yapanlarda β endorfin düzeyini sezaryen ile doğum yapanlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca normal doğum yapanlarda eylem süresi uzadıkça β endorfin düzeyinin de arttığını göstermişlerdir (24). Zanardo ve ark. yaptığı çalışmada termde vaginal doğum yapan, preterm vaginal doğum yapan ve termde elektif sezaryen ile doğum yapan gebeler 3 grup olarak karşılaştırılmıştır. Kolostrumda bakılan β -endorfin konsantrasyonu, preterm vajinal doğum yapan grupta en yüksek olduğu bulunmuştur. Elektif sezaryen grubunda ise β endorfin düzeyinin en düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda normal spontan doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen ile doğum yapanlarda β endorfin düzeyi daha yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak umbilikal kord kanında β endorfin konsantrasyonunu doğum eylemi başladıktan sonra sezaryen yapılan grupta yüksek bulmamız, β -endorfin düzeyinin doğumdaki stres durumuyla birlikte arttığını ve fetusun postnatal adaptasyon mekanizması ile ilişkili olarak yükselbileceğini destekler niteliktedir.

Serum MT ve β -endorfin düzeyi fizyolojik stres kadar psikolojik stres durumu ile de değişebilmektedir (25, 26). Çalışmaya başlamadan önce gebelerin anksiyete durumunun değerlendirilmemiş olması, çalışmamızın limitasyonları arasındadır. Çalışmamızın yapıldığı merkezde elektif sezaryenin daha çok gündüz şartlarında uygulanmakta olması ve bu nedenle hastaların gece veya gündüz ayrımı yapılamadan çalışmaya dahil edilebilmiş olması da çalışmamızın limitasyonları arasındadır.

LIMITATIONS

Çalışmamızda spontan doğum eylemi başladıktan sonra sezaryene alınan grupta MT ve β endorfinin maternal serum düzeyleri anlamlı artmış bulunmamakla birlikte, kord serumundaki düzeylerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Bu doğrultuda çalışmamızın sonuçları, MT ve β endorfinin spontan normal doğum eylemi ve fizyolojik stresle olan ilişkisini destekler niteliktedir. Fizyolojik doğum süreci başlamaksızın yapılan sezaryenlerde serum MT ve β endorfin düzeylerinin daha düşük olmasının fetus üzerindeki olası olumsuz etkilerinin ortaya koyulabilmesi için, yenidoğanın izlemine içeren ve daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalar planlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336(3):186-95.
2. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Mauriño S, Reiter RJ, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J*. 2004;18(3):537-9.
3. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev*. 2005;9(1):11-24.
4. Tan DX, Manchester LC, Sanchez-Barcelo E, Mediavilla MD, Reiter RJ. Significance of high levels of endogenous melatonin in Mammalian cerebrospinal fluid and in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):162-7.
5. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293-307.
6. Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol*. 2008;25(3):291-303.
7. Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Gynecol*. 2014;66(3):251-66.
8. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. *J Pineal Res*. 2008;45(1):50-60.
9. Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, Wakatsuki A, Tamura S, Sagara Y. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term. *J Pineal Res*. 1998;25(3):129-34.
10. Ducsay CA, Yellon SM. Photoperiod regulation of uterine activity and melatonin rhythms in the pregnant rhesus macaque. *Biol Reprod*. 1991;44(6):967-74.
11. Mårtensson LG, Andersson RG, Berg G. Melatonin together with noradrenaline augments contractions of human myometrium. *Eur J Pharmacol*. 1996;316(2-3):273-5.
12. Shang Y, Xu SP, Wu Y, Jiang YX, Wu ZY, Yuan SY, et al. Melatonin reduces acute lung injury in endotoxemic rats. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(12):1388-93.
13. Lekic T, Manaenko A, Rolland W, Virbel K, Hartman R, Tang J, et al. Neuroprotection by melatonin after germinal matrix hemorrhage in neonatal rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;111:201-6.
14. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res*. 2001;50(6):756-60.
15. Raffin-Sanson ML, Ferré F, Coste J, Oliver C, Cabrol D, Bertagna X. Pro-opiomelanocortin in human pregnancy: evolution of maternal plasma levels, concentrations in cord blood, amniotic fluid and at the fetomaternal interface. *Eur J Endocrinol*. 2000;142(1):53-9.
16. Mitchell MD, Bibby JG, Sayers L, Anderson AB, Turnbull AC. Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979;86(1):29-31.
17. Cotzias CS, Paterson-Brown S, Fisk NM. Obstetricians say yes to maternal request for elective caesarean section: a survey of current opinion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;97(1):15-6.
18. Romano AM, Lothian JA. Promoting, protecting, and supporting normal birth: a look at the evidence. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;37(1):94-104; quiz -5.
19. Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):421-7.
20. Bagci S, Mueller A, Reinsberg J, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Utility of salivary melatonin measurements in the assessment of the pineal physiology in newborn infants. *Clin Biochem*. 2010;43(10-11):868-72.
21. Katzer D, Mueller A, Welzing L, Reutter H, Reinsberg

- J, Bartmann P, et al. Antioxidative status and oxidative stress in the fetal circulation at birth: the effects of time of delivery and presence of labor. *Early Hum Dev.* 2015;91(2):119-24.
22. Namlı Kalem M, Kalem Z, Yuce T, Bakırarar B, Söylemez F. Comparison of Melatonin Levels in the Colostrum between Vaginal Delivery and Cesarean Delivery. *Am J Perinatol.* 2018;35(5):481-5.
23. Aurich J, Dobrinski I, Hoppen H-O, Grunert E. β -Endorphin and met-enkephalin in plasma of cattle during pregnancy, parturition and the neonatal period. *Reproduction.* 1990;89(2):605-12.
24. Bacigalupo G, Langner K, Schmidt S, Saling E. Plasma immunoreactive beta-endorphin, ACTH and Cortisol concentrations in mothers and their neonates immediately after delivery—their relationship to the duration of labor. *J Perinat Med.* 1987; 15(1):45-52.
25. Pillozzi A, Carro C, Huang X. Roles of β -Endorphin in Stress, Behavior, Neuroinflammation, and Brain Energy Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):338.
26. Mc Vicar AJ, Greenwood CR, Fewell F, D'Arcy V, Chandrasekharan S, Alldridge LC. Evaluation of anxiety, salivary cortisol and melatonin secretion following reflexology treatment: A pilot study in healthy individuals. *Complement Ther Clin Pract.* 2007;13(3):137-45.