



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
Başhekim: Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

DOĞUM İNDUKSİYONU BAŞARISINDA FETAL ADRENAL GLAND VOLÜM ÖLÇÜMÜNÜN ÖNEMİ

Dr. Belma Gözde GİRGIN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



T.C. SAĞLIK BAKANLIğI

ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜğÜ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

Başhekim: Prof. Dr. Özlem MORALOğLU TEKİN

**DOğUM İNDUKSİYONU BAŞARISINDA FETAL
ADRENAL GLAND VOLÜM ÖLÇÜMÜNÜN ÖNEMİ**

Dr. Belma Gözde GİRGIN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Cemal Reşat ATALAY

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Ankara Şehir Hastanesi’ni iyi bir eğitim kurumu haline getirmek için özveriyle çalışan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyerek eğitimimize katkıda bulunan hastane başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN’E,

Asistanlığım boyunca bilgisini ve tecrübesini eksik etmeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli tez hocam Sayın Doc. Dr. Cemal Reşat ATALAY’A,

Uzmanlık eğitimimi aldığım Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi’nde uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, hekimlik sanatının ve cerrahinin inceliklerini öğreten değerli hocalarımıza, uzman abi ve ablalarımıza,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emek ve fedakarlıkları olan aileme,

Sonsuz sevgisini, bilgisini, ilgisini ve desteğini her zaman benimle paylaşan sözlüm Op. Dr. Halis ÖZDEMİR’E,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Doğum Eylemini Başlatıcı Faktörler	4
2.1.1. Oksitosin İle Doğum İndüksiyonu	6
2.2. İndüksiyon Başarısı Öngörüsündeki Parametreler	7
2.2.1. İndüksiyonun Sonuçları	8
2.3. Başarısız İndüksiyon	9
2.4. Fetal Adrenal Bez Anatomisi	10
2.4.1. Fetal Adrenal Bezin Embriyolojisi	10
2.4.2. Fetal Adrenal Bezin Fizyolojisi	10
2.4.3. Fetal Adrenal Bezin Ultrasonografisi	11
2.5. Doğum Eyleminin Başlamasında Fetal Adrenal Bezin Önemi	15
4. MATERYAL VE METOD	17
4.1. Yöntem	17
4.2. Hasta Seçimi	19
4.3. Verilerin Toplanması	21
4.4. Araştırma Bütçesi	23
4.5. İstatistiksel Değerlendirme	23
5. BULGULAR	24
6. TARTIŞMA	30
7. SONUÇLAR	37
8. KAYNAKÇA	40
EKLER	50
EK-1: Etik Kurul Onayı	50

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	54
EK-3: Akademik Kurul Onayı	56
EK-4: Tez Onayı	57
EK-5: Özgeçmiş	58



KISALTMALAR

CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone
cFAGV	: Corrected fetal adrenal gland volüm ölçümü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
FZ	: Fetal zon
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron-sülfat
ACTH	: Adrenokotrikotropik hormon
3D	: Üç boyutlu
2D	: İki boyutlu
PTE	: Preterm eylem tehditi
E1	: Östron
E2	: Östradiol
E3	: Östriol
SPU	: Sefalopelvik uyumsuzluk
FAGV	: Fetal Adrenal Gland Volume
VOCAL	: Sanal Organ Bilgisayar Destekli Analiz
TFA	: Tahmini fetal ağırlık
GA	: Gestasyonel yaş
CS	: Sezaryen

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Bishop Skoruması	7
Tablo 2. Gestasyonel yaş ile fetal adrenal gland ağırlıklarının karşılaştırılması.....	14
Tablo 3. Ölçümlerin kesitleri.....	18
Tablo 4. Gebelere ilişkin tanımlayıcı özellikler (N=103)	24
Tablo 5. İndüksiyon başarı durumuna göre Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum değerlerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6. İndüksiyon başarısını öngörmeye Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum değerinin tanısal doğruluk değerleri	26
Tablo 7. Endikasyonlara göre indüksiyon başarı.....	27
Tablo 8. Latent fazdan aktif faza geçiş süresi ile fetal adrenal gland volüm arasındaki ilişki.....	27
Tablo 9. Cinsiyete göre fetal adrenal gland volüm değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 10. Doğum şekline göre cinsiyet dağılımı	28
Tablo 11. Fetal boy ile fetal adrenal gland volüm arasındaki ilişki	28
Tablo 12. Bishop skoru ile fetal adrenal gland volüm değerleri arasındaki ilişki.....	28
Tablo 13. Bishop skoruna göre (<6 vs ≥ 6) indüksiyon başarısının karşılaştırılması	29
Tablo 14. Bishop skoruna göre (<6 vs ≥ 6) indüksiyon başarısının tanısal doğruluk değerleri	29
Tablo 15. İndüksiyon başarı durumuna göre w/W oranlarının karşılaştırılması	29

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsan doğumundaki fazlar	4
Şekil 2. Fetal Adrenal Gland Anatomisi-1	12
Şekil 3. Fetal Adrenal Gland Anatomisi-2, transvers kesit ve koronal kesit	13
Şekil 4. Fetal adrenal gland ölçüm.....	13
Şekil 5. Fetal adrenal gland ultrasonografik ölçümler	18
Şekil 6. İndüksiyon başarısını öngörmede Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum değerinin ROC eğrisi.....	26

ÖZET

AMAÇ: Oksitosin ile doğum indüksiyon başarısında fetal adrenal gland volümü ölçümünün prediktif değerini göstermeyi amaçladık.

MATERYAL METOD: Çalışmamız prospektif kohort olup toplam 103 maternal ve fetal düşük riskli primigravid gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara oksitosin ile indüksiyon kararı verilmesinin hemen ardından hastalar kontrol ultrasonografik incelemeye alınmış olup, 2D (Voluson S-10 , 4-8 mHz) transabdominal prob ile sağ ve sol fetal adrenal gland ölçümleri alınmıştır. Kesitler sagittal, koronal ve transvers olarak alınmış olup iç ve dış zon olarak uzunluk, genişlik ve derinlik ölçümleri yapılmıştır. Organa ait hacimsel özelliklerden dolayı elipsoid formül ile ölçümler dizayn edilmiş; gestasyonel yaş ile bağlantısından bağımsızlaştırmak adına fetal hacim, tahmini fetal ağırlığa bölünerek düzeltilmiş fetal adrenal gland volüm ölçümleri raporlanmıştır. Tüm hastalara verilen oksitosin indüksiyon protokolü düşük doz olarak aynı şekilde uygulanmıştır.

BULGULAR: Toplam 150 gebe taranmış bunların 47'si kriterleri karşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmışlardır. 103 gebenin 89'unda (%86,4) indüksiyon başarısı elde edilmiştir, indüksiyon başarısız olan 14 gebeye (%13,6) CS uygulanmıştır. İndüksiyon başarı durumuna (başarılı – başarısız) göre fetal adrenal gland volüm değerlerinin karşılaştırılmasında, indüksiyon başarılı olan gebelerde MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm değerleri indüksiyon başarısız olan gebelerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). İndüksiyon başarısını öngörmeye MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ölçümlerine ilişkin tanısal doğruluk değerleri açısından cFAGV MJ sağ için cut-off noktası olarak $>230,2 \text{ mm}^3/\text{kg}$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık (sensitivity) %92,2, özgüllük (specificity) %78,6 ve AUC değeri 0,872 olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca pozitif kestirim değeri %96,5, negatif kestirim değeri %61,1 ve doğruluk oranı %90,3 olarak hesaplanmıştır. cFAGV MJ sol için cut-off noktası olarak $>236,7 \text{ mm}^3/\text{kg}$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %94,4, özgüllük %85,7 ve AUC değeri 0,891

olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca pozitif kestirim değeri %97,7, negatif kestirim değeri %70,6 ve doğruluk oranı %93,2 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ: İndüksiyon başarısını tahmin etmek bir algoritmalar bütünüdür. Klinik değerlendirme için prediktif öngörüsü yüksek parametreler kullanılabilir. 2D ultrasonografik ölçümler ulaşılması kolay ve noninvazif bir yöntemdir. Fetal adrenal gland volüm ölçümünün indüksiyon başarısını öngörmeye algoritmaya eklenebilecek bir yöntemdir.

ANAHTAR KELİMELEER: fetal adrenal gland boyut, term gebelik, fetal adrenal zon, indüksiyon, oksitosin, ultrason

ABSTRACT

The Importance of Fetal Adrenal Gland Measurement in the Success of Labor Induction

OBJECTIVE: The purpose of the present study was to show the predicative value of fetal adrenal gland volume measurement in birth induction success with oxytocin.

MATERIAL and METHODS: The present study had a prospective cohort design, and a total of 103 maternal and fetal low risk primigravids were included. The patients were taken under check-up ultrasonographic examination, and right and left fetal adrenal gland measurements were made with 2D (Voluson S-10, 4-8 MHz) transabdominal probe right after the induction decision was made with oxytocin. The sections were taken as sagittal, coronal, and transvers; and the length, width, and depth measurements were made as internal and external zones. The measurements were designed with Ellipsoid Formula because of the volumetric features of the organ, the fetal volume was corrected by dividing by estimated fetal weight to make it independent from its connection with gestational age, and the fetal adrenal gland volume measurements were reported. The oxytocin induction protocol that was administered to all patients was applied in the same way as low-dose.

RESULTS: A total of 150 pregnant women were screened, and 47 of them were excluded from the study because of lack of inclusion criteria. Induction success was achieved in 89 (86.4%) of the 103 pregnant women; and CS was applied to 14 pregnant women (13.6%), whose inductions failed. The MJ right and left fetal adrenal gland volumes and MN right and left fetal adrenal gland volume values were higher at statistically significant levels in those with successful induction than in pregnant women whose induction failed in the comparison of the fetal adrenal gland volume values according to induction success status (successful - unsuccessful) ($p < 0.001$). In predicting the induction success, the cut-off point was determined as $>230.2 \text{ mm}^3/\text{kg}$ for cFAGV MJ right in terms of diagnostic accuracy values of MJ right and left fetal adrenal gland volume and MJ right and left fetal adrenal gland volume measurements; and the sensitivity was calculated to be 92.2%, specificity 78.6%, and AUC as 0.872

($p < 0.001$). Also, the positive predictive value was calculated to be 96.5%, negative predictive value was 61.1%, and the accuracy rate was 90.3%. For cFAGV MJ left, the cut-off point was $>236.7 \text{ mm}^3/\text{kg}$, sensitivity was calculated as 94.4%, specificity was 85.7%, and AUC value is 0.891 ($p < 0.001$). The positive predictive value was calculated to be 97.7%, negative predictor value was calculated as 70.6%, and the accuracy rate was 93.2%.

CONCLUSION: Predicting induction success is a whole of related algorithms. Predictive parameters may be employed for clinical evaluations. 2D ultrasonographic measurements constitute an easily available and noninvasive method. Fetal adrenal gland volume measurement is a method that can be added to the algorithm in predicting induction success.

KEYWORDS: Fetal adrenal gland size, term pregnancy, fetal adrenal zone, induction, oxytocin, ultrasound.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum eylemi uterin kontraksiyonların servikal açılma ile sonuçlandığı bir dizi süregelen düzenli , fetal ve maternal olarak fizyolojik , biyokimyasal, anatomik ve endokrin değişimleri içeren bir olaylar bütünüdür (1). Doğumun nasıl başladığı ve nasıl ilerlediği tüm ayrıntıları ile hala açıklanamamış olmakla birlikte, bu konuda çok sayıda deneysel ve gözlemsel araştırmalar devam etmektedir (2). Bu yolaktaki mekanizmaların tespit edilmesi hem doğum eyleminin fizyolojisinin açıklanması hem de süreçteki patolojik durumların öngörü ve tedavisinde önemlidir.

Spontan doğum eyleminin başlangıcında maternal ve fetal birçok faktör devreye girmektedir. Fetal-hipotalamik-adrenal aksın aktivasyonu da doğum eylemin başlangıcında önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Steroid mekanizması hem fetal hem erişkin dönemde birçok metabolik olayda başrol oynamaktadır. Fetal adrenal bezin aktivasyonuna bağlı olarak; gebeliğin ikinci trimesterından itibaren fetal kortizol salınımı artmaya başlar (3, 4). Bu durumun incelendiği bir çalışmada plazma Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)'nin erken dönemde ve hızlı yükselme gösterdiği gebelerin daha erken doğum yapma eğiliminde olduğu; yavaş ve geç yükselen gebelerin ise daha geç doğum yapma eğiliminde olduğunu raporlanmıştır. Bu da CRH üretiminin doğum zamanlamasında önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bu hipoteze "plasental saat" adı verilmiştir (5).

Fetal adrenal bezin fizyolojik aktivasyonu neticesinde belirli zonlarında hipertrofi ve hiperplaziler meydana gelmekte olup bu durum bez hacmini arttırmaktadır (6).

2007 yılında Özhan Turan ve Ark. yaptığı prospektif bir çalışmada 126 nullipar, preterm eylem tehditi veya semptomu olan gebeye 3D ultrasonografi ile fetal adrenal gland volüm ölçümü yapılmış olup; düzeltilmiş adrenal bez hacmi ölçümünde volüm açısından artış tespit edilmesinin kanıt II düzeyinde anlamlı olduğu, erken doğum riski taşıyan gebeleri öngörebileceği ve bu bilginin noninvaziv bir tetkik olarak kullanılıp klinik kararlar açısından önemli olabileceğini belirtilmişlerdir (7).

2008 yılında Catalin Buhimschi ve Ark. yaptığı prospektif bir çalışmada ise 51 nullipar gebe intraamniyotik enfeksiyon ile ilişkili olarak preterm eylem semptomları göstermesi üzerine fetal adrenal gland volüm ölçümleri alınmıştır. Enfeksiyon gibi stres durumlarında hormon salgılanmasına bağlı olarak fetüslerin daha yüksek adrenal bez hacimlerine sahip olduğu bulunmuştur. Fetal adrenal gland volumunun fizyolojik aktivasyonuna bağlı olarak boyutunun artması preterm doğumda başlatıcı ve bir prediktif olarak değerlendirilmiştir (8).

2018 yılında Bhat ve Ark. yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında preterm tehditi olan 28-34 hafta arasındaki 268 gebede antenatal 2D ultrasonografi ile fetal adrenal volüm ölçülmüş (corrected fetal adrenal gland volüm ölçümü) cFAGV ve fetal adrenal bölge parametreleri kayıt altına alınmıştır. Sonuç olarak fetal adrenal bez parametrelerinin 2D ultrasonografi ile ölçümü erken doğumu tahmin etmek için bir belirteç olarak kullanılabilir olduğu, cFAGV'nin, spontan eylem başlangıcı olasılığını tahmin etmek için de kullanılabileceğini belirtilmiştir (6).

Preterm ve term doğumda volüm artışının önemli olduğunun göstergesi olduğu gibi postterm gebeliklerde işlevinin yetersiz olabileceğini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Fetal adrenal bez ile doğum zamanlaması ve ilerlemesi arasındaki önemli bir korelasyon olduğu görülmektedir (9). Plazma kortizol seviyeleri kordon kanı ve neonatal kanda yapılan bir çalışmada postmatür yenidoğanlarda bu değerlerin önemli ölçüde daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir. Postmatüritenin plasental yaşlanmadan kaynaklandığına dair geleneksel inanışın aksine, bulgular postmatüritenin belirli bir fetal bozukluğu temsil ettiğini göstermektedir. Fetal adrenal yetmezlik bu bozukluğun bir özelliği olabilir. Uzun süren gebeliklerin nedenin etkilenen fetüsün doğumu başlatamamasından kaynaklanmaktadır (9, 10).

Doğum indüksiyonu; endikasyonlarına bağlı olarak çeşitli ajanlarla doğumu başlatmak amaçlı kullandığımız bir metottur. Amerika Birleşik Devletleri'nde indüksiyon uygulaması 1990 yılında %9,5 iken, 2018 yılında %27,1 oranına çıkarak rutin kullanım sıklığı artmıştır (11) . En çok kullandığımız medikal yöntem ise oksitosin ile doğum indüksiyonudur (12, 13).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ARRIVE çalışmasında 6100'den fazla düşük riskli nullipar miad gebede elektif doğum indüksiyonu çalışmaya dahil edilmiş; perinatal ve maternal sonuçları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak sezaryen oranlarında, gebeliğe bağlı hipertansif patolojilerde ve yenidoğan solunum desteğinde azalma raporlanmıştır (14).

İndüksiyonun başarısı fetal ve maternal sonuçları bakımından değerlidir. Çalışmalar göstermiştir ki indüksiyon alan gebelerde bazı komplikasyonlar daha fazla görülmektedir. Bunlara örnek olarak taşistoli (15, 16), uterin rüptür (17), amniyotik sıvı embolisi örnek olarak verilebilir (18). Bu nedenle fetal ve maternal yarar – zarar ilişkisinin saptanması ve indüksiyon başarısını öngörmek önemlidir. Bunun için bazı parametreler dizayn edilmiştir. Bishop skorlaması, internet tabanlı hesaplama programları, servikovajinal sürüntüde fetal fibronektin bakılması ve ultrason yardımı ile servikal uzunluk ölçümü bu amaçla kullanılan parametrelerdir (19-21). Bu veriler tek başına anlamlı olmayıp klinik olarak gebeler çoklu algoritmalarla değerlendirilmektedir. Ayrıca indüksiyon başarısı/başarısızlığı oranını belirlemekle doğru medikasyon, işgücü ve zaman yönetimi yapılabilir (22). Başarısız indüksiyon için tanım aralığı değişebilir ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışlar azaltılabilir (23).

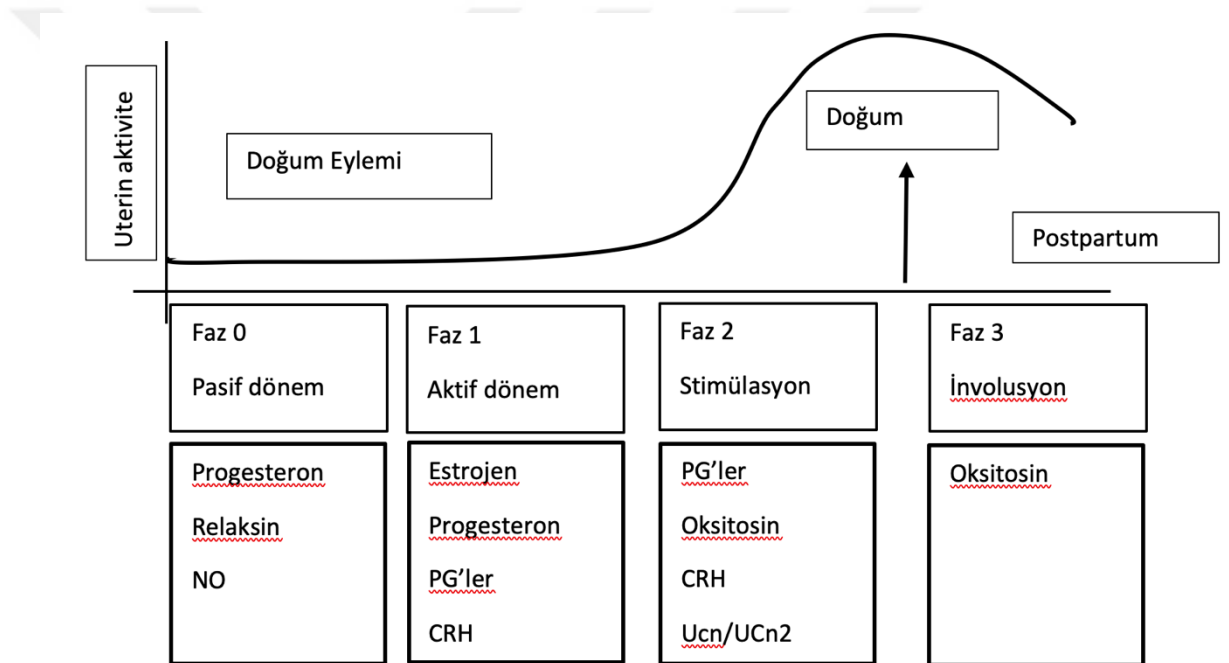
Bu bilgilerle birlikte önceki çalışmalar neticesinde bu çalışmada fetal adrenal gland volümünün ölçülmesinin oksitosin ile doğum indüksiyonu başarısına etkisini belirlemeyi, literatüre indüksiyon başarısını öngörmeye olası bir parametreyi sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doğum Eylemini Başlatıcı Faktörler

Spontan doğum eyleminin başlayış ve ilerleyişinin anlaşılması; doğumu başlatmak veya desteklemek için hangi ajanların kullanılmasının uygun olduğu, başarı oranı tahminini ve fetal- maternal sonuçların iyileştirilmesini sağlayabilir.

Miyometriyal aktivasyonu ve devamlılığını etkileyen birçok mekanizma vardır (24). Miyometriyuma doğum fazlarına göre etki eden değişik mediyatörler mevcuttur (şekil 1) (25).



Şekil 1. İnsan doğumundaki fazlar

Memelilerde yapılan bazı araştırmalarda; doğumu başlatıcı olarak fetusun önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir. Koyunlarda doğum, kortikotropinin artmış fetal konsantrasyonları ve buna cevap ile ilişkili olarak fetal adrenal kortizol sekresyonunda keskin bir artışla başlar (26). Kortizol, plasental enzimleri aktive eder ve gerekli hormonların sentezini sağlar. Oksitosine miyometriyal cevap artar, PGF2alfa düzeyi artar ve kasılma ile doğum başlar. Bu glukokortikoidler ile ilişkili olan ve plasental aktivasyonu sağlayan 17 alfa hidroksilaz/17-20 liyaz enzimi insan plasentasında

bulunmamaktadır. Bu nedenle steroid tabanlı bu mekanizmanın farklı yollarda insana uyarlanmış etkisi düşünülmektedir (27, 28). Ayrıca fetal genotipin önemli olduğu melezleme yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. At ve eşeğin melezlenmesi ile oluşan katırda doğum zamanının aralığı açısından iki türün doğum zamanlarının ortalaması içerisinde olması bunu kanıtlar niteliktedir (27).

İnsanlardaki doğum mekanizmasını anlamak güçtür çünkü incelemedeki etik zorluklar ve hayvan deneyleri ile birebir örtüşmeyen endokrin yollar vardır. Parakrin ve otokrin mekanizmalar doğumu başlatıcı olarak önemli işlevişi sahiptir (29, 30). Uterin prostaglandinlerin biyosentezindeki artış muhtemel doğum eylemine geçiş aşamasında etkilidir. Eksojen prostaglandinlerin intraamniyotik, intravenöz veya vajinal uygulaması, gebeliğin herhangi bir aşamasında doğumu başlatabilir (31). Progesteron reseptör antagonisti uygulanması (32) veya erken gebelikte korpus luteumun (33) çıkarılması doğumu tetikleyebilir. Bununla birlikte progesteronun geç dönemdeki etkisi hala net anlaşılamamıştır (34).

Östrojen ise azalması süreci başlatıcı faktör olmaktan çok miyometriyal gap ve uterotonik reseptörleri (L-tipi kalsiyum kanalları ve oksitosin reseptörleri dahil) up-regulasyonunu düzenleyerek etki eder ve böylece miyometriyumun kasılma kapasitesini artırır (35). Rhesus makaklarında yapılan bir deneyde dışarıdan östrojen verilmiş fakat bu doğumu başlatamamıştır. Bundan dolayı etkisinin parakrin/otokrin düzeyde olduğunu düşündürmüştür (36).

Oksitosin hipotalamusta sentezlenen ve arka hipofizden pulsatil bir şekilde salınan bir peptid hormondur. Aynı zamanda plasenta tarafından da üretilir. En güçlü endojen uterotonik ajandır ve term dönemde 1 ila 2 mIU / dak intravenöz infüzyon hızlarında uterus kasılmalarını uyabilir (37, 38).

Fetal–hipofiz – adrenal aksın aktivasyonu da plazma CRH düzeyinde kademeli artış sağlayarak doğum eylemini başlatıcı faktör olduğu düşünülmektedir (3).

Çeşitli nöropeptidler ve hormonlar miyometriyal kasılmayı etkileyebilir. Bu ajanlardan bazılarının konsantrasyonu, gebelik sırasında maternal serumda değişerek endokrin bir şekilde hareket edebileceklerini düşündürürken, diğerleri miyometriyal

düz kas hücreleri içinde lokal olarak üretilir ve otokrin/parakrin bir şekilde hareket eder. Etki düzeyleri tartışmalıdır. Bunlara; paratiroid hormonu ile ilişkili peptid (39), luteinize edici hormon/insan koryonik gonadotropin (40), relaxin (41), sitokinler (42, 43) örnek olarak verilebilir.

2.1.1. Oksitosin İle Doğum İndüksiyonu

İndüksiyon, doğum eylemini başlatan myometriyal kontraksiyonların oluşumu sağlayan metotlar bütünüdür. Spontan doğum eyleminin başlangıcından önce doğum, gebeliğin devamı ile ilişkili maternal/fetal risklerin en azından doğumla ilişkili maternal/fetal riskler kadar büyük olduğu düşünüldüğünde endikasyonu mevcuttur (44). Postterm gebelik, erken membran rüptürü, intrauterin ex fetüs, hipertansif bozukluklar, diyabet, intrauterin gelişme geriliği, koryoamnionit, dekolman plasenta, oligohidramnion, fetal anemi, intrahepatik gebelik kolestazi ve ikiz gebelikler diğer endikasyonları oluşturmaktadır (44).

39 hafta ve üzeri gebeliklerde spontan eylemi beklemeden indüksiyon uygulamasının sezaryen doğumda, maternal komplikasyonlarda, makrozomide, ölü doğum riskinde azalma ile sonuçlandığı bazı çalışmalarda gözlenmiştir (45-47). Ayrıca Grobman ve Ark. 2019 yılında yaptığı karşılaştırmalı meta-analizde düşük riskli nullipar 39 hafta ve üstü gebelerde elektif indüksiyon uygulaması sonrası maternal ve perinatal sonuçlar değerlendirilmiş anlamlı olarak daha düşük sezaryen doğum riski, maternal peripartum enfeksiyonu ve perinatal advers sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Oksitosin 9 aminoasitten oluşan peptid bir hormondur arka hipofizden salınır. Ekzojen oksitosin gastrointestinal enzimler tarafından inaktive edildiğinden oral değil intravenöz olarak kullanılır. Plazma yarılanma ömrü 3-4 dakika arasındadır (49). İndüksiyon amaçlı olarak iki protokol şeklinde; düşük ve yüksek doz rejimler kullanılabilir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada uterus kontraksiyonu için optimal dozu ayarlaması için genlerin reseptör düzeyinde etkisinin de önemli olduğu tespit edilmiştir (50).

2.2. İndüksiyon Başarısı Öngörüsündeki Parametreler

İndüksiyon başarısını öngörmek klinik açıdan önemlidir. İndüksiyonu tahteravalli gibi düşünürsek myometrial kontraksiyonların önemi olduğu kadar serviksin açılma için elverişli olup olmaması da önemlidir. Bu amaçla bazı klinik parametreler kullanılmaktadır (51). En yaygın kullanılan Bishop skorlamasıdır (Tablo 1). Servikal dilatasyonun en önemli unsur olduğu beş parametre birlikte değerlendirilir (19). Özellikle 6 ve üzeri skor vajinal doğum için yüksek başarı şansını ifade etmektedir. Düşük Bishop skorları daha yüksek sezaryen ile doğumu göstermektedir (52, 53). Bunun bir önemi de servikal olgunluk eğer yeterli değilse başka ajanlarla bunun sağlanması sonrası indüksiyona geçilmesidir ancak özellikle prostoglandinler ile olgunlaşma sonrasında oksitosin ihtiyacının hiç olmaması ajan seçimi açısından örnek olarak verilebilir (54). Modifiye Bishop skorlamasının da benzer başarısı vardır (55).

Tablo 1. Bishop Skorlaması

	0	1	2	3
Dilatasyon	---	1-2	3-4	>5-6
Efasman	0-30	40-50	60-70	>80
Fetal düzey	-3	-2	-1,0	+1, +2
Servikal yumuşaklık	Sert	Orta	Yumuşak	
Servikal pozisyonu	Posterior	Midpozisyon	Anterior	

Servikal olmayan parametreler de önemlidir. Multiparite, membran rüptürü, düşük vücut kitle indeksi (VKİ, BMI), daha uzun boy, daha düşük tahmini fetal ağırlık, plasental yetmezlikle ilgili komorbiditelerin olmadığı durumlar daha avantajlıdır (19, 56). Yapılan çalışmalarda indüksiyonun başlandığı saatin ve günün bir önemi bulunamamıştır (57). Ayrıca çevrimiçi hesaplayıcı programlar geliştirilmiştir. Fakat bunların kullanımı kısıtlıdır (20, 58, 59).

2.2.1. İndüksiyonun Sonuçları

İndüksiyon sık kullandığımız bir yöntem olmakla birlikte komplikasyonları da olan bir işlemdir. İşgücü, maliyet ve fetal–maternal sonuçları açısından doğru karar çok önemlidir.

Taşisistol gelişimi American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından 10 dakikada 5 ‘ ten fazla kontraksiyon olarak tanımlanmaktadır (22). Uterin taşisistolün yüksek doz oksitosin veya prostoglandinler ile indüksiyonda daha fazla görüldüğü tespit edilen çalışmalar mevcuttur (15, 16). Uterin rüptür riskinin hafif düzeyde yüksek olabileceği ama bunun daha çok skar hattı olan gebeliklerde olduğu tespit edilmiştir. 2009 yılında Porreco ve Ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada 2006 yılında uterin rüptür nedeniyle takip edilen kadınlara yönelik geriye dönük bir tarama yapılmış olup tespit edilen 69 vakadan 41’nin gerçek rüptür olduğu bununda yarısının geçirilmiş uterin cerrahi veya sezaryen olduğu gösterilmiştir. 14 hastanın 12’sinde oksitosik kullanımı mevcut olduğu raporlanmıştır (17).

Amniyotik sıvı embolisi indüksiyon alan gebelerde daha yüksek oranda görülmektedir. Retrospektif yapılan bir analizde mutlak risk farkı çok küçük oranda saptanmış olup muhtemelen indüksiyon ile ilişkisi oldukça zayıf olduğu görülmüştür (18).

İndüksiyon sonrasındaki gebeliklerde erken doğumu tetiklediği görülmemiştir (60). Gerçek oksitosin allerjisi oldukça nadirdir (61). 2016 yılında İsveç’te yapılan 12 yıllık bir kohort çalışmasında kardeşler baz alınarak indüksiyon alan ve almayan grubun otizm spektrum bozukluğu açısından incelemesi yapılmış olup; otizm ile oksitosin indüksiyonu arasında bir bağlantı görülemediği (62).

Randomize çalışmaların bir meta-analizinde, bu kombinasyon tek başına amniyotomiye kıyasla, 24 saatte doğum yapamayan gebeliklerde önemli bir azalma ile sonuçlanmıştır (63).

2.3. Başarısız İndüksiyon

Tanımlama için net bir kriter yoktur. Klinisyen tarafından beklemenin yararının zararından daha düşük olduğu aşamada indüksiyon başarısızlığı tespiti yapılabilmektedir (64).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi Enstitüsü, Maternal-Fetal Tıp Derneği ve Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği tarafından düzenlenen bir çalıştayda, başarısız indüksiyon için yapılan sezaryen doğumların sayısını azaltmak için kanıta dayalı kriterler sağlamaya çalışılmıştır. Servikal olgunlaşma aşaması bu süreye dahil edilmemiştir. En az 24 saat indüksiyon uygulaması ve servikal değişimin gözlenememesi olarak başarısız indüksiyon tanımlanmıştır (65). 18.000 gebe ile yapılan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışlar baz alınarak yapılan bir çalışmada nulliparlarda 15 saat multiparlarda 12 saat latent faz süresinden sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranlarında artma tespit edilmiştir (66).

2.4. Fetal Adrenal Bez Anatomisi

Fetal adrenal bezler (surrenaller, suprarenal gland) her iki böbreğin üzerinde yerleşmiş bir çift retroperitoneal organdır. Sağ fetal adrenal gland; vena cava inferiorun posteriorunda, sağ diyafragma krusunun lateralindedir. Triangular, tetrahedral, V veya Y şeklinde olabilir. Sol fetal adrenal bez ise; sol diyafram crusunda, aortanın sol lateraline yakındır. Semilunar şekildedir. Medial kesitlerin üzerinde minimal anteriorda yerleşimlidirler (67).

2.4.1. Fetal Adrenal Bezin Embriyolojisi

Fetal adrenal bez fetal zon (FZ), transizyonel zon, definitif zon ve kapsül olmak üzere toplam 4 parçadan meydana gelmektedir (68). Fetal adrenal korteks intermediate mezodermden meydana gelmekte olup yaklaşık fertilizasyondan sonraki 33.günde ortaya çıkar. 8.haftada steroid sentezine başlar. Medulla ise nöroektodermden meydana gelmektedir. Korteks yapısı ilk önce definitif zon (dış) ve fetal zon (iç) olarak iki yapıdan meydana gelir. 2.trimesterde transizyonel zon ortaya çıkar. Medulla yapısı özelleşmiş bir biçimde yoktur. Adacık şeklinde dağınık yerleşimli kromaffin hücreler katekolamin desteğini sağlamaktadırlar. Fetal zon doğum sonrasında hızla küçülür. Korteks erişkin görevlerini tamamlamak adına aşamalı olarak katmanlarına özelleşir (69).

2.4.2. Fetal Adrenal Bezin Fizyolojisi

Fetal adrenal bezin işleyişi erişkin dönemden farklıdır. Fetal adrenal korteks, steroidojen olarak görünen küçük bir dış 'definitive ' bölgeden oluşur bu gebeliğin sonuna kadar sessiz kalan bir bölgedir ardından daha geniş bir iç "fetal" bölge vardır bu gebelik boyunca steroidojenik olarak aktiftir; bu ikisi arasında da bir "geçiş" bölgesi vardır ve fetal gelişimin sonuna doğru kortizol üretir (70). Fetal adrenal korteks ciddi manada bir androjen fabrikasıdır. Steroidojenik enzimler gebeliğin 7. haftası kadar erken dönemde bile bulunur (71).

Fetal adrenal bezin tabakalarının hipotalamus ve hipofizer aksa yanıtı gestasyonel hafta ve hücre yapılanmalarına göre farklılıklar göstermektedir (72). Fetal zonu oluşturan hücreler hipertrofi ve apoptozise daha duyarlı iken diğer gruplar

sınırlıdır. ACTH (adrenokortikotropik hormon) hem hormon salınımını hem de hücrelerin hipertrofini destekler. Kortizol prekürsörleri olan pregnenolone-sülfat ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) üretimi de bu aşamada artar, hücresel volüm artar. Bu durumda fetal hayatta FZ'da genişleme ile sonuçlanmaktadır (67, 72). 8. gebelik haftasında adrenal kortizol sentezi tespit edilir ve hipofiz ACTH'nin sıkı kontrolü altındadır. Bu kortizol üretimi, 3b-hidroksisteroid dehidrogenazın geçici ekspresyonunu içerir. Gebeliğin 7-12. haftalarında fetal adrenalde tip 2 (3bHSD2) daha esastır, özellikle dişi cinsel organının virilizasyonunu engellemek amaçlıdır (73).

Ayrıca 12.gebelik haftasında, adrenal glandın fetal bölgesi 3bHSD2'de yetersiz aktiviteye sahiptir ancak nispeten yüksek P450c17 aktiviteleri vardır. DHEAS, fetal adrenaller ve fetal karaciğerde 16a-hidroksile edilmeden önce östriol veya plasentada doğrudan östron ve östradiole dönüşür. Bu nedenle, fetal-plasental ünitelerden % 90'ını östrioldür (74-76).

Plasenta, fetüsün gelişimi için önemli bir organdır. Fetal dolaşımdaki glukokortikoidlerin kaynağı maternal glukokortikoidlerdir. Gebelikte çevresel bozulma, plasentayı değiştirerek fetal glukokortikoid maruziyetini artırabilir. Hem ekzojen hem de endojen glukokortikoidler, plasenta bariyerini geçebilir. Plasentadaki metabolizma ve glukokortikoid metabolizması, ekspresyon ve aktivitesi ile ilişkilidir. Genel olarak, glukokortikoidler 11p-HSD1 tarafından aktive edilir ve 11p-HSD2 tarafından inaktive edilir (77). Oksidasyon yoluyla, hücrelerdeki aktif glukokortikoidlerin seviyesini etkili bir şekilde düzenler. Bu nedenle 11 -HSD2, fetusu aşırı maternal glukokortikoidlerden korumak için önemli bir düzenleyici faktördür (78).

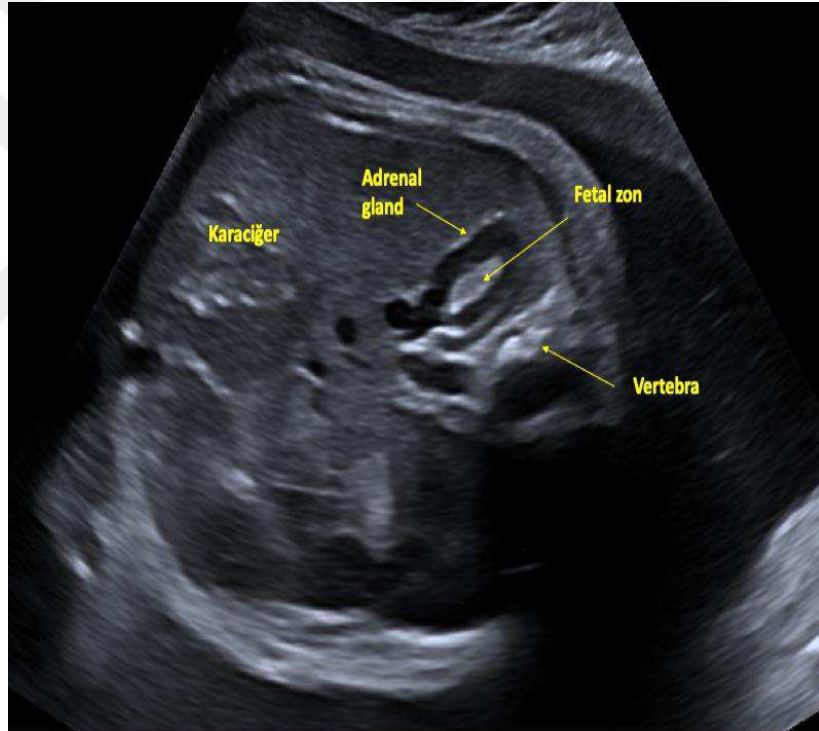
2.4.3. Fetal Adrenal Bezin Ultrasonografisi

Fetal adrenal bezin öneminin anlaşılması elbette ultrasonografik teknolojik gelişmelerle korele olarak ilerlemiştir. 1995 yılında Rubinstein ve Ark. fetal adrenal glanddaki kitlenin ayırıcı tanısı için ultrasonografik görüntülemeyi yararlanılabileceği ile ilgili bir çalışma yayınlamıştır (79). Fetal adrenal bez erişkin benzer bir koni yapısına sahiptir.

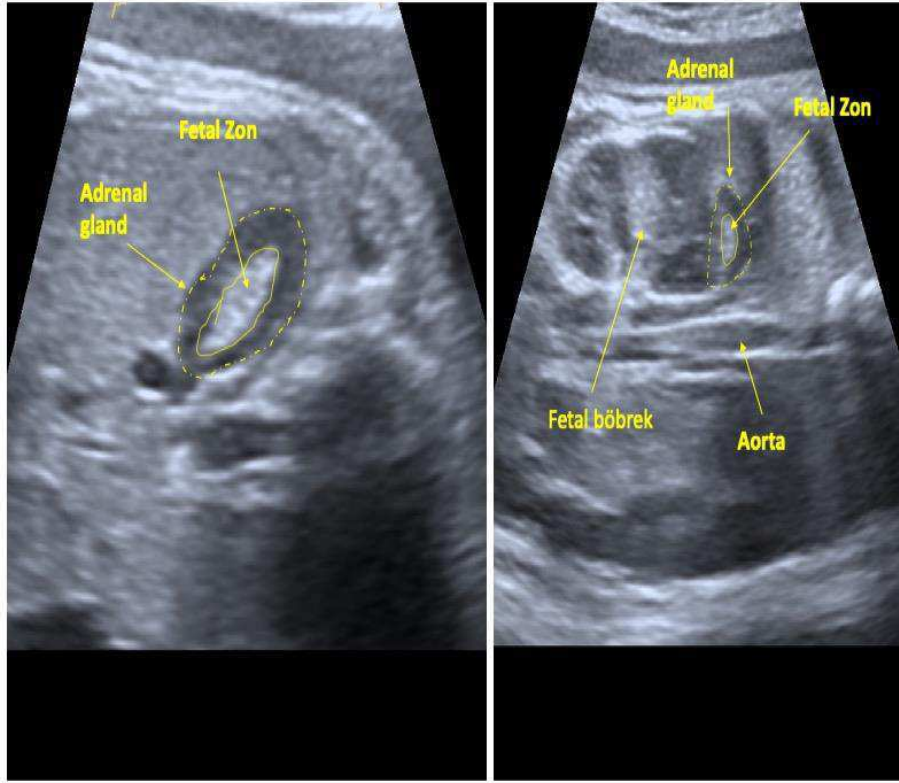
Adrenal bezin uzun eksen, 27 ila 42 mm'lik bir böbrek uzunluğu aralığına kıyasla; 14 ila 22 mm aralığındadır (80).

2019 yılında Gimovski ve Ark. yaptığı prospektif bir çalışmada term dönemdeki 40 gebenin fetal adrenal bez boyutunun 2D ultrasonografi ile ölçümleri alınmış ve ultrason ile ölçülen fetal w / W, spontan eylem için orta derecede prediktif olduğu tespit edilmiştir (81).

2019 yılında literatüre sunulan bir vaka çalışmasında fetal adrenal bezdeki hemorajide 2D ultrasonografik görüntüleme ile tanı konulmuş ve bu durum manyetik rezonans ile doğrulanmış iki teknik arasında anlamlı fark izlenmemiştir (82).



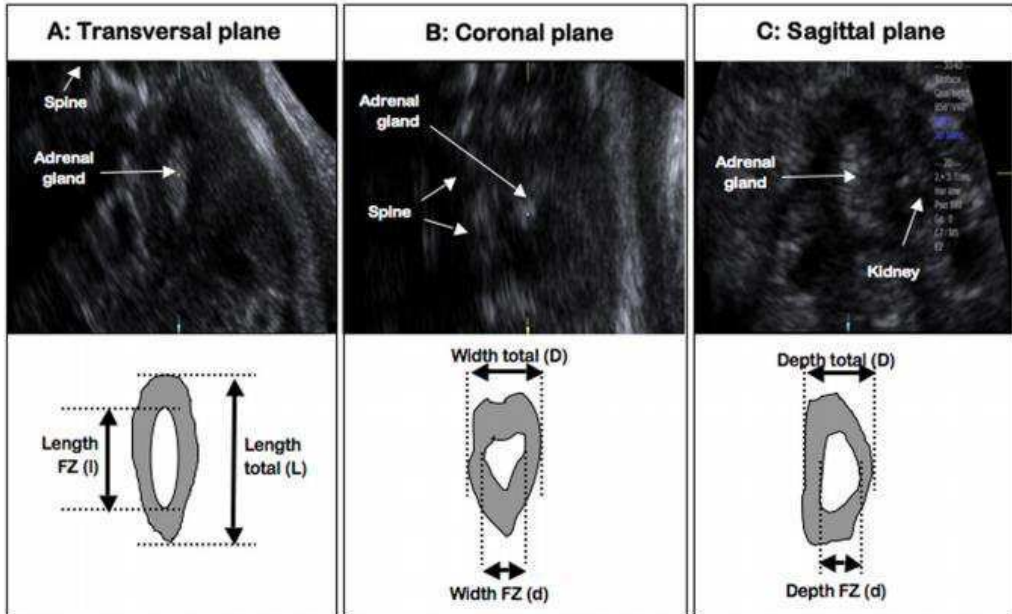
şekil 2. Fetal Adrenal Gland Anatomisi-1



Şekil 3. Fetal Adrenal Gland Anatomisi-2, transvers kesit ve koronal kesit

FIGURE 1

Methodology of measurement of the whole adrenal gland and the fetal zone



A, Ultrasound image of transverse, B, coronal, and C, sagittal planes and corresponding schematic appearance of adrenal gland and fetal zone were demonstrated. The adrenal gland, kidney, and spine are marked by arrows.

Turan. Fetal zone enlargement. Am J Obstet Gynecol 2011.

Şekil 4. Fetal adrenal gland ölçüm

Fetal adrenal bez çevresi hipoekojen böbrekle aynı iç zon ise daha ekojendir. 30.haftadan sonra daha net sınırları görülebilir (83)(şekil 2 ve şekil 3). Aksiyel planda böbrekleri gördükten sonra probu süperior ve anterior alana doğru ilerleterek tespit edilebilir. 2D,3D,4D ölçümler alınabilir (şekil 4).

Tablo 2. Gestasyonel yaş ile fetal adrenal gland ağırlıklarının karşılaştırılması

GA (weeks)	Fetal adrenal gland volume (mL)							SD
	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	
21	0.70	0.80	0.97	1.16	1.34	1.51	1.61	0.28
22	0.74	0.86	1.04	1.24	1.44	1.63	1.74	0.30
23	0.80	0.92	1.12	1.34	1.56	1.76	1.88	0.33
24	0.88	1.01	1.22	1.45	1.69	1.90	2.03	0.35
25	0.97	1.11	1.33	1.59	1.84	2.07	2.21	0.38
26	1.07	1.22	1.46	1.73	2.00	2.25	2.39	0.40
27	1.20	1.35	1.61	1.90	2.19	2.44	2.60	0.42
28	1.34	1.50	1.78	2.08	2.38	2.65	2.82	0.45
29	1.49	1.67	1.96	2.28	2.60	2.88	3.06	0.47
30	1.67	1.85	2.15	2.49	2.83	3.13	3.31	0.50
31	1.85	2.05	2.37	2.72	3.07	3.39	3.58	0.52
32	2.06	2.26	2.59	2.96	3.34	3.67	3.87	0.55
33	2.28	2.49	2.84	3.23	3.61	3.96	4.17	0.57
34	2.52	2.74	3.10	3.51	3.91	4.27	4.49	0.60
35	2.77	3.00	3.38	3.80	4.22	4.60	4.83	0.62
36	3.04	3.28	3.67	4.11	4.55	4.94	5.18	0.65
37	3.33	3.58	3.98	4.44	4.89	5.30	5.55	0.67
38	3.63	3.89	4.31	4.78	5.25	5.68	5.93	0.70
39	3.95	4.22	4.66	5.14	5.63	6.07	6.34	0.72
40	4.29	4.56	5.02	5.52	6.02	6.48	6.75	0.75

Tablo 2’de fetal adrenal gland ölçümlerinin volüm cinsinden değerlerinin gebelik haftasına göre değişimleri mevcuttur (84).

2014 yılında Arkadiusz ve Ark. yaptığı preterm gebelerde fetal adrenal bez boyutunun ölçümünü planlamış olup teknolojik gelişmeler, fetal adrenal bezlerin üç boyutlu ultrason değerlendirmesinin (3D) geliştirilmesine olanak tanımış ve hacimlerinin daha kesin bir şekilde değerlendirilmesini kolaylaştırmıştır. Ayrıca, iki boyutlu ultrasonografiden (2D) daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip gibi görünmektedir (85).

2015 yılında Mostafa İbrahim ve Ark. yaptığı çalışmada 28-36. gebelik haftalarında preterm eylem tehditi (PET) nedeni ile başvuran kadınlarda cAGV ve FZE, PET'nin bağımsız prediktörleri olarak kullanılmıştır. Servikal uzunluk ve fetal fibronektin düzeyleri ölçülen bunlarla kıyaslama yapılan çalışmada 3D fetal adrenal gland volumunu tespit etmek için 2D servikal uzunluğu tespit etmek için kullanılmıştır. Fetal adrenal bez ölçümleri ile preterm arasında bağlantısallık saptanamamış olup multiple yolaklar desteklenmiştir (86).

2.5. Doğum Eyleminin Başlamasında Fetal Adrenal Bezin Önemi

Maternal ve fetal dolaşımdaki hormon seviyelerindeki değişiklikler ve bu tür etkileşimleri düzenleyen moleküler mekanizmaları anlamak amacıyla fetus ve anne arasındaki dinamik biyokimyasal diyaloga (parakrin/otokrin olayları) odaklanılmıştır. Doğum sırasında meydana gelen moleküler olayların genetik düzenlenmesi de araştırılmaktadır (87).

Hormonal mekanizmaya bir mercek altında bakarsak; gebelikte giderek artan östrojen değerlerinin kaynağı primer olarak fetüstür. Fetal sürrenalden ve maternal kandan alınan DHEAS, plasentada DHEA' a dönüşür ve DHEA, plasentada önce androstenedion ile testosterona ve daha sonra östron (E1) ve östradiol (E2) çevrilir. Plasentada 16-hidroksilaz enzimi olmadığından, östron ve östradiolden östriol (E3) yapılamaz. Fetal karaciğerde DHEAS, hidroksi DHEAS'a çevrilir ve plasental sülfatazlarca plasentada östriol sentezlenir. Gebelik boyunca diünlal ritm gösteren irregüler kontraksiyonlar gece 23-01 saatleri arasında pik yapmakta ve bu saatlerde bazı maternal hormonların da (DHEA-S, kortizol, östradiol, oksitosin, ACTH, progesteron ve melatonin) pik yaptığı bilinmektedir. Fetüsün ölü olduğu gebeliklerde plazma östradiolü düşmekte ve kontraksiyonların diünlal ritmi bozulmaktadır (74). Östrojenler, eylemin başlatılmasında doğrudan etkili olmamakla beraber, progesteron sentezinin başlatılması, gap bağlantı proteinlerinin oluşumu, oksitosin reseptörlerinin artması, uterusun oksitosine duyarlılaşması ve serviksin olgunlaşmasında rol oynamaktadır (88).

Oksitosin, östrojenlerin etkisi ile desidua ve koryonda sentez edilir. Oksitosin reseptörlerinin konsantrasyonu, östradiol-17 β ve progesteron düzeylerine bağlıdır. Östradiol reseptör konsantrasyonunu artırırken, progesteron azaltmaktadır. Gebede oksitosin reseptörleri, 12-13. gebelik haftalarından itibaren artmakta, term ve preterm eylemde normalin 50-100 katına çıkmaktadır (70,74). Oksitosin reseptörleri, myometriumdan başka meme, beyin, pankreas, karaciğer ve yağ hücrelerinde de bulunur. İnsan oksitosin reseptörü 388 aminoasitli bir polipeptit olup, dağılımı korpus ve fundusta eşit; alt uterin segment, istmus ve servikte daha az oranda bulunmaktadır (89). Oksitosin reseptörü, PGE2 ve PGF2 α salınımında aracıdır. Maternal kanda 34-36. haftalarda artar, fakat insanlarda, hayvanlarda gösterildiği gibi doğumun

başlamasında rolü olduğu net değildir. Ancak fetal kortizol, plasentadan” kortikotropin salgılatıcı hormon” (CRH) salgısını arttırmaktadır. Bu hormon, hipofizer CRH'dan farklı olarak glukokortikoidlerle uyarılır ve plasental kaynaklı PGE2 ve PGF2 α salınımına neden olur (90-92). ‘Plasental saat ‘ zamanı geldiğinde uterin sessizliği bozar ve doğum kaskadını çeşitli yollarla aktive eder (93).

Preterm eylem için yapılan bazı çalışmalarda servikal uzunluktan daha etkili bir yöntem olarak tespit edilen fetal adrenal gland volüm artışının olması normal doğumda da bu mekanizmanın aktive olabileceğini düşündürmektedir (6).

4. MATERYAL VE METOD

4.1. Yöntem

Bu çalışmanın primer amacı 37+0 ile 41+6 gebelik haftası arasındaki primigravid gebeliklerde endikasyonlarına bağlı olarak verilen oksitosin indüksiyonunun başarısını belirlemede fetal adrenal gland volüm ölçümünün klinik öngörü değeri olup olmadığını göstermektir.

Sekonder olarak bishop uygulaması ile olan spesifite ve sensitivitesini kıyaslamayı, fetal boy, cinsiyet ve tahmini fetal ağırlık ile fetal adrenal bez boyutunun değişimini ve indüksiyona cevabındaki anlamlı değişimi sağlayıp sağlamadığını bulmayı amaçladık.

Araştırmamız Ankara Şehir Hastanesi Akademik kurulundan sayı no 72300690-799 ve Etik kurulundan E1-20-1198 Sayı No ile onay almıştır (Ek.1 ve Ek.2).

Akademik ve etik kurul onayının ardından 1/8/2020 ve 1/1/2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Travay Servisine doğum amaçlı interne edilen miad, maternal ve fetal düşük riskli primigravid gönüllü gebeler, indüksiyon öncesinde ultrasonografik kontrole alınacak şekilde bilgilendirilerek çalışmalara dahil edilmiştir. Gebelere işlem öncesinde bir kereye mahsus olmak üzere bilgilendirme formu ve aydınlatılmış onam dökümanları verilerek onayları alınmış ve ayrıntılı olarak yapılacak işlemler anlatılmış ve imza alınmıştır. Bu işlem hasta konforunu ayrıca maternal ve fetal sağlığı bozmayacak şekilde düzenlenmiştir. Doğum sonrasında (normal doğum ve sezaryen) hasta takibi yapılmamıştır.

Çalışma prospektif kohort özellikte olup indüksiyonu veren hekim grubuna fetal ultrasonografik ölçüm yapıldığı bilgisi verilmemiştir. Tek taraflı kör çalışmadır.

Gebeler indüksiyon başarı durumlarına göre sınıflandırılarak (Başarılı ve Başarısız) karşılaştırma yapılmıştır.

Araştırmamız transabdominal olarak ultrason cihazı (VOLUSON S.10, 4-8 Hz abdominal prob) ile yapıldı. Tek araştırmacı tarafından, 2D olarak ölçümler bilateral alındı. Fetal omurganın saat 10 veya 2 hizasında tanımlanmasını sağlamak için öncelikle kesit görselleştirildi. Dokular arasındaki netliği sağlamak adına kontrast açısından harmonik tetkik kullanıldı. Penetrasyon açısı ve derinliği değerlendirilmiş, 55 ve 80 derecelik açılar ile kesitler alındı. Ayrıca metodolojik olarak; birçok çalışmada VOCAL, 3D ve 2D ölçüm karşılaştırılmış olup 2D ölçümler formülize edilerek volum tespiti yapıldı. Bu çalışmamızda bu hesaplama baz alınarak hesaplamalar yapılmıştır.

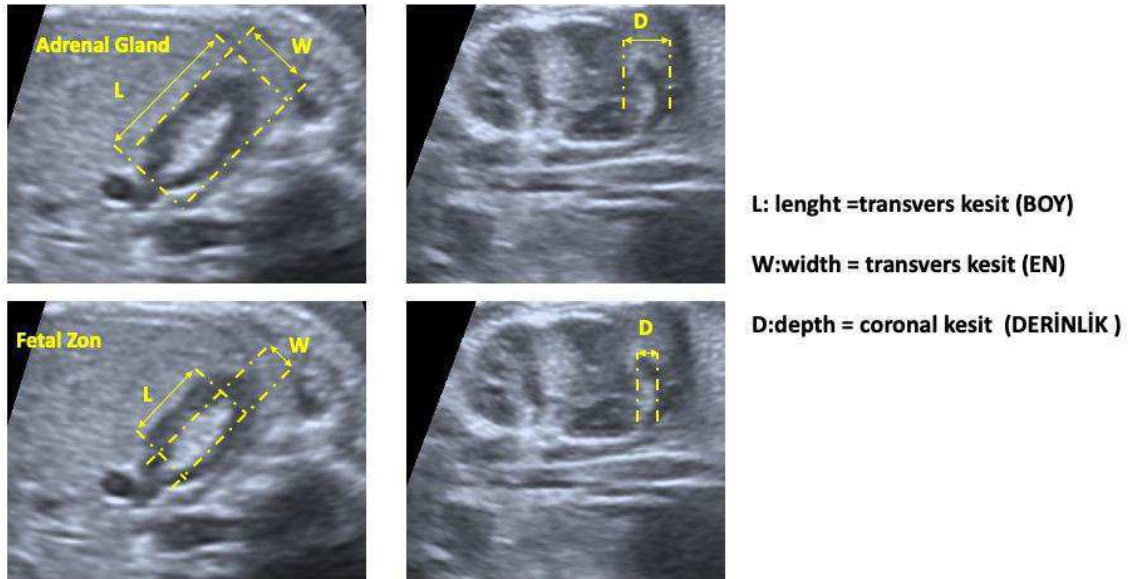
Total adrenal gland ve fetal zon volumu için elipsoid formül kullanıldı.

$$FAG=L \times W \times D \times 0,523$$

Sagittal, transvers ve coronal düzlemlerden en, boy, derinlik ölçümleri alınmıştır (tablo 2 ve şekil 5).

Tablo 3. Ölçümlerin kesitleri

L: lenght =sagittal kesit veya transvers kesit (BOY)
W:width = transvers kesit veya coronal kesit (EN)
D:depth = sagittal kesit veya coronal kesit (DERİNLİK)



Şekil 5. Fetal adrenal gland ultrasonografik ölçümler

Düzeltilmiş alan hesaplamalarına ihtiyaç vardır. Çünkü gestasyonel yaşa göre ağırlık ve volüm değişmektedir. Bunun için iki boyutlu alınan formülize edilen değer tahmini fetal ağırlığa bölünerek mm^3 / kg biriminde corrected Fetal Adrenal Gland Volum değeri elde edilmiştir (94).

Çalışmamızda üç kesit olarak sağ ve sol total FAG (fetal adrenal gland) boyutları ile fetal zonun üç kesit boyutları alınmış olup total corrected fetal adrenal gland volumu için MAJOR, corrected fetal zon volumu için MINOR terimleri kullanılmıştır.

Amniyon sıvı ölçümü için dört kadran ayrıca değerlendirilmiş olup, fetal prezentasyon ve Doppler parametreleri değerlendirilmiştir. Tahmini fetal ağırlık için 2D transabdominal prob kullanılarak biparietal çap, abdominal çevre ve femur uzunluğu ölçülmüştür.

Vajinal tuşe ile servikal değerlendirme yapılmıştır.

İndüksiyon olarak hastane protokolü uygulanmıştır. Uygun şart ve koşullarda 500 cc Ringer laktat içerisinde 1 ampul sentetik oksitosin (5 ünite oksitosin, synpitan forte 5Ü IM/IV ampul Deva Holding, MEFAR ilaç sanayi) pump cihazı ile dakikada 0,5-1 MIU/dk gidecek şekilde ayarlanmıştır. Gebeler kontinue ve/veya aralıklı elektronik fetal monitör ile takip edilmiştir. Yakın hasta takibi yapıp partogram çizelgesi hesaplanmıştır.

4.2. Hasta Seçimi

İndüksiyon başarılı ve başarısız grup arasında fetal adrenal gland volümünde büyük etki büyüklüğünde yapılan power analizine göre %95 güven düzeyi ve %90 güç düzeyinde yapılan hesaplamada örneklem büyüklüğünün en az 89 hasta olması gerektiği bulunmuştur.

Çalışmanın gücünü belirlemede post-hoc power analizi yöntemi kullanılmış olup, İndüksiyon başarılı ve başarısız gruplar arasında cFAGV, mm^3/kg değerleri baz alınarak hesaplanan 1,546 birimlik etki büyüklüğü değeri, %5 yanılma payı ve

indüksiyon başarılı grupta 89, indüksiyon başarısız grupta 14 hasta ile çalışmanın gücü %99,9 olarak hesaplanmıştır.

150 primigravid, 37+0 ve 41+6 gebelik haftası aralığındaki, maternal ve fetal sağlık halinde, fetal anomalisi olmayan, amniyon sıvı bozukluğu tespit edilmemiş düşük riskli tek, canlı gebeliği bulunup indüksiyon endikasyonu bulunan gebelikler çalışmaya dahil edilmiştir. 150 gebeden; 15 tanesi bilateral fetal adrenal glandın ultrasonografi ile tespit edilememesi, 10 tanesi fetal distres nedenli sezaryene alınması, 3 tanesinde poş açılması sonrası mekonyum tespiti, 17 tanesi SPU (sefalopelvik uyumsuzluk, CPD) tanısı alması ve 2 gebe maternal istek nedeniyle ile sezaryen doğum olması nedeniyle çalışmadan hariç tutulmuştur. İndüksiyon başarısı yeterli doz ve sürede uterin kontraksiyonları oluşan ve servikal açıklığı yeterli olup normal vajinal doğum gerçekleşen hastalar olarak gruplanmıştır. İndüksiyon başarısızlığı ise klinik gözleme dayanmakla birlikte; yeterli uterin kontraksiyona rağmen servikal dilatasyon ve efasmanda 24 saatte değişiklik olmayan ve/veya latent faz süresi 15 saati geçen ve sonrasında sezaryene alınan hastalar olarak gruplandırılmıştır.

Toplamda 103 hasta çalışmaya net olarak dahil edilmiş ve 89 hasta indüksiyon başarılı, 14 hasta indüksiyon başarısız olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Deney grubuna dahil edilme kriterleri; 1/8/2020 – 1/1/ 2021 tarihleri arasında doğum amaçlı doğum salonuna yatışı yapılan primigravid hastalar
- Maternal ve fetal düşük risk
- Antenatal tarama testlerinde risk olmaması
- Maternal ek sistemik hastalığın olmaması
- Oligohidramnios veya polihidramniyos olmaması
- Mekonyum olmaması
- İntrauterin Gelişme Geriliği olmaması
- Canlı fetusun bulunması
- Tekiz gebeler araştırmaya dahil edilecektir

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Maternal kronik sistemik hastalığı olan
- Maternal otoimmün hastalığı olan
- Sefalopelvik uyumsuzluk bulunması
- İntrauterin ex fetus olması
- Mekonyumlu amniyon mayisi varlığı
- Oligohidramnios
- Polihidramnios
- Malprezentasyon
- Maternal kardiyak hastalık
- Maternal karaciğer hastalığı
- Maternal böbrek hastalığı
- Maternal romatizmal hastalık
- Enfeksiyon hastalığı
- Çoğul gebelik
- Fetal distres nedenli sezaryen doğuma alınan hastalar
- İlerlemeyen eylem nedenli sezaryene alınma durumu olan hastalar
- Maternal sezaryen isteği
- Sezaryen endikasyonu olan geçirilmiş maternal cerrahiler
- Çalışmaya katılmak istemediğini başlangıçta ve/veya çalışma süresince belirten hastalar

4.3. Verilerin Toplanması

Hasta bilgileri yaş, son adet tarihine göre (veya dating hesaplamaları ile) gebelik haftası hesaplama, gravida, parite, sağ fetal adrenal volüm ölçümü iç ve dış(toplam), sol fetal adrenal volüm iç ve dış(toplam), servikal açıklık 4 cm olana kadar geçen süre, servikal açıklık 6 cm olana kadar geçen süre, aktif fazın ne kadar sürdüğü, nihai doğum şekli, tahmini fetal ağırlık, bebeğin doğum kilosuna ve boyu, bebek cinsiyeti, yatış ve indüksiyon başlama endikasyonu ve bishop skorlaması sorgulanarak çalışmanın bilgi algoritması oluşturulmuştur. Ek ziyaret yapılmamıştır.

Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum Değerinin Hesaplanması:

Fetal Adrenal Gland Volume (FAGV) değerini hesaplamada aşağıda gösterilen elipsoid formül kullanılmıştır (Chandana S. Bhat, Sapna Vinit Amin, Prashanth Adiga, Deeksha Pandey. *Fetal Adrenal Gland Volume a Novel Predictor of Onset of Labor. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India (May–June 2019) 69(3):252–257*).

$$\text{Fetal Adrenal Gland Volum} = (0.523 \times \text{Uzunluk} \times \text{Genişlik} \times \text{Derinlik})$$

Daha sonra gestasyonel yaştan bağımsız bir faktör haline getirebilmek için hesaplanan FAGV değeri tahmini fetal ağırlığa (kg) bölünerek düzeltilmiş FAGV (cFAGV) değeri hesaplanmıştır.

$$\text{Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum} = \frac{\text{Fetal Adrenal Gland Volum}}{\text{Tahmini Fetal Ağırlık (kg)}}$$

Aşağıda gösterilen 4 farklı ölçümün her bir taraf adrenal bez için cFAGV değerleri hesaplanmıştır.

- cFAGV MJ Sağ
- cFAGV MN Sağ
- cFAGV MJ Sol
- cFAGV MN Sol

Daha sonra ortalama cFAGV MJ ve cFAGV MN değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{cFAGV MJ} = (\text{cFAGV MJ Sağ} + \text{cFAGV MJ Sol}) / 2$$

$$\text{cFAGV MN} = (\text{cFAGV MN Sağ} + \text{cFAGV MN Sol}) / 2$$

cFAGV, cFAGV MJ ve cFAGV MN ölçümlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk test ile incelenmiştir. Söz konusu değişkenler indüksiyon başarılı ve başarısız gruplar arasında normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar medyan (min – max) olarak gösterilerek, cFAGV MJ ve cFAGV MN değerlerinin indüksiyon başarısını öngörmede anlamlı bir biyobelirteç olup olmadığını saptamak için ROC analizi kullanılmıştır. cFAGV MJ ve cFAGV MN değerleri için cut-off noktaları belirlenerek

bu cut-off noktalarında sensitivite, spesifite, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve doğruluk oranları hesaplanmıştır. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.4. Araştırma Bütçesi

Çalışmamızda kullanılan yöntemler açısından ücret/hizmet kullanımı olmamıştır.

4.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma prospektif bir kohort çalışmasıdır. Niceliksel değerlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk test ile incelenmiştir. İndüksiyon başarılı ve başarısız gruplar arasında normal dağılım gösteren niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Gerekli olması durumunda niceliksel değerler arası ilişkileri incelemede Pearson ya da Spearman korelasyon analizlerinden uygun olanı kullanılmıştır.

İndüksiyon başarılı ve başarısız gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson, Yates ve Fisher ki-kare testlerinden uygun olanları kullanıldı.

İndüksiyon başarısını üzerine etkili faktörleri incelemek için lojistik regresyon analizi kullanılarak faktörler için odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır.

Fetal adrenal gland volumunun indüksiyon başarısını öngörmeye anlamlı bir biyobelirteç olup olmadığını saptamak için ROC analizi kullanılmış olup, Fetal adrenal gland volümü için cut-off noktası belirlenerek bu cut-off noktasında sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif kestirim değerleri ile doğruluk oranı hesaplanmıştır.

P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Aynı ölçüm aynı doktor tarafından bir kez yapıldığı için intraobserver değişim katsayısı yoktur. Bu durum çalışmanın limitasyonudur.

SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistiksel paket program kullanılmıştır.

5. BULGULAR

150 hastanın 47'sinin verileri çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada ele alınan 103 gebenin yaş ortalaması $24,5 \pm 4,0$ 'dır. Gebelik haftası 37 ile 41,6 arasında değişmekte olup ortalama $39,7 \pm 1,1$ olarak bulunmuştur. İndüksiyon süresi ortalama 481 ± 251 dk. olup 155 ile 1440 dk. arasında değişmektedir. Tahmini fetal ağırlık 3307 ± 362 gr olup doğum ağırlığı 3239 ± 386 gr olarak bulunmuştur. Fetal boy ortalaması $50,1 \pm 1,8$ cm'dir (Tablo 4).

Tablo 4. Gebelere ilişkin tanımlayıcı özellikler (N=103)

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Yaş, yıl	24,5	4,0	24	15	38
SAT, hf	39,7	1,1	39,9	37	41,6
İndüksiyon süresi, dk	480	251	420	155	1440
EFW, gr	3307	362	3250	2500	4175
BW, gr	3239	386	3200	2410	4100
Boy, cm	50,1	1,8	50	43	55

İndüksiyon başarı durumuna (başarılı – başarısız) göre fetal adrenal gland volüm değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir. İndüksiyon başarılı olan gebelerde MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm değerleri indüksiyon başarısız olan gebelerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

Tablo 5. İndüksiyon başarı durumuna göre Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum değerlerinin karşılaştırılması

	İndüksiyon		p
	Başarılı (n=89)	Başarısız (n=14)	
cFAGV MJ sağ, mm^3/kg	601,3 (20,2 – 1997,3)	187,7 (1,6-926,7)	<0.001
cFAGV MJ sol, mm^3/kg	575,3 (20,2 – 1609,2)	51,5 (1,6–1024,8)	<0.001
cFAGV MN sağ, mm^3/kg	63,3 (1,3 – 367,4)	2,7 (0–32,0)	<0.001
cFAGV MN sol, mm^3/kg	43,9 (2,0 – 331,9)	2,8 (0–113,0)	<0.001

Medyan (Min – Max)

İndüksiyon başarısını öngörmede MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ölçümlerine ilişkin tanısal doğruluk değerleri Tablo 6’de gösterildi. cFAGV MJ sağ için cut-off noktası olarak $>230,2 \text{ mm}^3/kg$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık (sensitivity) %92,2, özgüllük (specificity) %78,6 ve AUC değeri 0,872 olarak hesaplandı ($p<0.001$). Ayrıca pozitif kestirim değeri %96,5, negatif kestirim değeri %61,1 ve doğruluk oranı %90,3 olarak hesaplandı (Tablo 6).

cFAGV MJ sol için cut-off noktası olarak $>236,7 \text{ mm}^3/kg$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %94,4, özgüllük %85,7 ve AUC değeri 0,891 olarak hesaplandı ($p<0.001$). Ayrıca pozitif kestirim değeri %97,7, negatif kestirim değeri %70,6 ve doğruluk oranı %93,2 olarak hesaplandı (Tablo 6).

cFAGV MN sağ için ise cut-off noktası $>12,6 \text{ mm}^3/kg$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %93,3, özgüllük %85,7 ve AUC değeri 0,952 ($p<0.001$) olarak hesaplandı. Ayrıca pozitif kestirim değeri %97,6, negatif kestirim değeri %66,7 ve doğruluk oranı %92,2 olarak hesaplandı (Tablo 6).

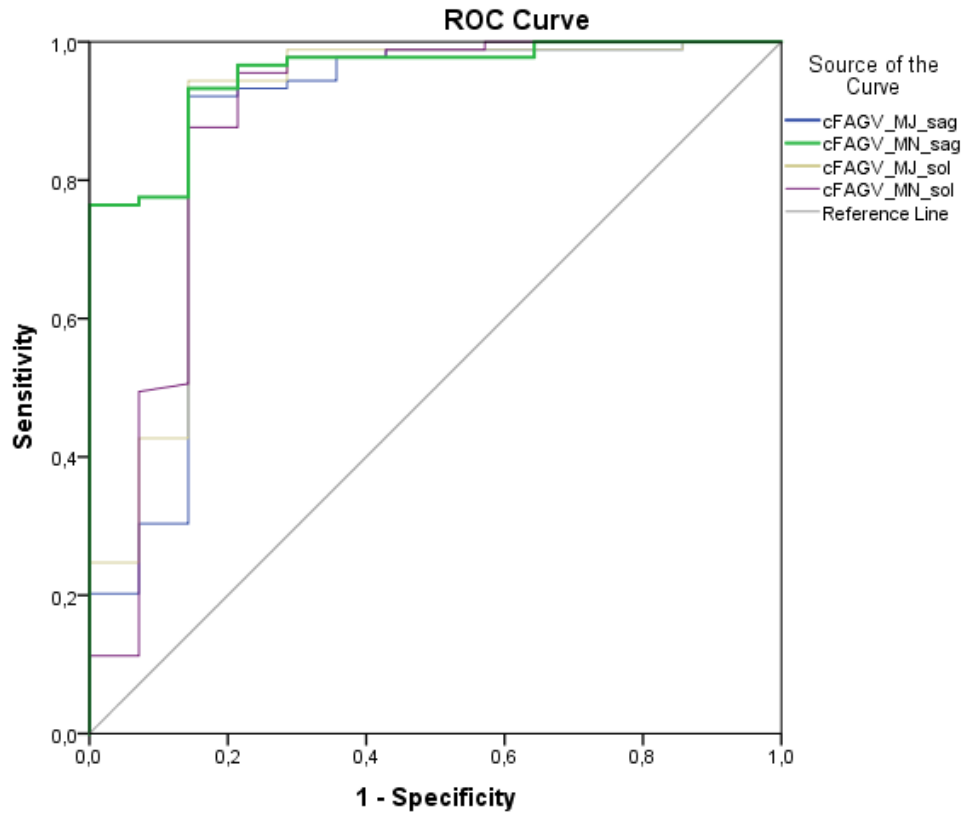
cFAGV MN sol için ise cut-off noktası $>7,8 \text{ mm}^3/kg$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %95,5, özgüllük %78,6 ve AUC değeri 0,884 ($p<0.001$) olarak hesaplandı. Ayrıca pozitif kestirim değeri %96,6, negatif kestirim değeri %73,3 ve doğruluk oranı %93,2 olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6. İndüksiyon başarısını öngörmekte Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum değerinin tanısal doğruluk değerleri

cFAGV	Cut-off	AUC	p	Duyarlılık (Sensitivity) (%)	Özgüllük (Specificity) (%)	PKD (%)	NKD (%)	Doğruluk (%)
MJ sağ	>230,2	0,872	<0,001	92,1	78,6	96,5	61,1	90,3
MJ sol	>236,7	0,891	<0,001	94,4	85,7	97,7	70,6	93,2
MN sağ	>12,6	0,952	<0,001	93,3	85,7	97,6	66,7	92,2
MN sol	>7,8	0,884	<0,001	95,5	78,6	96,6	73,3	93,2

AUC: Area Under the Curve, PKD: Pozitif Kestirim Değeri, NKD: Negatif Kestirim Değeri

İndüksiyon başarısını öngörmekte MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$; Şekil 6).



Şekil 6. İndüksiyon başarısını öngörmekte Düzeltilmiş Fetal Adrenal Gland Volum değerinin ROC eğrisi

Tablo 7. Endikasyonlara göre indüksiyon başarısı

	İndüksiyon	
	Başarılı	Başarısız
ANKSİETE	0 (%0)	1 (%100)
GÜNAŞIMI	34 (%81,0)	8 (%18,0)
MR	1 (%50)	1 (%50)
MSG	45 (91,8)	4 (%8,2)
MSG MR	9 (%100)	0 (%0)

n (%)

Maternal endikasyonlara göre indüksiyon başarı oranları Tablo 7’de gösterildi. Latent fazdan aktif faza geçiş süresi ile fetal adrenal gland volüm arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$; Tablo 8). (4 cm ve 6 cm ayrı ayrı değerlendirildi)

Tablo 8. Latent fazdan aktif faza geçiş süresi ile fetal adrenal gland volüm arasındaki ilişki

		cFAGV_MJ	cFAGV_MN
AKTİF-DOĞUM 4	r	0,008	-0,156
	p	0,934	0,116
AKTİF-DOĞUM 6	r	0,055	-0,137
	p	0,601	0,192

Spearman korelasyon analizi

Cinsiyete göre fetal adrenal gland volüm değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9’da gösterildi. Kız cinsiyette cFAGV_MJ ve cFAGV_MN değerleri yüksek olmasına karşın anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,057$, $p=0,050$).

Tablo 9. Cinsiyete göre fetal adrenal gland volüm değerlerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet		P*
	Erkek (n=51)	Kız (n=52)	
cFAGV_MJ, mm^3/kg	470,8 (6,5 – 1380,0)	609,3 (1,6 – 1691,7)	0.057
cFAGV_MN, mm^3/kg	49,4 (0,2 – 229,8)	62,1 (0 – 285,8)	0.050

Medyan (Min – Max)

* Mann Whitney U test

Doğum şekline göre cinsiyet dağılımı Tablo 10’da gösterildi. Sezaryen doğum yapanlarda cinsiyet anlamlı farklı bulunmadı ($p=0,367$).

Tablo 10. Doğum şekline göre cinsiyet dağılımı

		Cinsiyet		p
		Erkek	Kız	
Doğum şekli	C/S	9	5	0,367
	NSVY	42	47	

Fetal boy ile fetal adrenal gland volüm arasındaki ilişki Tablo 11’de gösterildi. Fetal boy ile fetal adrenal gland volüm arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Fetal boy ile fetal adrenal gland volüm arasındaki ilişki

		cFAGV_MJ	cFAGV_MN
Fetal Boy	r	-0,116	-0,039
	p	0,245	0,692

Spearman korelasyon analizi

Bishop skoru ile fetal adrenal gland volüm değerleri arasındaki ilişki Tablo 12’de gösterildi. Bishop skoru ile fetal adrenal gland volüm değerleri arasındaki pozitif korelasyonlar gözlenmekle birlikte bu korelasyonlar istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Bishop skoru ile fetal adrenal gland volüm değerleri arasındaki ilişki

		cFAGV MJ sağ	cFAGV MN sağ	cFAGV MJ sol	cFAGV MN sol	cFAGV MJ	cFAGV MN
Bishop Skoru	r	0,157	0,277	0,169	0,029	0,175	0,176
	p	0,113	0,005	0,087	0,769	0,077	0,075

Bishop skoruna göre (<6 vs ≥ 6) indüksiyon başarısının karşılaştırılması Tablo 13’de gösterildi. Bishop skoru ≥ 6 olanlarda indüksiyon başarısı (%90,2), Bishop skoru <6 olanlardaki indüksiyon başarısından (%82,7) yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ($p=0,410$).

Tablo 13. Bishop skoruna göre (<6 vs ≥ 6) indüksiyon başarısının karşılaştırılması

		İndüksiyon		P*
		Başarılı	Başarısız	
Bishop Skor	≥ 6 (n=51)	46 (%90,2)	5 (%9,8)	0,410
	<6 (n=52)	43 (%82,7)	9 (%17,3)	

* Yates ki-kare test

Tablo 14. Bishop skoruna göre (<6 vs ≥ 6) indüksiyon başarısının tanısal doğruluk değerleri

	Duyarlılık (Sensitivity) (%)	Özgüllük (Specificity) (%)	PKD (%)	NKD (%)	Doğruluk (%)
Bishop skoru	51,7	64,3	90,2	17,3	53,4

İndüksiyon başarı durumuna (başarılı – başarısız) göre w/W oranlarının karşılaştırılması Tablo 15’de gösterilmiştir. İndüksiyon başarılı olan gebelerle başarısız olan gebeler arasında w/W oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo 15. İndüksiyon başarı durumuna göre w/W oranlarının karşılaştırılması

	Genel (n=103)	İndüksiyon		p
		Başarılı (n=89)	Başarısız (n=14)	
w/W oranı, sağ	0,43 $\pm$ 0,13	0,43 $\pm$ 0,12	0,43 $\pm$ 0,17	0.904
w/W oranı, sol	0,41 $\pm$ 0,11	0,41 $\pm$ 0,11	0,42 $\pm$ 0,14	0.576

Ortalama $\pm$ Standart Sapma

6. TARTIŞMA

Çalışmamız toplam 103 primigravid gebenin incelenmesi ile yapılmıştır. Fetal adrenal glan volümleri alınarak doğum indüksiyon başarısı predikte edilmeye çalışıldı. Yapılan analizlerde hem sağ ve sol hem de iki bezin ortalama cFAGV MJ ve MN değerleri istatistiksel olarak bulunmuştur. Fetal adrenal ve fetal zon boyutları arttıkça indüksiyon başarısı da artmaktadır.

2007 yılında Ozhan Turan ve Ark. yaptığı çalışmada düşük riskli primigravid 37 haftanın altında preterm eylem açısından klinik semptomları olan 53, olmayan 73 olmak üzere semptomatik ve asemptomatik toplam 126 gebede fetal-hipotalamo-hipofizer adrenal aks aktivasyonunun plasental CRH ile kortizol aktivasyonunun etki mekanizması temel alınarak; 3D ultrasonografi ile fetal adrenal volüm ölçülmüş VOCAL uygulaması kullanılmış (Sanal Organ Bilgisayar Destekli Analiz) rotasyonel anatomik ölçümleri alınmış ve (kanıt II düzeyinde) düzeltilmiş adrenal bez hacmi ölçümü, erken doğum riski taşıyan kadınları belirleyebileceği ve noninvaziv olarak klinik olarak yönetimde önemli olacağı şeklinde raporlamışlardır. Klinik semptomu olan 23, klinik semptomu olmayan 23 gebede preterm doğum gerçekleşmiştir. PT için corrected fetal adrenal gland volüm cut off değeri (5 gün içerisinde doğum) 422 mm³/kg indeks değeri olarak alınmış , term doğuran grupta 301,6 mm³/kg olarak cut off değeri bulunmuştur. Bulunan değerlerin % 95 güven aralığı 0.91–0.99) sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri 92.0%, 99.0%, 93.5, ve 0.08 şeklindedir. Çalışma grup şeklinde yapılmış olup intraobserver %2,5 , interobserver % 3,5 değişim katsayısı (varyasyon) tespit edilmiştir (7). Bizim çalışmamızda farklı olarak term dönemde yapıldı ve her iki adrenal bez çalışılmış olup term olan gebelerde cFAGV cut-off değeri majör sınıfında 230,2 mm³/ kg ile indüksiyona cevap açısından %92 duyarlılık, %78,6 spesifite, 0,872 AUC , sırasıyla pozitif kestirim değeri ve negatif kestirim değeri olarak %96,5 ve 61,1 ve % 90,3 doğruluk oranı tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki grup düşük riskli maternal ve fetal gebeliklerden oluşturulmuştur.

2012’de Özhan Turan ve Ark. 2D ile 3D ultrasonografik fetal adrenal gland ölçümünün benzer sonuçları olup olmayacağını, elipsoid formülü birbirine dönüşümde kullanıp kullanamayacağını ölçmek adına yapıkları çalışmada; 93 preterm klinik

semptomu olan ve 73 kontrol grubu baz alarak 2D ve 3D USG ölçümler almışlar ve VOCAL uygulamasını kullanmışlardır. Sonuç olarak 3D ölçümünün 2D'den üstün olduğu gösterilmiştir. 2-D hesaplamalarda, cFAGV _ 433 mm³/kg cut-off olup; PTD (sensitivite: 75%, 95% CI ¼ 59 - *87; spesifite: 89%, 95% CI ¼ 82 - 94). 3-D cFAGV cut-off 420 mm³/kg 85% (95% CI ¼ 70 - 94) ve 95% (95% CI ¼ 90 - 98) olarak raporlanmış olup elipsoid formülü kullanarak fetal adrenal bezin 2-D hacim tahmini PTB tahmini için 3-D FAGV hesaplamalarının yerini alamaz şeklinde yorumlanmıştır (95). Fakat 3D ve VOCAL yazılımına her zaman ulaşılması mümkün görünmemektedir. Bu nedenle 2D ve elipsoid formül kullanımı hala güncelliğini ve geçerliliğini korumaktadır. Bizim çalışmamızda 2D ölçümler alınmıştır ve bilateral adrenal bez ölçümleri çalışılmıştır.

2016 yılında Lemos ve Ark. yaptığı prospektif bir çalışmada servikal uzunluk ile fetal adrenal gland volumu 2D ölçümler ile boyutsal karşılaştırılmış ve fetal adrenal bezin merkez bölgesi için biyometri, spontan PE'li gebelerde 7 gün içinde doğumu öngördüğü ve servikal uzunluk ölçümüne benzer bir tahmin doğruluğuna sahip olduğunu raporlamıştır (96).

2016 yılında Hoffman ve Ark. yaptığı bir çalışmada asemptomatik nullipar kadınlarda prospektif, çok merkezli, gözlemsel, iç içe geçmiş bir kohort çalışması yürütmüştür. 22^{0/7} ve 30^{6/7} gebelik haftaları arasında, sertifikalı ultrasonograflar fetal adrenal bezin "fetal bölgesinin" ve toplam boyutun genişliğini, uzunluğunu ve mümkün olduğunda derinliğini ölçmüşlerdi. Gebelik yaşına göre adrenal boyuttaki değişimi kontrol etmek için her ölçümün oranları (genişlik / Genişlik, uzunluk / Uzunluk ve derinlik / Derinlik) kullanılmış olup 22^{0/7} ve 30^{6/7} gebelik haftaları arasında ultrasonografi ile ölçülen fetal adrenal boyut, asemptomatik nullipar kadınlarda spontan erken doğumu belirleyici değil olarak sonuçlanmıştır. Kullanılan metod olarak 2D ultrasonografi ile 3 kesitten ölçüm alınmıştır (97). Bizim çalışmamızda total boyut ve iç zondaki ölçümler arasında oransal ve istatistiksel olarak fark bulunmamış olup corrected fetal adrenal volüm majör, minor, sağ ve sol değerleri indüksiyon başarılı grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. İçlerindeki grupta anlamlı yükseklik bulunmamakla birlikte sol minör (iç) fetal adrenal bez gland için cut off

değeri 7,8 mm³/kg ile duyarlılık % 95,5, özgüllük %78,6, AUC 0,884, pozitif kestirim değeri 96,6 , negatif kestirim değeri 73,3 , doğruluk oranı 93,2 olarak raporlanmıştır.

2016 yılında Deborah ve Ark yaptığı bir kohort çalışmasında 3D ultrasonografi ile fetal adrenal gland volumu ölçülmüş, diğer araştırmacılar tarafından çalışmalar arasında daha fazla tutarlılık sağlamak için kullanılabilecek 3 boyutlu sonografi kullanarak fetal adrenal hacmi değerlendirmek için bir metodoloji sunmakta olup ölçüm için öncü bir çalışma olmuştur (98). Bizim çalışmamızda elipsoid formül kullanılmıştır.

2016 yılında Sage ve Ark. yaptığı prospektif kohort çalışmasında preterm doğum yapanlarda fetal adrenal bezlerin anlamlı derecede daha küçük olduğu bulunmuş. Ölçümler 3 boyutlu olarak alınmıştır. Önceki literatür ve asemptomatik popülasyon gözönüne alındığında, veriler preterm eyleme giden çoklu yolları desteklemiştir (99). Bu mekanizma fizyolojik olarak aynı şekilde term doğum başlangıcı içinde söz konusudur. Bizim çalışmamızda da indüksiyon başarısını tek değere indirgemekten ziyade klinik bir algoritmalar bütünü içerisinde en değerli parametreleri hesaplamak amaçlanmıştır.

2019 yılında yapılan doğumun başlangıcında fetal adrenal bezin önemini gösteren 2D ultrasonografi ile ölçümleri yapılan çalışmada 28-34 haftalık doğum öncesi vizitinde 204 hasta incelenmiş, düzeltilmiş fetal adrenal bez hacmi (cFAGV) ve genişlik oranı ve derinlik oranı dahil fetal adrenal bölge parametrelerinin 2D ultrasonografik ölçümüne tabi tutulmuştur. 37 ile 39 hafta arasında cFAGV ve fetal adrenal bölge parametrelerinin yeniden değerlendirilmesi amaçlı ölçümler tekrarlandı. Preterm eylem özellikleri ile başvuran gebelerde , sonuçta erken doğum özellikleri geliştiği, önemli ölçüde yüksek cFAGV (404,70mm³ /kg) ile fetal adrenal bez genişliği oranı erken doğumu tahmin etmede en iyi etkinliğe (duyarlılık% 96,67, özgüllük% 86,2) sahip olarak raporlanmıştır (6). Bizim çalışmamızda sağ ve sol c FAG volüm değerleri sırasıyla 230,2 mm³/kg, 236,7 mm³/kg olarak bulunmuştur.

2019 yılında yapılan prospektif bir kohort çalışmasında; çalışmaya alınan 40 hastada 11'i (% 25,6) spontan eylemde hastaneye başvurmuş ve 29'una (% 67,4) eylem indüksiyonu yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, servikal muayene ve

oksitosin kullanımı dışında dahil edilenlerin tümü için benzer olarak ayarlanmıştır. Test öngörülebilirliğini değerlendirmek için çalışma eğrisi oluşturulmuştur. Eğri altındaki alan 0.674, $p = 0.93$ ile ölçülen değişkenler arasında fetal adrenal bezin genişliğinin oranının spontan eylemin en iyi prediktörü olduğu ve $w / W \geq 0.41$ % 91.0 duyarlılık, % 44.8 özgüllük, % 38.5 pozitif prediktif değer ve % 92.3 negatif prediktif değere sahip olarak sonuçlanmıştır. Spontan doğum eylemi grubu ile doğum eyleminin başlatılması arasında maternal ve neonatal morbiditeler farklı olmamakla birlikte; sonuç olarak ultrason ile ölçülen fetal w / W , spontan eylem için orta derecede prediktif olarak çalışma sonuçlanmıştır (81). Ancak çalışmamızda w/W oranları arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

2019 yılında Mohajeri ve Ark. yaptığı bir kohort çalışmasında intrauterin büyüme kısıtlılığı olan gebeler incelenmiş olup adrenal bez ölçümleri arasında anlamlı fark olup olmadığı sorgulanmıştır. Yöntem olarak çalışmamızla benzer şekilde fetal adrenal bezin ve fetal bölgenin transvers, sagittal ve koronal düzlemde iki boyutlu ultrasonografisi yapılmış ve adrenal bez hacmi (AGV) ve fetal bölge hacmi (FZV) hesaplanması yapılmış ve fetal ağırlık için formülize edilmiştir. Üçüncü trimester fetal adrenal bez sonografisi, IUGG olan fetüsleri tanımlamak için potansiyel olarak kolay, non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (100). İntrauterin stres durumu akut ve kronik olarak ayrıldığında uteroplental akut hipoksida ACTH seviyeleri ve buna bağlı yüksek androjen ve estrogen seviyeleri görülmektedir. Fakat kronik stres durumunda tam tersi yöndedir. Çalışmamızda dışlama kriteri olarak fetal distress grubunu dahil etme nedenimizi bu husus oluşturmuştur.

Hetkamp ve Ark. 2019 yılında yaptığı prospektif kesitsel bir çalışmada ‘Gestasyonel Diabet Mellitus’ saptanan 63 gebede fetal adrenal bez ölçümü 2D ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Anlamlı fetal zon genişlemesi tespit edilmiştir (101). Glukokortikoid mekanizmasının buradaki büyümeyi sekonder yapılandığı düşünülmüştür. Çalışmamızda da aynı fizyoloji temel alınmış olup fetal adrenal glandın aktivasyonunun boyutsal olarak artışı önemli bir nokta olarak ele alınmıştır.

2020 yılında Sennaiyan ve Ark. yaptığı prospektif kohort çalışmasında gebelik yaşına göre küçük fetusların erken tespitinde belirteç olarak fetal adrenal gland ölçümlerinin kullanılıp kullanılamayacağını anlamak için tasarlanmış olup 2D ultrasonografik ölçümler ile Fetal adrenal toplam bez hacmi (TGV), EFW için düzeltilmiş TGV (cTGV), fetal bölge hacmi (FZV), EFW için düzeltilmiş FZV (cFZV) ve FZV: TGV oranı karşılaştırılmış ve gebelik yaşı ve EFW ile ilişkilendirilmiştir. SGA fetüslerinin adrenal bezde ölçülebilir değişikliklere sahip olduğu kavramını araştırılmıştır. Fetal TGV, TGV ve FZV:TGV oranının, AGA ve SGA arasında farklılıklar gösterdiğini ve TGV'nin taramada GA (gestasyonel yaş) için hesaba katıldıktan sonra anlamlı kaldığını gösterilmiştir (94). Fetus ile beraber organ olarak fetal adrenal bezin büyümesi de söz konusu olduğundan bunun çalışmalarda bağımsız faktör olması açısından hesaplanan mm^3 değeri tahmini fetal ağırlığa bölünerek düzeltilmiş gland hacim hesaplaması iç ve dış olarak yapılmıştır.

2020 yılında yapılan Goletzke ve Ark. prospektif kohort çalışması ilk kez fetal adrenal bezle ilgili uzunlamasına büyüme verilerini sağlamakta ve fetal bölge genişlemesinin erken doğumla ilişkili olduğu ve risk tahmininde önemli rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (102). Bu durum kıyaslama imkânı sunmuştur. Eğer term gebede plasental saati aktive ediyorsa ve spontan ilerleyişte oksitosinin endojen veya ekzojen yeri varsa oksitosine myometriumun verdiği cevapta etkinliği olması düşünülmektedir.

Fetal adrenal bez boyutları arasında yapılan bir çalışmada 6 ila 17 hafta arasında elektif abortus olan normal insan fetüslerinden elde edilen 182 adrenal bezin ağırlıkları ölçülmüş olup gebelikleri 6 ile 12 hafta arasında olanlarda adrenal ağırlıkta çok az artış olduğu daha sonra adrenal ağırlık artış hızının arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Benzer gestasyonel yaştaki erkek ve kız fetal adrenal bezleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (103). Çalışmamızda da kız fetüslerde volüm değerleri yüksek olmakla beraber erkek ve kız fetüslerde anlamlı fark bulunamamıştır.

İlk olarak 1964 yılında Edward Bishop tarafından tanımlanan Bishop skoru (104) uzun zamandır indüksiyon başarısını öngörmek, indüksiyon öncesinde servikal değerlendirmeyi yapabilmek için kullanılmıştır.

2012 yılında yapılan bir meta-analizde Bishop skorlaması ve vajinal doğum arasındaki ilişki incelenmiş olup konuyla ilgili 59 çalışma temel alınmıştır. Bishop Skoru vajinal doğumu gerçekleştirmenin bir belirleyicisi gibi görünmekte ve indüksiyondan vajinal doğum zaman aralığı ile ilişkilidir şeklinde sonuçlanmıştır (105). Bu geleneksel anlayışa uygun bir yorumlama şeklidir. İndüksiyon başarısını belirlerken servikal olan ve olmayan birçok parametre değerlendirilmektedir. Bunların içerisinde daha yüksek öngörü değeri olanlar önemlidir.

Çalışmamızda Bishop skorlaması açısından duyarlılık %51,7, özgüllük %64,3, pozitif kestirim değeri %90,2, negatif kestirim değeri %17,3, doğruluk oranı %53,4 olarak bulunmuştur.

Aynı sonuçları karşılaştırmak açısından corrected fetal adrenal gland volüm ile olan değerlendirme; majör sağ için %92 duyarlılık , %78,6 özgüllük , % 96,5 pozitif kestirim değeri, % 61,1 negatif kestirim değeri , %90,3 doğruluk oranı , major sol için %94,4 duyarlılık , %85,7 özgüllük , pozitif kestirim değeri %97,7 , negatif kestirim değeri %70,6 , %93,2 doğruluk oranı, minör sağ ve sol adrenal bezlerin oranlarına bakıldığında sırasıyla duyarlılık, özgüllük , pozitif kestirim ve negatif kestirim değerleri ve doğruluk oranları (%93,3 -%95,5 ; %85,7-%78,6 ; %97,6-%96,6; %66,7-%73,3 ; %92,2 - %93,2) şeklinde sonuçlanmıştır.

Fetal adrenal gland volüm ölçümleri iç ve dış, sağ ve sol parametreleri ile kıyaslandığı zaman fetal adrenal glandın indüksiyon başarısını öngörme değeri Bishop skorlamasından daha değerli olduğu düşünülmüştür.

2013 yılında Kokman ve Ark. yaptığı çalışmada 13.757 düşük riskli gebe değerlendirilmiş olup sezaryen doğum tahmininde duyarlılık-özgüllük kombinasyonları, Bishop skorları 4, 5 ve 6 için sırasıyla % 47-%75, %61-%53 ve %78-%44 şeklinde sonuçlanmıştır. 9'un altındaki Bishop skoru için, duyarlılık-özgüllük kombinasyonu % 95-% 30 olarak bulunmuştur. Özel hesap programları da bu alanda kullanılmıştır. Sonuç olarak Bishop skoru, termde indüklenen doğum eyleminin sonucu için zayıf bir öngörücüdür ve doğum eylemini indükleyip indüklemeyeceğine karar vermek için kullanılmamalıdır şeklinde çalışma sonlandırılmıştır (106). Servikal değerlendirme indüksiyon başlama aşaması veya başarısının öngörüsünden ziyade

servikal değişimlerin izlenmesi indüksiyon başarısızlığı tanısını daha doğru ve hızlı koymak için anlamlı olabilir.



7. SONUÇLAR

103 gebenin 89'unda (%86,4) indüksiyon başarısı elde edilmiştir, indüksiyon başarısız olan 14 gebeye (%13,6) sezaryen (CS) uygulanmıştır.

İndüksiyon başarı durumuna (başarılı – başarısız) göre fetal adrenal gland volüm değerlerinin karşılaştırılmasında, indüksiyon başarılı olan gebelerde MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm değerleri indüksiyon başarısız olan gebelerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

İndüksiyon başarısını öngörmede MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ölçümlerine ilişkin tanısal doğruluk değerleri açısından cFAGV MJ sağ için cut-off noktası olarak $>230,2 \text{ mm}^3/\text{kg}$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık (sensitivity) %92,2, özgüllük (specificity) %78,6 ve AUC değeri 0,872 olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca pozitif kestirim değeri %96,5, negatif kestirim değeri %61,1 ve doğruluk oranı %90,3 olarak hesaplanmıştır.

cFAGV MJ sol için cut-off noktası olarak $>236,7 \text{ mm}^3/\text{kg}$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %94,4, özgüllük %85,7 ve AUC değeri 0,891 olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca pozitif kestirim değeri %97,7, negatif kestirim değeri %70,6 ve doğruluk oranı %93,2 olarak hesaplanmıştır.

cFAGV MN sağ için ise cut-off noktası $>12,6 \text{ mm}^3/\text{kg}$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %93,3, özgüllük %85,7 ve AUC değeri 0,952 ($p<0.001$) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca pozitif kestirim değeri %97,6, negatif kestirim değeri %66,7 ve doğruluk oranı %92,2 olarak hesaplanmıştır.

cFAGV MN sol için ise cut-off noktası $>7,8 \text{ mm}^3/\text{kg}$ belirlenmiş olup bu noktada duyarlılık %95,5, özgüllük %78,6 ve AUC değeri 0,884 ($p<0.001$) olarak hesaplanmıştır. Ayrıca pozitif kestirim değeri %96,6, negatif kestirim değeri %73,3 ve doğruluk oranı %93,2 olarak hesaplanmıştır.

İndüksiyon başarısını öngörmede MJ sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ile MN sağ ve sol fetal adrenal gland volüm ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Latent fazdan aktif faza geçiş süresi ile fetal adrenal gland volüm arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$) (4 cm ve 6 cm ayrı ayrı değerlendirilmiştir).

Cinsiyete göre fetal adrenal gland volüm değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiş, kız cinsiyette cFAGV_MJ, cFAGV_MN ve cFAGV değerleri yüksek olmasına karşın anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.057$, $p=0.050$, $p=0.067$).

Doğum şekline göre cinsiyet dağılımında sezaryen doğum yapanlarda cinsiyet anlamlı farklı bulunmamıştır ($p=0.367$). Fetal boy ile fetal adrenal gland volüm arasındaki ilişki fetal boy ile fetal adrenal gland volüm arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Bishop skoru ile fetal adrenal gland volüm değerleri arasındaki ilişki gösterilmiş, Bishop skoru ile fetal adrenal gland volüm değerleri arasındaki pozitif korelasyonlar gözlenmekle birlikte bu korelasyonlar istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Bishop skoruna göre (<6 vs ≥ 6) indüksiyon başarısının karşılaştırılması gösterildi. Bishop skoru ≥ 6 olanlarda indüksiyon başarısı (%90,2), Bishop skoru <6 olanlardaki indüksiyon başarısından (%82,7) yüksek olmasına karşın aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.410$).

İndüksiyon başarı durumuna (başarılı – başarısız) göre w/W oranlarının karşılaştırılması gösterilmiştir. İndüksiyon başarılı olan gebelerle başarısız olan gebeler arasında w/W oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

İndüksiyon başarısını öngörmek klinik açıdan önemlidir. Seçilecek yöntem için fetal adrenal gland ölçümü değerlendirilebilir. İndüksiyon için klinik algoritmalarda öngörü testi olarak ucuz, pratik bir yöntem olarak tek veya çift taraflı görüntüleme yapılabilir. Hastaların indüksiyon amacıyla travaya interne edildiğinde

rutin ultrasonografisine fetal adrenal gland volüm eklenip Bishop skorlaması kullanılmadan veya kombine edilerek karar verilebilir.

2D olarak alınan ölçümler 3D, 4D ve sanal uygulamalar ile daha net ve doğru görselleştirilebilir.

Fetal adrenal bezin öneminin anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



8. KAYNAKÇA

1. Lauzon L, Hodnett E. Antenatal education for self-diagnosis of the onset of active labour at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1998(2):Cd000935.
2. Hanley GE, Munro S, Greyson D, Gross MM, Hundley V, Spiby H, et al. Diagnosing onset of labor: a systematic review of definitions in the research literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:71.
3. Campbell EA, Linton EA, Wolfe CD, Scraggs PR, Jones MT, Lowry PJ. Plasma corticotropin-releasing hormone concentrations during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(5):1054-9.
4. Sasaki A, Shinkawa O, Margioris AN, Liotta AS, Sato S, Murakami O, et al. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human plasma during pregnancy, labor, and delivery. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(2):224-9.
5. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med*. 1995;1(5):460-3.
6. Bhat CS, Amin SV, Adiga P, Pandey D. Fetal Adrenal Gland Volume a Novel Predictor of Onset of Labor. *J Obstet Gynaecol India*. 2019;69(3):252-7.
7. Turan OM, Turan S, Funai EF, Buhimschi IA, Copel JA, Buhimschi CS. Fetal adrenal gland volume: a novel method to identify women at risk for impending preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):855-62.
8. Buhimschi CS, Turan OM, Funai EF, Azpurua H, Bahtiyar MO, Turan S, et al. Fetal adrenal gland volume and cortisol/dehydroepiandrosterone sulfate ratio in inflammation-associated preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):715-22.
9. Nwosu U, Wallach EE, Boggs TR, Nemiroff RL, Bongiovanni AM. Possible role of the fetal adrenal glands in the etiology of postmaturity. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;121(3):366-70.
10. Nwosu UC, Wallach EE, Boggs TR, Bongiovanni AM. Possible adrenocortical insufficiency in postmature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122(8):969-74.

11. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2018. *Natl Vital Stat Rep.* 2019;68(13):1-47.
12. Alfrevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2009(4):Cd003246.
13. Alfrevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2016;20(65):1-584.
14. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med.* 2018;379(6):513-23.
15. Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):594-608.
16. Wing DA, Ortiz-Omphroy G, Paul RH. A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(3):612-8.
17. Porreco RP, Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Meyers JA. The changing specter of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):269.e1-4.
18. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet.* 2006;368(9545):1444-8.
19. Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):573-84.
20. Levine LD, Downes KL, Parry S, Elovitz MA, Sammel MD, Srinivas SK. A validated calculator to estimate risk of cesarean after an induction of labor with an unfavorable cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):254.e1-e7.
21. Verhoeven CJ, Opmeer BC, Oei SG, Latour V, van der Post JA, Mol BW. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(5):500-8.

22. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet Gynecol.* 2009;114(1):192-202.
23. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Defining failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):122.e1-.e8.
24. Myers DA, Nathanielsz PW. Biologic basis of term and preterm labor. *Clin Perinatol.* 1993;20(1):9-28.
25. Vannuccini S, Bocchi C, Severi FM, Challis JR, Petraglia F. Endocrinology of human parturition. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):105-13.
26. Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA, Kendall JZ, Knox BS. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res.* 1973;29:111-59.
27. Liggins GC. Initiation of labour. *Biol Neonate.* 1989;55(6):366-75.
28. Cinque B, Navarretta V, Benedetto MT, Maniccia E, Dell'Acqua S. Labor in humans: 1. Progesterone, 20 alpha-dihydro-progesterone, estrone and 17 beta-estradiol in near placental and most distant human amnion and chorion laeve in various stages of labor at term. *J Endocrinol Invest.* 1986;9(6):487-90.
29. Smith R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007;356(3):271-83.
30. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999;341(9):660-6.
31. Romero R, Munoz H, Gomez R, Parra M, Polanco M, Valverde V, et al. Increase in prostaglandin bioavailability precedes the onset of human parturition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;54(3):187-91.
32. Peyron R, Aubény E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med.* 1993;328(21):1509-13.
33. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115(6):759-65.

34. Zakar T, Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? *N Engl J Med.* 2011;364(10):972-3.
35. Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am J Physiol.* 1980;238(3):C81-9.
36. Novy MJ, Walsh SW. Dexamethasone and estradiol treatment in pregnant rhesus macaques: effects on gestational length, maternal plasma hormones, and fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(8):920-31.
37. Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY. Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 2):873-83.
38. Fuchs AR, Fuchs F. Endocrinology of human parturition: a review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(10):948-67.
39. Pitera AE, Smith GC, Wentworth RA, Nathanielsz PW. Parathyroid hormone-related peptide (1 to 34) inhibits in vitro oxytocin-stimulated activity of pregnant baboon myometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(2):492-6.
40. Ambrus G, Rao CV. Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junctions by human chorionic gonadotropin. *Endocrinology.* 1994;135(6):2772-9.
41. MacLennan AH, Nicolson R, Green RC. Serum relaxin in pregnancy. *Lancet.* 1986;2(8501):241-3.
42. Romero R, Avila C, Brekus CA, Morotti R. The role of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;622:355-75.
43. Osmer RG, Bläser J, Kuhn W, Tschesche H. Interleukin-8 synthesis and the onset of labor. *Obstet Gynecol.* 1995;86(2):223-9.
44. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):386-97.
45. Ehrenthal DB, Hoffman MK, Jiang X, Ostrum G. Neonatal outcomes after implementation of guidelines limiting elective delivery before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2011;118(5):1047-55.

46. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2014;186(9):665-73.
47. Chen HY, Grobman WA, Blackwell SC, Chauhan SP. Neonatal and Maternal Adverse Outcomes Among Low-Risk Parous Women at 39-41 Weeks of Gestation. *Obstet Gynecol*. 2019;134(2):288-94.
48. Grobman WA, Caughey AB. Elective induction of labor at 39 weeks compared with expectant management: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(4):304-10.
49. Rydén G, Sjöholm I. The metabolism of oxytocin in pregnant and non-pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1971;9:Suppl 9:37.
50. Grotegut CA, Ngan E, Garrett ME, Miranda ML, Ashley-Koch AE, Swamy GK. The association of single-nucleotide polymorphisms in the oxytocin receptor and G protein-coupled receptor kinase 6 (GRK6) genes with oxytocin dosing requirements and labor outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):367.e1-.e9.
51. Batinelli L, Serafini A, Nante N, Petraglia F, Severi FM, Messina G. Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38(3):352-8.
52. Bishop EH. PELVIC SCORING FOR ELECTIVE INDUCTION. *Obstet Gynecol*. 1964;24:266-8.
53. Vroenenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, van den Akker ES, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol*. 2005;105(4):690-7.
54. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):Cd003101.
55. Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM. Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):805-11.
56. Gibson KS, Waters TP. Measures of success: Prediction of successful labor induction. *Semin Perinatol*. 2015;39(6):475-82.

57. Bakker JJ, van der Goes BY, Pel M, Mol BW, van der Post JA. Morning versus evening induction of labour for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):Cd007707.
58. Rossi RM, Requarth E, Warshak CR, Dufendach KR, Hall ES, DeFranco EA. Risk Calculator to Predict Cesarean Delivery Among Women Undergoing Induction of Labor. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):559-68.
59. Kawakita T, Reddy UM, Huang JC, Auguste TC, Bauer D, Overcash RT. Externally Validated Prediction Model of Vaginal Delivery After Preterm Induction With Unfavorable Cervix. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):716-24.
60. Levine LD, Bogner HR, Hirshberg A, Elovitz MA, Sammel MD, Srinivas SK. Term induction of labor and subsequent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(4):354.e1-.e8.
61. Kjaer BN, Krøigaard M, Garvey LH. Oxytocin use during Caesarean sections in Denmark - are we getting the dose right? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(1):18-25.
62. Oberg AS, D'Onofrio BM, Rickert ME, Hernandez-Diaz S, Ecker JL, Almqvist C, et al. Association of Labor Induction With Offspring Risk of Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):e160965.
63. Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(3):Cd003250.
64. Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol*. 2000;96(5 Pt 1):671-7.
65. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol*. 2012;120(5):1181-93.
66. Kawakita T, Reddy UM, Iqbal SN, Landy HJ, Huang CC, Hoffman M, et al. Duration of Oxytocin and Rupture of the Membranes Before Diagnosing a Failed Induction of Labor. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):373-80.

67. Keene MF. Observations on the Development of the Human Suprarenal Gland. *J Anat.* 1927;61(Pt 3):302-24.
68. Huang CC, Kang Y. The transient cortical zone in the adrenal gland: the mystery of the adrenal X-zone. *J Endocrinol.* 2019;241(1):R51-r63.
69. Melau C, Nielsen JE, Frederiksen H, Kilcoyne K, Perlman S, Lundvall L, et al. Characterization of Human Adrenal Steroidogenesis During Fetal Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1802-12.
70. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev.* 1997;18(3):378-403.
71. Hanley NA, Arlt W. The human fetal adrenal cortex and the window of sexual differentiation. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17(10):391-7.
72. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: a key component in the feto-placental unit. *Endocr Rev.* 2011;32(3):317-55.
73. Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest.* 2006;116(4):953-60.
74. Voutilainen R, Ilvesmäki V, Miettinen PJ. Low expression of 3 beta-hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase gene in human fetal adrenals in vivo; adrenocorticotropin and protein kinase C-dependent regulation in adrenocortical cultures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(4):761-7.
75. Mapes S, Tarantal AF, Parker CR, Moran FM, Bahr JM, Pyter L, et al. Adrenocortical cytochrome b5 expression during fetal development of the rhesus macaque. *Endocrinology.* 2002;143(4):1451-8.
76. Miller WL. Steroid hormone biosynthesis and actions in the materno-feto-placental unit. *Clin Perinatol.* 1998;25(4):799-817, v.
77. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1139-206.

78. Salvante KG, Milano K, Kliman HJ, Nepomnaschy PA. Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) expression very early during human pregnancy. *J Dev Orig Health Dis.* 2017;8(2):149-54.
79. Rubenstein SC, Benacerraf BR, Retik AB, Mandell J. Fetal suprarenal masses: sonographic appearance and differential diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(3):164-7.
80. Lewis E, Kurtz AB, Dubbins PA, Wapner RJ, Goldberg BB. Real-time ultrasonographic evaluation of normal fetal adrenal glands. *J Ultrasound Med.* 1982;1(7):265-70.
81. Gimovsky AC, Pham A, Shlossman P, Hoffman M. Fetal adrenal gland size and the ability to predict spontaneous term labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:341-6.
82. Szabó G, Szarka A, Rudas G, Rigó J, Jr. [Ultrasound diagnosis of fetal adrenal hemorrhage]. *Orv Hetil.* 2019;160(52):2073-8.
83. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(3):605-17.
84. Chang CH, Yu CH, Chang FM, Ko HC, Chen HY. Assessment of fetal adrenal gland volume using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28(11-12):1383-7.
85. Krzyzanowski A, Karwasik-Kajszczarek K, Dymanowska-Dyjak I, Kondracka A, Kwaśniewska A. [Ultrasound evaluation of fetal adrenal gland volume. The role of fetal adrenal glands in the pathogenesis of preterm labor]. *Ginekol Pol.* 2014;85(2):140-4.
86. Ibrahim MI, Sherif A, El-Kady M, Ellaithy M, Hussein A, Kamal M, et al. Can three-dimensional ultrasound measurement of fetal adrenal gland enlargement predict preterm birth? *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):569-78.
87. Huber A, Hudelist G, Czerwenka K, Husslein P, Kubista E, Singer CF. Gene expression profiling of cervical tissue during physiological cervical effacement. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):91-8.

88. Chibbar R, Hobkirk R, Mitchell BF. Sulfohydrolase activity for estrone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate in human fetal membranes and decidua around the time of parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(1):90-4.
89. Moore TR. Patterns of human uterine contractions: implications for clinical practice. *Semin Perinatol.* 1995;19(1):64-72.
90. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1994;6(1):7-18.
91. Zhu YP, Word RA, Johnston JM. The presence of platelet-activating factor binding sites in human myometrium and their role in uterine contraction. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(4):1222-7.
92. Mitchell BF, Rogers K, Wong S. The dynamics of prostaglandin metabolism in human fetal membranes and decidua around the time of parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(3):759-64.
93. Zhang J, Sundaram R, Sun W, Troendle J. Fetal growth and timing of parturition in humans. *Am J Epidemiol.* 2008;168(8):946-51.
94. Sennaiyan UN, Melov SJ, Arcus C, Kirby A, Alahakoon TI. Fetal adrenal gland: Total gland volume and fetal zone to total gland ratio as markers of small for gestational age. *J Clin Ultrasound.* 2020;48(7):377-87.
95. Turan OM, Turan S, Buhimschi IA, Funai EF, Campbell KH, Bahtiyar OM, et al. Comparative analysis of 2-D versus 3-D ultrasound estimation of the fetal adrenal gland volume and prediction of preterm birth. *Am J Perinatol.* 2012;29(9):673-80.
96. Lemos AP, Feitosa FE, Araujo Júnior E, Feitosa HN, Pereira JG, Mota RM, et al. Delivery prediction in pregnant women with spontaneous preterm birth using fetal adrenal gland biometry. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3756-61.
97. Hoffman MK, Turan OM, Parker CB, Wapner RJ, Wing DA, Haas DM, et al. Ultrasound Measurement of the Fetal Adrenal Gland as a Predictor of Spontaneous Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):726-34.

98. Kim D, Epperson CN, Ewing G, Appleby D, Sammel MD, Wang E. Methodology for Using 3-Dimensional Sonography to Measure Fetal Adrenal Gland Volumes in Pregnant Women With and Without Early Life Stress. *J Ultrasound Med.* 2016;35(9):2029-37.
99. Hoffman Sage Y, Lee L, Thomas AM, Benson CB, Shipp TD. Fetal adrenal gland volume and preterm birth: a prospective third-trimester screening evaluation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(10):1552-5.
100. Farzad Mohajeri Z, Aalipour S, Sheikh M, Shafaat M, Hantoushzadeh S, Borna S, et al. Ultrasound measurement of fetal adrenal gland in fetuses with intrauterine growth restriction, an early predictive method for adverse outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(9):1485-91.
101. Hetkamp T, Hammer K, Möllers M, Köster HA, Falkenberg MK, Kerschke L, et al. Fetal adrenal gland size in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med.* 2019;47(9):941-6.
102. Goletzke J, Pagenkemper M, Wiessner C, Rüber F, Arck P, Hecher K, et al. Longitudinal adrenal gland measurements and growth trajectories as risk markers for late preterm delivery. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):570.
103. Carr BR, Casey ML. Growth of the adrenal gland of the normal human fetus during early gestation. *Early Hum Dev.* 1982;6(2):121-4.
104. Wormer KC, Bauer A, Williford AE. Bishop Score. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
105. Teixeira C, Lunet N, Rodrigues T, Barros H. The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(3):739-53.
106. Kolkman DG, Verhoeven CJ, Brinkhorst SJ, van der Post JA, Pajkrt E, Opmeer BC, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2013;30(8):625-30.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



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

Sayı : E.Kurul –E1-20-1198

1198-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde yapılması planlanan “Doğum İndüksiyonu Başarısında Fetal Adrenal Gland Volumu Ölçümünün Önemi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

14/10/2020

Prof. Dr. Hürrem Boğdur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doğum İndüksiyonu Başarısında Fetal Adrenal Gland Volumu Ölçümünün Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	

BİLGİ BAŞVUKURULETİK ERİ RU	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Cemal Reşat Atalay		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
Diger ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Cemal Reşat Atalay
İmza: _____

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doğum İndüksiyonu Başarısında Fetal Adrenal Gland Volumu Ölçümünün Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/1198/2020		Tarih: 14.10.2020	
	Yukarıda bilgileri verilen Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden Doç. Dr. Cemal Reşat Atalay sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Belma Gözde Girgin'in tezi olan "Doğum İndüksiyonu Başarısında Fetal Adrenal Gland Volumu Ölçümünün Önemi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Sovadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Doğum İndüksiyonu Başarısında Fetal Adrenal Gland Volumu Ölçümünün Önemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ertekin Utku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

T.C. ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

Etik Kurulu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi Dr. Belma Gözde Girgin tarafından yürütülen “Doğum İndüksiyonu Başarısında Fetal Adrenal Gland Volumu Ölçümünün Önemi” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmanın amacı doğumunuza yardımcı olması açısından verilen suni sancının başarı sağlamasında bebeğinizin böbreküstü bezinin boyutlarının (şeklinin, hacminin) bir önemi olup olmadığı belirlenecektir. Bu araştırmanın sonucunda eğer bir önemi varsa ona göre biz araştırmacılara ve hastalarımıza sancının (indüksiyonun) tutması (başarılı olması) bakımından prediktif gösterge olacaktır. Araştırmada sizden tahminen 15 dakika ayırmanız istenmektedir..Sunı sancı verilmesi planlandıktan ilaç verilmeye başlamadan hemen önce personel refakatinde ultrason odasına alınacaksınız. Bu siz ve bebeğiniz için herhangi bir olumsuzluk oluşturmaz. Bu aşamada doktor tarafından bebeğinize rutin kontrollerdeki gibi karnınızdan bakılacak, yine ultrason ile ölçümler alınacaktır.Rahatsız olmanız veya vazgeçmeniz halinde çalışmaya hemen son verilecektir.Ne size ne de bebeğinize girişimsel (iğne, aparat vs) yapılamayacaktır.Bu işlemin normal ultrasonografik değerlendirmeden hiçbir farkı olmayıp, bebek için sorun teşkil etmemektedir. Eğer sizin ilk gebeliğiniz ise 37 ve 42 hafta arasındaysanız, tek canlı sağlıklı bir gebeliğiniz varsa, herhangi bir rahatsızlığınız yoksa (şeker, guatr, bağ dokusu rahatsızlığı, organ yetmezliği gibi) araştırmaya katılabilirsiniz.Bebeğinizin suyunda herhangi bir problem görülürse, acil sezaryen ameliyatına alınmanız gerekirse, bebeğinizde bir genetik hastalık veya anormali mevcutsa, çoğul gebeliğiniz varsa veya bebeğinizin kalp atımı durmuşsa çalışmaya dahil edilmeyeceksiniz.. Araştırmaya sizin dışınızda kimse katılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle verecek şekilde cevaplamanızdır. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz **gizli tutulacaktır**; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir. İletişim bilgileriniz ise sadece izninizle bağlı olarak ve farklı araştırmacıların sizinle iletişime geçebilmesi için “ortak katılımcı havuzuna” aktarılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya) numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

Gönüllülük esas olup ücret ödeme / alma vs olmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının 2:

Adı-Soyadı:.....

İmzası: İletişim Bilgileri: e-posta:..... Telefon:.....

İletişim bilgilerimin diğer araştırmacıların benimle iletişime geçebilmesi için “ortak araştırma havuzuna” aktarılmasını;

☐ kabul ediyorum ☐ kabul etmiyorum (lütfen uygun seçeneği işaretleyiniz)

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Veli veya Vasisinin

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Şahidin:³

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

¹Bu cümle yalnızca bir örnek olup bu cümlede araştırmanın amacının ve gerekiyorsa nasıl yapılacağı (örneğin psikometrik test mi, öyle ise kaç soru sorulacağı veya kaç ölçekten oluştuğu; ses kaydı, görüntü alımı, gözlem gibi işlemleri mi içerdiği ve ne kadar süreceği gibi) 3 cümleyi geçmeyecek şekilde kısaca anlatılması beklenilmektedir.

²İmza bölümünde ideal olan katılımcının kendisinin imzasının alınmasıdır. Bu durumda onam formunu katılımcı ve araştırmacı imzalar. Katılımcının araştırmaya bireysel olarak katılmayı kabul edip onam formunu imzalamayı istemediği durumlarda şahide ihtiyaç doğar ve bu durumda araştırmacı ve katılımcı yerine şahidin imzalarının olması yeterlidir.

Verilerin yüz yüze iletişim içermeyen; a) İnternet ortamında toplanması durumunda katılımcıların uygulama materyallerine erişebilmesi için, online sistemde sunulan bilgilendirilmiş onam formunu okuyup araştırmaya katılmayı onayladıklarına dair ilgili kutucuğu işaretlemeleri gerekmektedir. Bu işaretleme katılımcıların onam imzaları yerine geçer. Katılımcılar onam formunun sonundaki "araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair" ilgili kutucuğu işaretlemedikleri takdirde onay vermemiş sayılırlar ve bu durumda araştırmaya devam edilmez. b) Telefonla uygulamalarda ise araştırmacı araştırma sorularına geçmeden önce Bilgilendirilmiş Onam Formundaki bilgileri katılımcıya sesli olarak okur. Bu durumda katılımcının sözlü onayı imza yerine geçer. Telefonda bu sözlü onay alınmadığı takdirde uygulamaya geçilmez. Hem İnternet, hem telefon hem de benzeri yüz yüze iletişimin olmadığı ortamlarda yapılan uygulamalarda katılımcı onay vermediği takdirde bir şahidin onayına başvurulmaksızın uygulamaya devam edilmez.

Eğer veriler okullarda, kurumlarda vb. ortamlarda aynı anda birden fazla kişiden grup uygulaması şeklinde toplanacaksa, yine tercihen tüm katılımcıların onam formlarını bireysel olarak imzalamaları istenir. Ancak katılımcı sayısının fazlalığı ve bununla birlikte zamanın kısıtlılığı gibi durumlar söz konusu olduğunda araştırmacı tüm gruba onam formundaki bilgileri tek seferde sözlü olarak okumayı ve bir imza listesi dolaştırarak katılımcıların araştırmaya katılmayı kabul ettiklerine dair bu listeye imza atmalarını tercih edebilir. Grup çalışmasında da tercih edilen katılımcının kendisinin imzasıdır, ancak araştırmacının etik kurula tanımlaması gereken ender durumlarda ise şahit, grup adına da imza atabilir. Fakat grup ortamında herkes çalışmaya katılmayı kabul etmeyebilir. Bu durumda sadece araştırmaya katılmayı isteyenlerin çalışmaya alınması ve bu kişiler adına toplu imza alınması gerekmektedir. (Çalışmanızda şahidin imzasını grup adına kullanmak istiyorsanız etik kurula koşullarını açıklamanız gerekmektedir).

³Şahit Kriterleri: Çalışmanın bir üyesi olmayan, araştırmacı tarafından belirlenen ve araştırmanın bulguları üzerinde herhangi bir olumlu/olumsuz etki yaratma olasılığı bulunmayan tarafsız yetişkinlerdir. Katılımcı araştırmaya katılmayı kabul edip onam formunu imzalamayı istemediği durumlarda araştırmacı onam formundaki bilgileri katılımcıya sözlü olarak okur. Katılımcı onayladığını sözlü olarak beyan ederse şahit de bu sözlü onam sürecine yazılı onam formunu imzalamak sureti ile şahitlik ettiğini beyan etmiş olur.

NOT: Araştırmacıdan, onam formunun inza kısmında bulunan ikili seçenekten çalışmasına uygun olan alternatif yazması ve formda yer alan boşlukları çalışmasına uyarlamak yoluyla onam formuna son halini vermesi ve bu şekilde formu göndermesi beklenilmektedir.

EK-3: Akademik Kurul Onayı



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi Başhekimliği

Karar no : 2020/06
Sayı : 72300690-799
Konu : Dr.Belma Gözde GİRGİN'nin Proje
Çalışması Hk.

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

Kliniğimiz doktorlarından Dr.Belma Gözde GİRGİN'nin " Doğum indüksiyonu başarısında fetal adrenal gland volum ölçümünün önemi " konulu proje çalışmasının, (06/08/2020 tarihli klinik akademik kurulumuzda görüşülmüş ve uygunluk almış olup) kliniğimizde yapılması uygun görülmüştür.
Gereğinin yapılmasını arz ederim.

DOÇ.DR. CEMAL REŞAT ATALAY
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim Sorumlusu

EK: Proje Başvuru Formu

Üniversiteler Mahallesi Bilkent Cad.No:1 Çankaya/ANKARA

e-Posta: seher.atalay@saglik.gov.tr

Bilgi için: Seher ATALAY
TIBBİ SEKRETER
Telefon No: (0 312) 552 60
00

EK-4: Tez Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/09/2020-E.32884



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı
Koordinasyon Birimi



Sayı : 86241737-100
Konu : Dr. Belma Gözde GİRĞİN' in Tez
Konusu Hk.

ANKARA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 21/09/2020 tarihli Dr. Belma Gözde GİRĞİN' in Tez Konusu Hk. konulu ve 32401
sayılı yazı,

Hastaneniz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği uzmanlık öğrencisi Dr.Belma Gözde
GİRĞİN'in tez konusu onay formu ilgi yazınız ile alınmış olup, söz konusu tez çalışması
Dekanlığımızca uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etilik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Elektronik Ağ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Dilek KILIÇ
Unvanı: Memur

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-5: Özgeçmiş**A. KİŞİSEL BİLGİLER**

Bu bölümde belirtilen tüm iletişim bilgilerinin güncel ve ulaşılabilir olması gerekmektedir.

Adı Soyadı	BELMA GÖZDE GİRGİN
Akademik unvan/pozisyon	ASİSTAN DOKTOR
Görev yeri	ANKARA ŞEHİR HASTANESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Bu bölümde mezun olunan üniversite ve sonrasındaki eğitim bilgilerinizi yazınız.

Derece bölümü Uzmanlık, Doktora, Yüksek Lisans vb. şekilde belirtilmelidir.

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2009-2015	Tıp	Karadeniz Teknik Üniversitesi	Yüksek Lisans

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığınız kurum/kuruluşları tarih sırasına göre yazınız.

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2015-2016	Giresun Çamoluk Devlet Hastanesi	Pratisyen Hekim
2017-2019	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Asistan Hekim
2019-2020	Ankara Şehir Hastanesi	Asistan Hekim