



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
VDJ-YL-2014-0003

**GEBE TAVŞANLARDA DENEYSEL KETOZİS
OLGULARINDA FETAL UMBİLİKAL ARTER DOPPLER
UYGULAMALARININ DİAGNOSTİK ETKİNLİĞİNİN
İNCELENMESİ**

Şaziye URAL

DANIŞMAN
Doç. Dr. Güneş ERDOĞAN

AYDIN-2014

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOĞUM VE JİNEKOLOJİ ANABİLİM DALI
VDJ-YL-2014-0003**

**GEBE TAVŞANLARDA DENEYSEL KETOZİS
OLGULARINDA FETAL UMBİLİKAL ARTER DOPPLER
UYGULAMALARININ DİAGNOSTİK ETKİNLİĞİNİN
İNCELENMESİ**

Şaziye URAL

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Güneş ERDOĞAN**

AYDIN-2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Veteriner Hekim Şaziye URAL tarafından hazırlanan “Gebe Tavşanlarda Deneysel Ketozis Olgularında Fetal Umbilikal Arter Doppler Uygulamalarının Diagnostik Etkinliğinin İncelenmesi” başlıklı tez, 04.12.2014 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir

Ünvanı, Adı ve Soyadı :

Üniversitesi :

İmzası:

Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN

ADÜ Veteriner Fakültesi

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN

ADÜ Veteriner Fakültesi

Doç. Dr. Güneş ERDOĞAN

ADÜ Veteriner Fakültesi

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun sayılı kararıylatarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Gebelik toksemisi başlıca koyunlarda olmak üzere tüm ruminantlarda görülebilen anne ve yavru kayıplarına neden olan önemli bir metabolik hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılan klinik ve laboratuvar bulguları akademisyen ve saha hekimleri tarafından etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak gelen vakalarda sadece maternal verilerin değerlendirilmesi, hastalığın yavrularda yarattığı patolojinin düzeyinin henüz belirlenememiş olması dikkat çekicidir. Gebelik toksemisi görülen hayvanlarda hastalığın tanı ve prognozuna ilişkin yeni belirteçlerin varlığının araştırılması bu çalışmanın ana fikrini oluşturmuştur. Non-invaziv bir yöntem olan ultrasonografi sayesinde ortaya konulabilecek bu belirteçlerin tespiti sayesinde gebelik toksemisi hakkında yeni bilgiler elde edilmesi açısından önemli olacaktır.

Sunulan tez çalışmasında deneysel yolla gebelik toksemisi oluşturulan tavşanlarda uygulanacak umblikal arter Doppler ultrasonografi muayene bulgularındaki olası değişimin belirlenmesi ve tanı değeri taşıyıp taşımadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ ii

İÇİNDEKİLER..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....v

RESİMLER DİZİNİ.....vi

TABLolar DİZİNİvii

ÇİZELGELER DİZİNİ viii

1. GİRİŞ 1

1.1. KETOZİS 1

1.1.1. Etiyoloji..... 2

1.1.2. Klinik ve Laboratuar Bulguları..... 5

1.1.3. Tanı..... 7

1.1.4. Tedavi ve Korunma 8

1.1.5. Laboratuar Hayvanlarında Deneysel Ketozis İndüksiyonu 11

1.2. Doppler Ultrasonografi ve Genel Özellikleri..... 12

1.2.1. Doppler Teorisi 12

1.2.2. Doppler USG Frekans Spektrum Analizinde Kullanılan Temel Kavramlar 16

1.2.3. Doppler USG Yöntemleri 19

1.2.3.1. Sürekli Dalga Doppler USG (Continuous Wave = CW) 19

1.2.3.2. Değişken Dalgalı Doppler USG (Pulsed Wave = PW) 20

1.2.3.3. Renkli Doppler USG 21

1.2.3.4. Power Doppler USG 24

1.2.4. Obstetrik Doppler USG Uygulamaları 24

1.2.5. Obstetrik Doppler USG’de İncelenen Maternal ve Fötal Damarlar 26

1.2.6. Veteriner Obstetrik Doppler USG Kullanımı 27

1.2.7. Tavşanlarda Gebelik Sürecinde USG Kullanımı 29

2. GEREÇ VE YÖNTEM..... 31

2.1. Hayvan Materyali..... 31

2.2. Deneysel ketozis oluşturulması, kan ve idrar örneklerinin alınması..... 31

2.3. Uterin arter Doppler usg ölçümleri 33

2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler 34

3.	BULGULAR.....	35
4.	TARTIŞMA.....	45
5.	SONUÇ	49
ÖZET		50
SUMMARY		51
KAYNAKLAR.....		52
ÖZGEÇMİŞ.....		67
TEŞEKKÜR.....		68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AsCoA	: Asetil koenzimA
β -HBA	: Beta hidroksi bütirat
CW	: Continuous Wave / Sürekli Dalga Doppler USG
DSH	: Diastolik sonu hızı
EDV	: Son diastolik hız
FHR	: Fetal kalp hızı
Hb A1C	: Glikozillenmiş hemoglobin
IU	: İnternasyonal ünite
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
MCA	: Orta serebral arter
ME	: Metabolik enerji
NEFA	: Esterleşmeyen yağ asidi
PDUS	: Power doppler ultrasonografi
PGF2 α	: Prostaglandin F2 alfa
PI	: Pulsatilité indeksi
PRF	: Puls tekrarlama frekansı
PW	: Pulsed Wave / Değişken Dalgalı Doppler USG
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
RI	: Rezistans indeksi
S/D	: Sistolik/diyastolik oran
SPV	: Sistolik pik hızı
SYA	: Serbest yağ asitleri
TE	: Gönderilen ve geri dönen ses dalgası arasında belli bir süre kalması
UA	: Umblikal arter
USG	: Ultrasonografi

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.1. Ketozis oluşumunu etkileyen faktörler.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Resim 1.2. Vasküler ultrasonografide Doppler etkisinin şematik çizimi	13
Resim 1.3. Term gebelikte umbilikal damarların tipik akım hızı dalga formları	14
Resim 1.4. Doppler indeksleri	18
Resim 1.5. Umbilikal kordonun insersiyon noktasında renkli Doppler hızı görüntüsü	22
Resim 2.1. Kullanılan intraket ve tüp.	31
Resim 2.2. Kulaktan kan alınması	32
Resim 2.3. Glukoz için kullanılan ticari kit ve Sinnowa BS 3000P çift okumalı fotometre	32
Resim 2.4. β -HBA için kullanılan ticari kit ve Shimadzu 1601 spektrofotometre.....	33
Resim 2.5. İdrar örneğinin idrar stripi ile ketozis bakımından değerlendirilmesi.....	33
Resim 2.6. Ultrasonik ölçümlerde kullanılan Pie Medical My-Lab30 B-mod / Doppler ultrasonografi cihazı.....	34
Resim 3.1. Denemenin ilk günü (0. Gün) kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri.....	40
Resim 3.2. Denemenin ilk günü (0. Gün) ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri.....	40
Resim 3.3. Denemenin 1. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri.....	41
Resim 3.4. Denemenin 1. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri.....	41
Resim 3.5. Denemenin 2. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri.....	42
Resim 3.6. Denemenin 2. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri.....	42
Resim 3.7. Denemenin 3. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri.....	43
Resim 3.8. Denemenin 3. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri.....	43
Resim 3.9. Denemenin 4. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri.....	44
Resim 3.10. Denemenin 4. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Ketozis ve kontrol grubunun 5 günlük glikoz değerleri tablosu.....	35
Tablo 3.2. Ketozis ve kontrol grubunun 5 günlük β -HBA değerleri tablosu	36
Tablo 3.3. Ketozis ve kontrol grubunun umblikal arter pulsatilite (PI) değerleri tablosu ..	38
Tablo 3.4. Ketozis ve kontrol grubunun umblikal arter rezistans (RI) değerleri tablosu	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Ketozis ve kontrol grubunun 5 günlük glikoz değerleri	36
Çizelge 3.2. Ketozis ve kontrol grubunun 5 günlük β -HBA değerleri	37
Çizelge 3.3. Ketozis ve kontrol grubunun umblikal arter pulsatilite (PI) değerleri	38
Çizelge 3.4. Ketozis ve kontrol grubunun umblikal arter rezistans (RI) değerleri.....	39

1. GİRİŞ

1.1. Ketozis

Ketozis, karbonhidrat ve uçucu yağ asit metabolizmasının bozulması sonucu, karaciğerde yağ dejenerasyonu, karaciğer glikojen ve glukoz rezervlerinin tükenmesi, kanda glukoz düzeyinin düşmesi, keton cisimciklerinin (aseton, asetoasetik asit, β -hidroksi bütirik asit) artması ile karakterize metabolik bir hastalıktır (Arslan ve Tufan 2010, Ormancı 2011).

Ketozis, kuzulama/oğlaklama hastalığı, gebelik hastalığı ve ikiz kuzu veya oğlak hastalığı olarak da adlandırılan (McNeal 2000, LeValley 2010) gebelik toksemisi, gebeliğin son dönemlerinde karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki bozukluklara bağlı şekillenmektedir (Rook 2000, Nix 2006, Browning ve Correa 2008, LeValley 2010, Brozos ve ark 2011).

Gebelik toksemisi ileri gebelik döneminde büyük fetal yük ve/veya beslenme düzeyindeki azalımın yarattığı negatif enerji dengesizliği nedeniyle daha çok koyunlarda (Henze ve ark 1998, Rook 2000, Van Saun 2000, Kulcsar ve ark 2006, Prohaczik ve ark 2009), daha az ineklerde (Rook 2000) ayrıca tavşan, kobay faresi, köpek, gelincik gibi monogastrik türlerde de görülebilmektedir (Bell 1997, Pare ve Murphy 1997, O'Rourke 1997, Batchelder ve ark 1999, Dalrymple 2004, Lewington 2007). Yine beden konsiyon oranı yüksek gebe sığırlarda, gebe alpaka ve lamalarda, obez gebe kobaylarda ve aç gebe sığırlarda da bildirilmiştir. İneklerde ise daha çok laktasyona bağlı stres ketozise yol açmaktadır (Batchelder ve ark 1999).

Ketozis tavşanlarda gebeliğin son haftasında doğumda veya doğumdan 1-2 gün önce, nadiren görülen bir bozukluktur (Bekyürek 2005, Rosenthal ve ark 2008).

Dağ gelinciklerinin metabolik hastalığı olan gebelik toksemisinden etkilenen hayvanlar ve onların yavrularında yüksek mortalite ile karakterizedir. Her ne kadar klinik sendrom olarak kabul edilse de literatürde bilgi kısıtlıdır (Batchelder ve ark 1999).

1.1.1. Etiyoloji

Vücudun ana enerji kaynağı olan glukoz; kanda, karaciğerde, kaslarda ve çeşitli dokularda bulunmakta, ihtiyaçlar bu rezervlerden karşılanmaktadır. Açlık, ağır egzersiz, gebeliğin son dönemleri ve erken laktasyon döneminde yem tüketimindeki azalmaya bağlı olarak yemlerle alınan enerji hayvanın ihtiyacını çoğunlukla karşılayamadığı için negatif enerji dengesi oluşmaktadır. Negatif enerji dengesinin telafisi için hayvanlar depo yağlarını mobilize ederler (Drackley 1999). Artan yağ metabolizması sonucu serbest yağ asitleri (SYA) mobilize edildiği için plazma SYA konsantrasyonu artar ve SYA farklı dokularda çeşitli şekillerde değerlendirilir. Karaciğerde sentezlenen keton cisimcikleri (asetoasetat, β -hidroksibütirat ve aseton) artar ve dokuların kullanabileceğinden fazla keton cisimlerinin kana girmesine ketozis, idrarda keton cisimleri bulunmasına da ketonuri denir (Noyan 2004).

Vücut depo yağları, Karaciğerde SYA'nın oksidasyonu kandaki konsantrasyonu ile orantılıdır ve oksidasyon sınırlıdır. Karaciğere gelen SYA, karaciğerin oksidasyon kapasitesini aştığında trigliseride dönüştürülür ve karaciğerde birikerek yağlı karaciğere ve ketozise yol açar. Karaciğerde SYA oksidasyonunu sınırlayan sebepler; trikarboksilik asit siklusunun devamlılığını sağlayan ve propiyonik asitten orijin alan okzalasetat yetersizliği, mitokondrial transport ve asetil koenzimA (AsCoA) oksidasyonu için gerekli Carnitine palmitoyltransferaz 1 yetersizliği, niasin yetersizliği, hormonal faktörler olarak bildirilmektedir (Goff ve Horst 1997).

Ketozis esnasında kandaki glukoz seviyesinin düşük olması, vücuttaki yağ rezervlerinin mobilizasyonunu tetikler ve dolayısıyla kandaki esterleşmeyen yağ asidi (NEFA) seviyesi artar. Esterleşmeyen yağ asitlerinin parçalanması sonucunda açığa çıkan ketonlar kanda birikir ve idrarda tespit edilir (Stallings 2007).

Koyunlarda gebelik toksemisi gebeliğin son 2-4 haftasında, çoğunlukla ikiz gebe ve iyi beslenmiş koyunlarda hipoglisemi ile ortaya çıkan bir bozukluktur (Wastney 1983, Besteld ve Hamadeh 1990). Yavrunun hızlı gelişmesine karşılık yeterli karbonhidrat alınamazsa, şekillenen hipoglisemi, ketozise sebep olur. Bunu izleyerek ortaya çıkan keton cisimciklerinin, sinir sistemini etkilemesinden dolayı, sinirsel belirtilerle kendini gösterir. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) yetersizliği söz konusu değildir. Hidrokortizon düzeyi yüksektir (Nasser ve ark 1998, Apaydın 2005).

Gebe koyunlarda gerekli olan enerjinin % 70'inden fazlası sindirim sistemindeki şeker, selüloz, pentoz ve pektin gibi maddelerin, rumendeki mikrobiyel sindirimi sonucu ortaya çıkan üç adet uçucu yağ asidinden (asetik asit, propiyonik asit, bütirik asit) sağlamaktadır (Apaydın 2005).

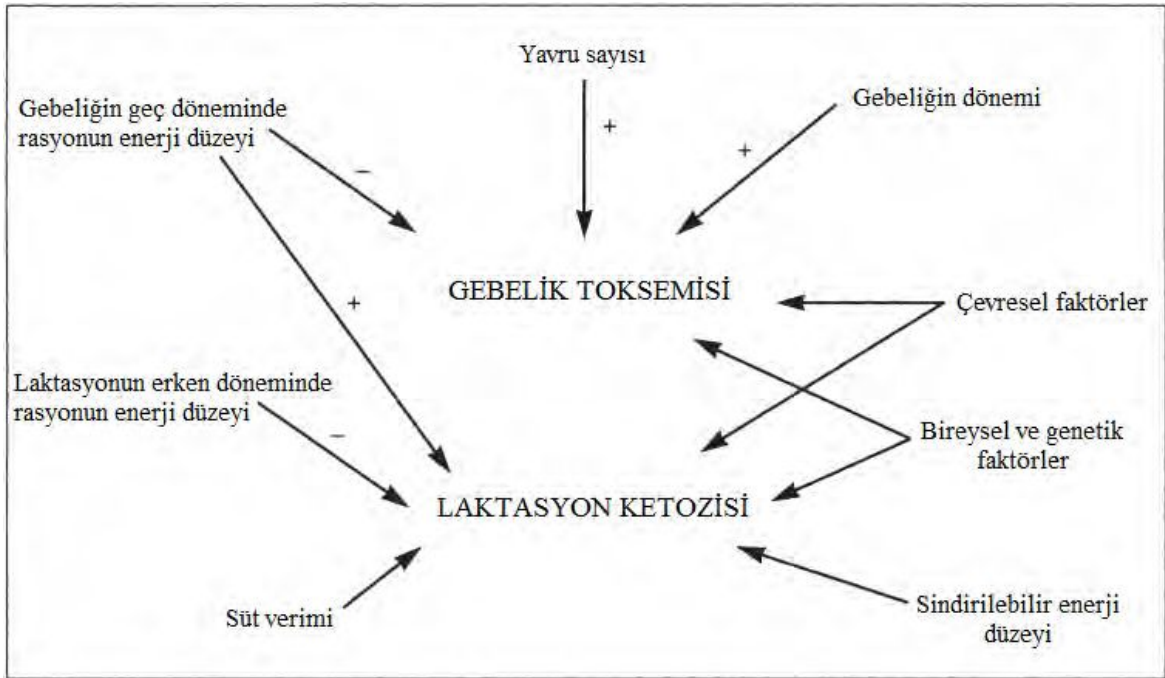
Beta hidroksi bütirik asit (β -HBA) hariç, asetik asit ve propiyonik asit doğrudan karaciğere geçerler. Asetik asit, iskelet kası, kalp ve böbrekler için enerji sağlar. Propiyonik asit ise lipogenezis için kullanılır (Sulu 2003, Apaydın 2005).

Gebeliğin sonuna doğru, kuzular için gerekli fruktoz plasentadan sentezlenir. Glukoz ise anadan sağlanır. Kuzunun bir kilo canlı ağırlığı için, günde 8-9 mg glukozu ihtiyaç vardır. İkizlikte bu miktar daha da artmaktadır. Ananın ihtiyacı ise günde 110 g kadardır. İyi beslenemeyen ana, kendisi ve yavrusu için gerekli olan enerjiyi yağ dokularından sağlamaya çalışır. Lipolizis sırasında ortaya keton cisimcikleri çıkar. Proteinlerin enerji kaynağı olarak kullanılması ananın süratle zayıflamasına neden olur. Asetoasetik asit ve beta hidroksi bütirik asit idrarda görülür. Bu arada metabolik asidozis de gelişerek, tabloyu karmaşık hale sokar. Gebelikte adrenal fonksiyonların artması sonucu artan kortizol, insülin etkinliğini engelleyerek, kanda bulunan glukozun kullanılmasını azaltır ve klinik bozukluğun artmasına sebep olur (Yılmaz 1999, Apaydın 2005).

Predispozan sebepler, gebe koyunlarda beslenme düzeyinin hızlı düşmesine bağlı olarak ani zayıflama hastalığına zemin hazırlar. Hastalığa predispozisyon hazırlayan faktörler, ikiz gebelik, uzun süren yetersiz beslenme, rasyonlardaki değişiklikler, ileri gebelik döneminde hayvanların meradan ağıla alınması, mera alanının yetersiz olması, sürü halinde otlama, kuraklık, ani iklim değişiklikleri, havaların olumsuz (soğuk, sıcak) oluşu ve hızlı değişimi, egzersiz noksanlığı, bireysel duyarlılık, hayvanın yaşı, yaşlılık, diş bozuklukları sebebiyle gıdayı alamama, yemleme sayısının az ve öğün aralıklarının uzun olması, hareketsizlik, aşırı yağlanma, nakil, stres, ağır paraziter hastalıklar (strongylozis), piyeten ve diğer hastalıklar sayılabilir (Akçapınar 2000, Apaydın 2005, Ağaoğlu ve Akgül 2006, Kaymaz 2006, Scott 2007, Baştan ve Salar 2013).

Uzun süre aç kalan hayvanlarda kan kortizol seviyesi yükselme gösterirken, diğer yandan yağ hücrelerinde trigliseritlerin depolanmasını önlemekle birlikte, yağın çözünüp parçalanmasına neden olarak, plazmaya serbest yağ asitlerinin geçişini artırmaktadır. Bu etki sonucu, glukoz yerine enerji üretimi amacıyla yağ asitleri kullanılmaya başlar. Yağ

asitlerinin oksijenlenmesi tablosu ile ketoasitler oluşur. Bu aşamada halen ketozis tablosu oluşmamıştır, çünkü enerji açığı ketoasitler yerine glukozdan sağlanmaktadır. Ancak daha sonraları kortizol salgınının yüksek düzeyde seyretmesi ile ketoasitler hücre dışı sıvılarda artış gösterir. Kan, idrar ve sütte keton cisimlerinin görülmesi ile ketozis bulgusu ile karşılaşılır. Diğer yandan kortizol hormonunun aşırı salgınımı kalsiyum kaybına neden olur. Kan ve hücre dışı sıvıda kalsiyum düzeyinin düşmesi sinir hücre zarı geçirgenliği ve sinir hücre duyarlılığı artar. Sinirsel semptomların oluşumundaki belki de en başlıca neden, kalsiyum seviyesindeki azalmadır (Sulu 2003). Karaciğer fonksiyonlarında azalma dikkat çekicidir (Wastney ve ark 1983).



Resim 1.1. Ketozis oluşumunu etkileyen faktörler (Smith ve Sherman 2009)

Gebelik toksemisinde bozulan enerji metabolizması sonucu karaciğer üzerine düşen aşırı yük sonrasında karaciğer harabiyeti şekillenir. Bilirubin miktarındaki değişimler bizi genel olarak karaciğer zorlanımı hakkında fikir sahibi olmamızı sağlar (Sulu 2003).

Durak ve Altınar (2006) enerji kısıtlaması uygulanan Sakız ırkı gebe koyunlarda gebeliğin son dönemlerinde 10 MJ/kg ME'den daha yüksek enerji içeren yemlerle beslenmesi gerektiğinin ve gebeliğin son dönemlerinde koyunların 8,0 MJ/kg ME ile beslenmesi gebelik toksemisine yol açmadığı görülmüştür.

Atakişi ve ark (2009) yağlı kuyruklu koyunların gebelik öncesi, gebelik ve sonrası β -HBA düzeyleri arasında fark görülmediğini, glukozun gebeliğin son üç ayında azalırken, trigliserid düzeyinin ise gebeliğin son ayında arttığını kaydetmişlerdir.

Tavşanlarda, hastalığın etiolojisinde gebeliğin son trimesterinde fetal karbonhidrat gereksiniminin maternal yolla karşılanamamasının başlıca faktör olduğu bilinmektedir. Tavşanlarda gebelik toksemisi gebeliğin son haftasında, bazen de doğum sonrası görülmektedir. Olgunun etiolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte yetersiz besleme, obezite ve hareket yetersizliğinin etkili olduğu düşünülmektedir (Bekyürek 2005, Rosenthal ve ark 2008). Doğum sonrasında ise yeni yavrulayan dişilerin yem tüketiminin yetersiz ve rasyon enerjisinin düşük olduğu durumlarda da hastalık ortaya çıkmaktadır. Midede kıl topaklarının oluşumu da yem tüketimini azaltarak gebelik toksemisine neden olur (Yalçın 2004).

Gebelik toksemisi kötü prognoz taşıdığı, metabolik stres ve enerji dengesizliği sebebiyle dağ gelinciklerinde klinik açıdan anlamlı bir hastalıktır. Olgu, yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki anormal enerji dengesizliğinden dolayı potansiyel olarak dişilerde ve yavrularında ölüme yol açması ile karakterizedir. İlk defa doğum yapanlarda sporadik olarak geç gebelik sırasında gerçekleşen yüksek fetal yükü veya çevre ile ilişkisi ya da diyet stresi ile yaygınlığı arttı (Batchelder ve ark 1999) .

1.1.2. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Koyun ve keçilerde gebelik toksemisinde başlıca semptomlar; iştahsızlık ve yeme içmenin tamamen durması, depresyon, uyuşukluk, kas fonksiyonlarında bozukluk, koordinasyon eksikliği, ataksi, diş gıcırdatması ve körlüktür (Tuncer ve ark 2006, Scott 2007, Browning ve Correa 2008, Smith ve Sherman 2009).

Koyunlarda görülen ilk belirti, iştahın devamlı azalmasıdır. Önceleri iştah normalse de daha sonra yem alamaz. İştahsızlık devam ederse, sinirsel semptomlar ortaya çıkar. Keton cisimcikleri yanında, beyne yetersiz şeker gelmesi, öncelikle serebral korteksi etkileyerek; kendi etrafında dönerek yürüme, boylu boyunca yatma, yardımsız kalkamama, diş gıcırdatma, yatma esnasında hava yutma, görme bozukluğu ve anormal göz hareketleri

gibi belirtileri ortaya çıkartır. Yavru atma olursa, kendiliğinden iyileşme görülebilir (Apaydın 2005). İleri gebelerde sürüden ayrılma, sersemlik, yemi ıslatma ve fazla su içme, durgunluk ve kramp görülebilir (Akçapınar 2000).

Dışkı kuru, mukusla kaplı pelet şeklindedir ve dışkılama azalmıştır (Smith ve Sherman 2009). Hasta koyun ve keçiler genellikle sürünün gerisinde kalır, ayakta durmakta zorlanırlar (sallantılı yürüyüş), hastalığın ileri dönemlerinde yatar, çevreye olan ilgisi azalır ve yem yemez. İnsana ve köpeğe karşı korku, konvülsiyonlar ile solunum güçlüğü şekillenir, burundan müköz bir akıntı gelebilir. Hastalıkta ölüm oranı %80'dir, ölüm genellikle hastalığın başlangıcından 2-10 gün sonra şekillenir (LeValley 2010). Solunum güçlüğüne bağlı derin solunum, zaman zaman konvülsiyonlar gözlenmekle birlikte, pupilla refleksi, beden ısı ve nabız normaldir. Sık sık idrar yapma ve bazen yavru atma söz konusudur (Tuncer ve ark 2006, Scott 2007). Hastalığın ilk günlerinde abort yapan hayvanlar kendiliğinden iyileşebilir (Kaymaz 2006).

Bazı koyun ve keçiler çok zayıflamış, yatar pozisyonudadır, çoğu zaman ayağa kalkmak istemezler, bacaklar vücudun altına toplanmış vaziyettedir (Scott 2007). Eğer kanda keton cisimcikleri konsantrasyonu çok yüksek ise solunum havasında kötü koku (aseton) hissedilir. Bu semptomlar hastalığın başlamasından itibaren ilk bir kaç saat içinde görülebilir. Eğer semptomlar kalıcı ise hayvanda koma ve ölüm şekillenir. Annenin ölümü sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyonları azalır, sonucunda fetus veya fetuslar ölür. Eğer yavrular bu sürede çıkartılmazsa annede septisemi/toksemi tablosu şekillenir (Browning ve Correa 2008, Smith ve Sherman 2009).

Glukoz beyin fonksiyonları için çok önemli olduğundan, glukoz yetmezliğinde sinir sistemi fonksiyonlarında bozukluk oluşur ve sonrasında da koma ve ölüm şekillenir (Menzies ve Bailey 1997, LeValley 2010). Böyle hayvanlarda şuur kaybı, başını bir yere dayama ihtiyacı, suyu yalayarak içme, yüzlek kaslarda titremeler, dudaklarda ve yüz kaslarında seyirme hareketleri izlenir. Nöbetler tarzında iskelet kaslarında konvülsiyonlar, başını yukarı çevirme ve dönme hareketleri vardır (Ağaoğlu ve Akgül 2006, Kaymaz 2006).

Tavşanlarda gebelik toksemisinde başlıca semptomlar yağlı karaciğer, safra kesesinin büyümesi ve idrar ile keton cisimciklerinin atılmasıdır (Yalçın 2004). Dağ gelinciklerinde ise değişken derecelerdeki hiperlipidemi, hipoglisemi, ketozis ve karaciğer

yağlanması kaynaklanan anormal enerji metabolizması ile karakterize edilir (Batchelder ve ark 1999).

Hasta tavşanlarda kas tonusunda zayıflama, iştahsızlık, taşipne, nefes ve idrarda aseton kokusu gözlenmektedir (Rosenthal ve ark 2008). Otopside en önemli bulgular, karaciğer ve böbrekte yağlanmadır (Bekyürek 2005).

Etkilenen dağ gelinciklerindeki klinik belirtiler, ani başlangıçlı uyuşukluk, hipotermi, dehidrasyon, azalmış bilinci ile sternal yatma, açık cam gibi gözler, siyah katran gibi dışkı ve hamur gibi hissedilen deridir. Kritik durumdaki dişilerde koma tablosu ölümcüldür (Wallach ve Boever 1983, Batchelder ve ark 1999, Lewington, 2007).

Araştırmalarda özellikle keton cisimlerinin idrarda artması bulgusunun (Ruiz-Moreno ve ark 1997) yanında artan plazma kortizol konsantrasyonu (Patel ve ark 1996), azalan glukoz (Ranaweera ve ark 1981) ve insülin konsantrasyonları (Henze 1994) vurgulanmakta, karaciğer yıkımı ile ilişkili bilirubin (Ruiz-Moreno ve ark 1997) ve total östrojen değerlerindeki değişimlere (West 1996) değinilmektedir.

Yine gebelik diabetinde en önemli belirteç olarak glikolize hemoglobin (Hb A1C) ketozisli gebelerde oldukça yüksek seyretmektedir (Levy ve Omry 2008).

1.1.3. Tanı

Hastalığın tansında idrar veya sütte keton cisimciklerinin saptanmasıyla ayrılır. Bu amaçla keton test çubuklarıyla ya da rothera ayırıcı kullanılmaktadır.

Rothera Ayırıcı= 20 gr Amonyum sülfat + 20 gr sodyum karbonat anhidrit+ 1 gr sodyumnitroprussid iyice karıştırılıp toz edilir, koyu renkli şişede ağzı iyice kapatılarak saklanır. Bir tüp içine veya kâğıt üzerine ayıraçtan 1 gr konur, üzerine tabaka oluşturacak şekilde süt, idrar veya kan serumu damlatılır 30–60 saniye içinde temas yüzeyinde menekşe moru rengin gözükmesi pozitif olarak değerlendirilir (Ormancı 2011).

Koyunlarda rothera ayırıcı ile idrarda keton cisimcikleri tespit edilerek tanı konulabilir. Listeriozisten, kulak ve dudak felcinin olmasıyla ayrılır. Otopside, fetüsler anadan önce öldüklerinden, otolizi görülür. Histopatolojik muayenede, karaciğer

hücrelerinde yağ mobilizasyonu, böbreklerde solgunluk ve üremi belirtileri görülür. Mezenterial kan damarları dolgun ve siyanotiktir (Apaydın 2005)

1.1.4. Tedavi ve Korunma

Küçük ruminantlarda hastalığın tedavisinde 2 önemli nokta vardır; enerji desteği verilerek kan glukoz düzeyinin yükseltilmesi ve enerji kaybını artıran faktörlerin eliminasyonu (Scott 2007, Brozos ve ark 2011). Tedavi başarısı hastalığın erken teşhisine bağlıdır (Browning ve Correa 2008, Brozos ve ark 2011). Bazen tedaviye erken başlanmasına rağmen tedaviye yanıt alınamayabilir. Hastalığın terminal safhasında olan hayvanlarda (nörolojik bulgular, körlük, yatalak hal), uygulanan tedavi hayvanın genel durumunda geçici bir iyileşmeye yol açsa da, hayvanlarda hastalık giderek ilerler ve ölümle sonuçlanır (Nix 2006, Scott 2007, Brozos ve ark 2011). Bu gibi durumlarda tedaviden ziyade hayvanın kesimi önerilmelidir. Çünkü bu hayvanların tedavi masrafları çok yüksek olmasının yanı sıra başarı şansı da düşüktür (Brozos ve ark 2011).

Tedavide tam iyileşme şekilleninceye kadar 3 - 4 saatte bir intravenöz glukoz (5-7 g) uygulanmalıdır (Rook 2000). Damar içi uygulamaya ilaveten acil durumlarda pratik olarak propilen glikol (600 mg/mL) oral yolla verilmelidir. Bazı araştırmacılar (Rook 2000, LeValley 2010) propilen glikol'ün, 100-200 mL günde iki kez uygulanabileceğini bildirirken, bazıları (Andrews 1997, Andrews 1998, Browning ve Correa 2008, Smith ve Sherman 2009) ise 60 mL günde 2-3 kez uygulanmasının daha doğru olduğunu, bu şekilde daha az yan etkilerin şekillendiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle propilen glikol uygulamasına 1. Gün 150-200 mL günde iki kez, daha sonraki günlerde 60 mL günde iki kez olacak şekilde devam edilmelidir. Bu tedavi hayvanın genel durumunda iyileşme sağlanıncaya kadar sürdürülmelidir (Brozos ve ark 2011). Propilen glikol yerine gliserol, 60 mL/hayvan başına günde iki kez 3-6 gün süreyle uygulanabilir. Sodyum propiyonat, melas, sodyum laktat ya da amonyum laktat da glukoz kaynağı olarak kullanılabilir, ancak bu ürünler propilen glikol kadar hızlı metabolize olmazlar.

Bununla birlikte, bu maddelerin yüksek dozlarda kullanımı hayvanın rumen florasının normal işlevini bozabilir ve ruminal asidozise predispozisyon oluşturur. Kan glukoz seviyesini yükseltmek ve dehidrasyonun giderilmesi amacıyla hipertonic dekstroz

ve elektrolit solüsyonlarından 160 mL/hayvan başına günde 3-4 kez 3-6 gün süreyle uygulanabilir (Buswell ve ark 1986, Ağaoğlu ve Akgül 2006, Kaymaz 2006, Sargison 2007, Brozos ve ark 2011). Ortaya çıkan ketoasidozisin tedavisi için ringer laktat veya sodyum bikarbonat solüsyonları intravenöz yolla verilebilir (McNeal 2000, Browning ve Correa 2008), ayrıca niasin ve B kompleksi vitaminleri uygulanabilir (Smith ve Sherman 2009). Gebelik toksemisi şekillenen hayvanların %20'sinde hipokalsemi tablosu vardır, bu nedenle %20'lik kalsiyum solüsyonlarından deri altı 60 ml kadar verilebilir (Smith ve Sherman 2009).

Deksametazon (2-3 mg/50 kg) veya prednizolon gibi glikokortikoid hormonlar glikoneogenetik aktiviteyi artırmak amacıyla kullanılır, ancak bu uygulamanın gebeliğin 136. gününden sonra aborta neden olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca günde 2 kez oragastrik sondalarla 10-15 litre rumen içeriği verilebilir (Scott 2007).

İnsülin uygulamasının (intramusküler lente insülin, 20-40 IU/hayvan başına iki günde 1 iyileşene kadar) glukoz alımını uyardığı, bu nedenle enerji kaynaklarının verilmesine ilave katkı sağladığı ve hastalığın şiddetli olduğu hayvanlarda iyileşme şansını artırdığı bildirilmiştir (Henze ve ark 1998, Rook 2000), ancak bu durum tedavi masraflarını artıracığından bu uygulamanın yüksek değerli hayvanlara uygulanması daha doğrudur (Brozos ve ark 2011).

Koyun ve keçilerde hastalığın erken safhalarında, gebe hayvanın enerji ihtiyacını azaltmak için uygun zamanda doğumun indüksiyonu yoluna gidilebilir. Doğumun indüksiyonu koyunlarda gebeliğin 140. gününden, keçilerde ise gebeliğin 143. gününden sonra fetal gelişimi engellemeden yapılabilir. Küçük ruminantlarda doğum indüksiyonu amacıyla çeşitli protokoller bildirilmiştir. Bunlardan gebeliğin uygun döneminde 15-20 mg deksametazon (koyun/keçi), 10 mg betametazon (koyun), ya da 2,5 mg flumetazon (koyun/keçi) uygulaması, koyunlarda 40-45 saat, keçilerde ise 48-72 saat içerisinde doğumun başlamasını sağlar (Aurich ve Aurich 1994, Ingoldby ve Jackson 2001). Toksemik koyun ve keçilerde olduğu gibi endojen kortikosteroid konsantrasyonu artabilir (Andrews 1997, Sargison 2007); böyle durumlarda koyunlara 0,375 mg cloprostenol ya da keçilerde 15 mg PGF 2α uygulandığında indüksiyon protokolünün etkinliğini artıracaktır. Doğum indüksiyonu uygulamasını takiben %20 dekstroz (200-300 mL/hayvan başına) ya da %50 dekstroz (80-120 mL/hayvan başına) solüsyonları doğum tamamlanıncaya kadar

günde iki kez intravenöz olarak verilmelidir. Hayvanlar düzenli aralıklarla izlenmelidir, çünkü indüksiyon uygulamaları güç doğum ve retensiyonuna neden olabilmektedir (Brozos ve ark 2011).

Koyun ve keçilerde hastalığın ilerleyen aşamalarında sezaryen operasyonu ile yavrular çıkarılabilir. Bu gibi durumlarda prognoz genellikle kötüdür, opere edilen koyun ve keçinin yaşama şansı %60'dan düşüktür, bununla birlikte eğer yavru/yavrular küçük ise ya uterus içerisinde ölmüştür ya da otoliz şekillenmiştir (Scott 1989, Brounts ve ark 2004, Scott 2007). Bu gibi durumlarda operasyondan önce ötenazi uygulanması düşünülebilir. Eğer hayvan sezaryen operasyonuna alınırsa, operasyon süresince intravenöz olarak dekstroz solüsyonu verilmelidir (Brozos ve ark 2011).

Doğum indüksiyonu veya sezaryen operasyonundan hemen sonra hayvana geniş spektrumlu bir antibiyotik (20.000 IU/kg prokain penisilin G), non-steroid antienflamatuar ve yavru zarlarının atılması ve metritisin önlenmesi amacıyla oksitosin (5 IU günde bir kez, 3 gün) uygulanmalıdır (Mavrogianni ve ark 2007, Orfanou ve ark 2009). Yavruların çıkarılması ile annenin genel durumu genellikle iyiye gider. Ancak uterus içerisinde yavru ölmüş ise genel durum tekrar kötüleşebilir. Böyle durumlarda, dekstroz uygulamasına ek olarak elektrolit solüsyonlarını da tam iyileşme sağlanıncaya kadar intravenöz yolla vermek gereklidir (Brozos ve ark 2011).

Ülkemizde sık görülen ve bir metabolizma bozukluğu olan subklinik ketozisin önlenmesi için hayvanların gebelik ve laktasyon dönemlerinde yeterli ve dengeli beslenmesi gerekmektedir. Süt inekçiliği yapılan işletmelerde verim düşüklüğüne sebep olan subklinik ketozisin teşhisi için kan glukoz değerlerinin tespit edilerek gerekli önlemlerin alınması ile verim düşüklüğü önlenilecektir (Aslan ve Nimazlıoğlu 1985). Ketozisi önlemek için rasyonda enerji miktarını artırmak ve gebe koyunlara egzersiz şansı vermek önerilebilir (Apaydın 2005).

Tavşanlarda hastalık fetal ölümlere neden olabilmektedir. Bu nedenle doğuma yakın görülen olgularda sezaryen operasyonu sayesinde anne ve yavruların sağlığını korumak mümkün olabilmektedir (Rosenthal ve ark 2008). Hastalığı önlemek için, gebelere verilen yem miktarı doğumdan önce azaltılmalıdır (Bekyürek 2005). Yine Dağ gelinciklerinde gebelik toksemisi, geç gebelikte yeterli beslenme ve stresten kaçınarak bakım ile hastalık önlenilebilmektedir (Batchelder ve ark 1999)

1.1.5. Laboratuvar Hayvanlarında Deneysel Gebelik Ketozis İndüksiyonu

Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda gebe (çoğunlukla ileri gebelerde) ve gebe olmayan hayvanların aç bırakılması veya sınırlı besleme ile deneysel olarak ketozis oluşturulmaktadır.

Bergman ve Sellers (1960) ileri gebelikteki kobayların 3 gün aç bırakılması sonucunda gebe olmayan kontrol grubuna kıyasla genellikle ilk olarak düşük kan şekeri ve kanda aseton konsantrasyonu belirgin şekilde yüksek olduğu tespit etmişlerdir. Semptomlarda gözlenen, çoklu gebelik etkisi, nekropsi bulguları, karaciğerin yağ oranı, kan üre azotu konsantrasyonu, karbondioksitin azalmış çıkışı, ketonemi, erken hipoglisemi ve daha sonra öglisemi veya hiperglisemi, bu açlık sendromu koyun ve kobayların gebelik toksemisi ile belirgin bir benzerlik gösterdiği kanısına varılmıştır. Scow ve ark (1964) yaptıkları bir çalışmada gebe ratlarda gebeliğin 18. ve 19. gününde aç bırakılmasıyla hipoglisemi, ağır ketozis ve hiperlipemi geliştiğini kaydetmişlerdir

Jean-Blain ve Durix (1985) ketonemi, gebeliğin sonlarında özellikle sınırlı yemleme ile veya aç bırakılmış hayvanlarda geliştiği sonucuna varmışlardır.

Batchelder ve ark (1999) dağ gelincikleri üzerinde yaptıkları çalışmada hastalığın bilincini artırmak, olası nedeni, pratik korunma ve tedavi yollarını araştırmayı amaçlamışlardır. Sonuçta dağ gelinciklerinde gebelik toksemisi, diğer birçok hayvan türlerindeki metabolik hastalıklara benzemekte ve destekleyici bakım dahil olmak üzere, besin takviyesi ve sezaryen ile agresif tedavi gerektirdiğini göstermektedir.

1.2. Doppler Ultrasonografi ve Genel Özellikleri

Doppler Ultrasonografi (USG) damarların renkli olarak görüntülenmesine olanak sağlayarak kan akım hızı, miktarı ve diğer çeşitli özelliklerinin tespitine yönelik önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bu şekilde kan akım hızı ve akım karakteristikleri araştırılabilir (Alkan 1999). Doppler USG gebelik sırasında fetal ve maternal kan dolaşımını non invaziv olarak incelemek mümkündür. Uygulama ile fetal ve maternal damarlar incelenerek uteroplental ve fetal dolaşıma ait hemodinamik veriler elde edilebilir (Dickey 1997). Doppler USG’de cihaz fetal kalp ve pulsatil arterler gibi hareketli yüzeylerden geri

yansıtılan USG frekansındaki değişiklikleri belirlemekte ve belirlenen frekans değişiklikleri de duyulabilen sese dönüştürülmektedir (Allen ve Meredith 1981).

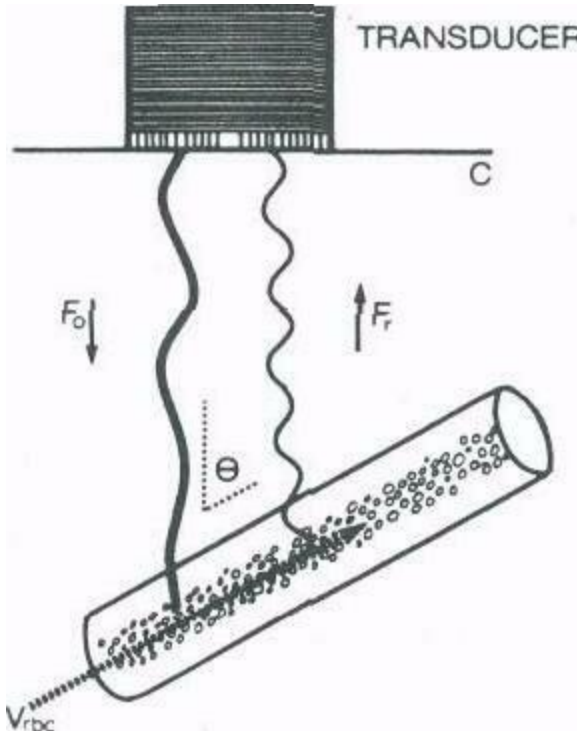
1.2.1. Doppler Teorisi

Dalga bir objeden yansıdığı anda iletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiğı ortam, dalganın yansıtıcısı ya da yansıtıcıdan uzaklaştığı mesafe, yansıtıcının özellikleri, geri dönen ekoyu belirlemektedir. Teorik olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket edebilir. Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı (aynı transdüserde farklı kristaller) sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halinde olup yolun uzunluğunu değiştirmektedir (Babür 2006).

Doppler etkisi; 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johann Cristian Doppler tarafından tanımlanmış bir fizik prensibidir. Yaklaşan sabit frekanslı bir ses kaynağının frekansında artma, uzaklaşan ses kaynağının frekansında ise azalma yönünde frekans kayması olduğunu saptamıştır. Bu prensip ultrasonografiye uygulandığında; hareketli bir objeden yansıyan ses frekansının, probdan gönderilen ses frekansına oranla değişeceği söylenebilir. Elektronik teknolojisindeki büyük ilerleme sayesinde, kan akımının nitel ve nicel incelemesinde temel yöntem olan doppler ultrasonografi yöntemi geliştirilmiştir (Alkan 1999).

Sabit dokularda ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu (λ) ve frekansı (F), yansıma sonrası proba ulaşan dalganın dalga boyu ve frekansı ile aynıdır. Hareketli yansıtıcı yüzeylerde ise geri dönen ses dalgalarında frekans farklılığı meydana gelir (Doppler Etkisi, Doppler Kayması). Bu etkiye göre, kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerine yaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgaları boşlukta birbirine yaklaşır, dalga boyu azalır ve alıcıya yüksek bir frekansta ulaşır. Eğer kaynak ve yansıtıcı yüzey birbirlerinden uzaklaşıyorlarsa yansıyan ses dalgaları boşlukta uzaklaşır, dalga boyu artar ve alıcıya düşük bir frekansta ulaşır. Bu etki, damarda ilerleyen eritrositlere uygulandığında değişik faktörler de eklenir (Seçil 2014).

USG dalgaları hareketli organlardan geri yansıdığında dönen dalgalar frekans değişimine uğramaktadır. Doppler ölçümlerinde dalga yayan bir enerji kaynağının altında bir hareket olduğunda, dalganın frekansında bir değişiklik saptanması durumu “Doppler kayması” olarak adlandırılmaktadır (Schmidt ve Kurjak 2003). Doppler USG ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Ultrasonografik ses dalgaları transdüserden (prop) salınmakta, farklı ara yüzlerden yansıyarak transdüserine dönmektedir. Doppler USG’de bu bilgiler kullanılarak görüntü oluşturulmaktadır (Seçil 2014).



Resim 1.2. Vasküler ultrasonografide Doppler etkisinin şematik çizimi (Babür 2006)

C = Sesin ortamdaki hızı

V_{rb} = Kan akım hızı

θ = Akımın yönü ile ultrason ışını arasındaki açı

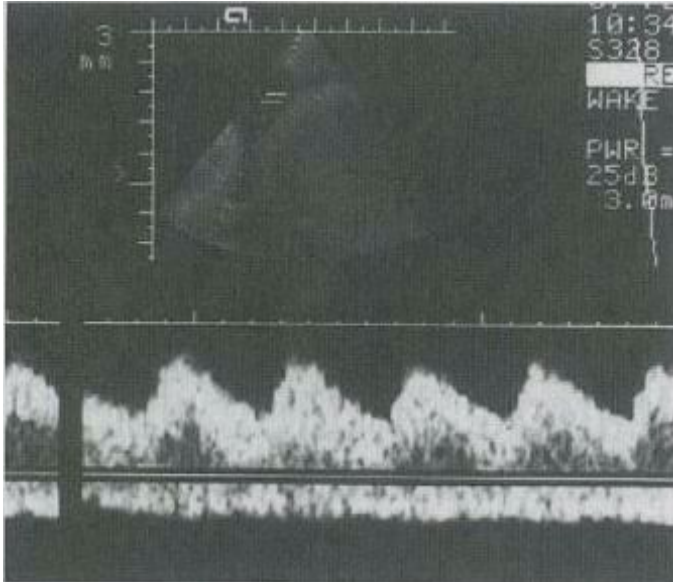
F_0 = İletilen ultrason frekansı

F_r = Geri dönen ultrason frekansı

Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır.

Frekanstaki bu değişme, Doppler kayması kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açı (Doppler açısı) ile doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır (Babür 2006).

Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı (pulsed) ses dalgasının yolu üzerindeki kırmızı kan hücreleri ultrason ışını üzerine farklı etkiler oluşturur. Işınlar transdüsera doğru ya da ondan uzaklaşan tarzda yani her yöne doğru dağılmaktadır. Transdüsera geri dönen ultrason ışınlarının bir kısmı eko oluşturur. Transdüsera geri dönen ultrason ışınlarının oranı Doppler kaymasının hesaplandığı ve parçacık hızının ölçüldüğü bir eko oluşturur. Aletin gönderdiği frekans ayarlanabilmektedir. Doku içinde ilerleme hızını da sabit kabul edersek ve Doppler açısı da biliniyorsa, kan akım hızı, ölçülen Doppler kaymasından hesaplanabilir. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa, zamana göre hızdaki değişmeler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir (Babür 2006).



Resim 1.3. Term gebelikte umblikal damarların tipik akım hızı dalgaformları (Babür 2006).

Doppler dalga şekli, kardiyak döngü sırasındaki kan akımı değişikliklerini göstermektedir. Ultrason cihazının puls tekrarlama frekansı (PRF) Doppler kaymasının en az yarısı olmalıdır. Işın açısı ve/veya kan hızının yarısı PRF den daha büyük olması, Aliasing sonucudur. Aliasing, hızın pik yaptığı dalga şeklinin tabanının altında görüntülendiği sık görülen bir Doppler artefaktıdır (Dickey 1997).

Doppler frekans kayması, prob frekansı ile doğru orantılıdır. Bu iki değer arasında 1/1000 oranında kaba bir ilişki vardır. Frekanstaki kayma, pratikte genellikle 0,2-15kHz arasındadır. Gelen ekolardan demodilasyon yapılarak alınan bu frekans değişikliğinin zamana göre değişimleri ya ses olarak izlenir ya da grafik şeklinde yazdırılır. Renkli doppler yönteminde ise akım bilgisi renklerle görüntülenir (Alkan 1999).

Doppler eşitliğinde, bilinmeyen tek değişken kan akımının hızıdır. Hızın belirlenmesinde önemli etken, kan damarı ile ses demeti arasındaki açıdır. Açı ne kadar dar ise doppler kayması o kadar yüksektir. Ultrason demetinin akıma dik olduğu durumlarda, doppler kayması sıfırdır (90° 'lik açının kosinüsü sıfır olduğundan), yani akım saptanamaz. Açının 30° 'den dar olması; sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımaya, 60° 'den geniş olması ise; hız ölçümlerindeki hataların belirginleşmesine neden olur. Bu yüzden akım hızı ölçülürken doppler açısı $30-60^\circ$ arasında olmalıdır (Alkan 1999, Maulik 2005). Pratikte arteriyel lümeniden güvenilir Doppler sinyalleri elde etmek için 30° ile 60° arasında açı verecek şekilde ultrason demeti yönlendirilmektedir (Oğuz ve ark 1997, Topal 2008).

Doppler ultrasonografideki inceleme parametreleri; kan akımının hızını belirleyen frekans kayması ve proba dönen akımın yönünü belirleyen faz değişikliğidir. Faz değişikliğine göre kırmızı ya da mavi renk kodlaması gerçekleştirilirken, ilgili renklerin koyu ya da açık tonda görülmesi, frekans kaymasının bir sonucudur. Yavaş akımlar için yüksek, hızlı akımlar için ise düşük frekanslı probalar kullanılmalıdır (Alkan 1999).

Kan birçok değişik çaptaki eritrositin oluşturduğu dağınık inhomojeniteler içeren heterojen bir ortamdır. Gönderilen ultrasonografik ses dalgasının dalga boyu yansıtıcı yüzeyden (eritrosit) çok büyük olduğunda, temel olay saçılma değildir. Bu tip saçılma "Rayleigh-Tyndall saçılması" olarak adlandırılır ve miktarı ses frekansının 4. dereceden üssü ile doğru orantılıdır. Bu nedenle kullanılan transdüserin frekansı önem taşımaktadır (Seçil 2014).

Akan kanda şekilli elementlerin hızları farklı olduğu gibi akım yönleri de her zaman damar duvarına paralel değildir. Bu nedenle doppler ultrasonografi ile vasküler hastalıklar incelenirken damarın değişik kesimlerindeki akımlar örneklenmelidir (Alkan 1999).

Doppler USG ile elde edilen akım bilgileri 3 başlık altında toplanabilir:

- Kalitatif bilgiler (Akım varlığı, yönü ve karakteristiği)
- Kantitatif bilgiler (Akım hızı ve volümü)
- Yarı-kantitatif bilgiler (Pik sistolik / diastol sonu hız indeksi, Rezistif indeks (RI)
= $V_{Pik\ sistolik} - V_{End\ diastolik} / V_{Pik\ sistolik}$ ve Pulsatilite indeksi (PI) = $V_{Pik\ sistolik} - V_{End\ diastolik} / V_{Ortalama}$) (Seçil 2014).

Doppler USG, kalp ve ana arterleri akış hızının ölçülmesi gibi hareketli nesnelerin hızını hesaplamak amacıyla ekoların görülme sıklığında değişiklikleri ölçmek için kullanılmaktadır (TU ve ark 2005). Doppler USG teknolojisinin ilk yıllarında kullanılan sürekli dalga tekniği akış yönü ve farklı hızlarını değerlendirememektedir (Burns 1993, Dickerson ve ark 1993). İlerleyen dönemde kan akışının yoğunluğu ve farklı hızları hakkında bilgi verebilen Pulsed dalga tekniği geliştirildi (Tekay ve Campbell 2000). Spesifik damarları incelemek için hem sürekli hem de Pulsed akım Doppler USG kullanılabilir. Hedeflenen damar ilk olarak sürekli doppler ile tespit edildikten sonra pulsed doppler USG ile çeşitli parametrik ölçümler yapılabilir (TU ve ark 2005).

Doppler gelişiminde bir sonraki ilerleme, B-mod gri görüntülerdeki kan akım hızları ve perfüzyonu görsel değerlendirme yeteneğine sahip olan Renkli doppler sonografi olmuştur (Martinoli ve ark 1998). Renkli Doppler görüntüleme, cihaz bir gri skala görüntü (B-mod) üzerinde kan akımının renk sinyallerini empoze edebilir anlamına gelmektedir, devamlı dalga ve pulsed dalga spektral doppler olarak bilinir. Renkli piksel parlaklığı, ultrason ışınını ve damarın kan akış yönü arasındaki insonasyon (ses ötesi dalgalara maruz kalma) açısına (Doppler İnsonasyon açısı) bağlı olmaktadır. Bu açı Doppler parametrelerin yorumlanmasında önemli bir rol oynamaktadır (Kremkau 1990).

1.2.2. Doppler USG Frekans Spektrum Analizinde Kullanılan Temel Kavramlar

Doppler USG ölçümlerinde alınan traselerin incelenmesi sırasında çeşitli parametreler ve yöntemler bulunmaktadır. Kısaca Doppler spektrumu, Güç Spektrumu, İşitsel Spektrum gibi teknik başlıklar altında özetlenebilir. Sunulan tez çalışmasında da

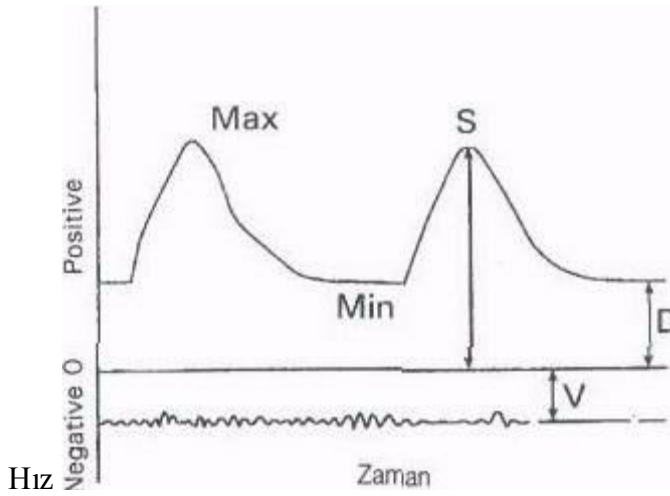
kullanılan parametrelerden biri olan Pulsatilité konusu hakkında aşağıda kısaca bilgi verilmektedir.

Arterlerde, kalp hareketlerinin her bir döngüsü sistol ile başlayan ve diyastolün sonunda biten farklı bir Doppler frekans spektrum dalgası oluşturur. Dalga formu terimi bu dalgaların her birinin şekline karşılık gelir ve pulsatilité olarak isimlendirilen çok önemli bir akış özelliğini tanımlar. Doppler dalga formları düşük, orta veya yüksek pulsatilité özellikleri gösterir. Düşük pulsatilité özelliklerine sahip Doppler dalga formları geniş sistolik zirvelere ve diyastol boyunca ileri yönlü akışa sahiptir. Karotis vertebral, renal ve çölyak arterlerin hepsi düşük pulsatilité dalga formlarına sahiptir. Düşük pulsatilité özelliği gösteren dalga formları ayrıca monofazik özellik gösterir. Bu akışın her zaman ileri yönde olduğu ve tüm dalga formunun spektrum bazal çizgisinin altında veya üstünde olduğu anlamına gelir. Orta pulsatilité özelliklerine sahip Doppler dalga formları düşük ve yüksek direnç desenlerine sahip dalga formlarının arasında bulunan dalga formlarıdır. Orta akış direnci ile birlikte, sistolik zirve uzun ve keskindir, fakat ileri doğru akış diyastol boyunca mevcuttur. Orta seviye pulsatilité özelliği gösteren dalga formu örnekleri eksternal karotis arter ve superior mezenterik arterlerde görülebilir (açlık sırasında). Yüksek pulsatilité özelliklerine sahip Doppler dalga formları yüksek, dar ve keskin sistolik zirvelere sahiptir. Ters veya tamamen kesilmiş diyastolik akış gösterirler. Yüksek pulsatilitenin klasik örneği dinlenme sırasında normal ekstremité arterlerinde görülen trifazik akıştır. Pulsatilité ve akış direnci, Doppler spektrum dalga formlarının görsel incelenmesi veya Doppler cihazının ses çıktısının dinlenmesi ile uygun bir şekilde ayarlanabilir. Pulsatilitéde bazı durumlarda (örneğin renal transplant rejeksiyonu) nitelikli bir ayarlama işlemi gerekebilir. Bu amaçla farklı matematiksel formüller kullanılır fakat en popüler hesaplamalar pulsatilité indeksi, rezistans indeksi ve sistol diyastol oranıdır (Topal 2008).

A/B (sistol/diyastol), Pulsatilité indeksi (PI), Rezistans indeksi (RI), A: Maksimal akım eğrisinin sistolik piki, B: End diastolik maksimal akım, C: Maksimal akım eğrisinin zamansal ortası, $PI: (A-B)/C$, $RI: (A-B)/A$ şeklinde hesaplanır (Topal 2008).

Yaygın kullanımdaki üç indeks, sistolik/diyastolik oran (S/D oranı) (Stuart ve ark 1980), pulsatilité indeks (PI, aynı zamanda impedans indeks de denir) ve rezistans indeksidir (RI aynı zamanda Pourcelot oranı da denir) (Pourcelot 1974)

S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir fakat diyastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. Yaygın pratikte 8.0'ın üzerindeki değerler tek bir kategoriye alınarak "aşırı yüksek" olarak değerlendirilir. PI için ortalama hızın bilgisayar yardımıyla hesabı gerekir ki bu da çok büyük deneysel hatalara yol açabilir. Normal gebelikte, S/D oranı ya da PI normal olarak bütün gestasyonel yaşlara dağıtılır. RI biraz komplikedir fakat diyastolik hız anormal bir şekilde düşük olduğunda, yani 1.00 değerine yaklaştığı zaman, relatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder.



Resim 1.4. Doppler indeksleri (Babür 2006)

Max = Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Min = Diyastolde minumum hızın tepe değeri (D)

V = Venöz hız ("sabit")

S/D = Sistolik diyastolik oran

Bu indeksler aslında orandırlar ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdırlar ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler. Bu indeksler başlangıçta kötü sonuçlu klinik bulgular ile istatistikî ilişkilerinden dolayı türetilmişlerdir. Bunlar genellikle "resistans işareti" olarak kabul edilir ve akım yönündeki resistansı gösterirler. (Trudinger ve ark 1987, Mon-ow ve ark 1989). RI'nın kalp hızı, kalp kontraksiyonu, kan basıncı gibi fizyolojik etkenlerle değişmediği de düşünülmemelidir, Üç indeksin de (katsayısı 0,9'u aşan) birbiriyle sıkı ilişkisi vardır (Thompson ve ark 1986).

Birçok Doppler cihazı ile yapılan araştırmalarda kan akım hızına ait dalga formu, araştırılan damarların içindeki hücrelerin hızına ait bilgiler vermektedir.

1.2.3. Doppler USG Yöntemleri

Akım hızını anlatmak için dört farklı Doppler formatı kullanılır. Sürekli dalga (Continuous Wave = CW) Doppler, Değişken dalgalı (Pulsed Wave = PW) Doppler (eş zamanlı gri skala görüntüleme kullanıldığında dupleks Doppler adı verilir), renkli akım Doppler ve renkli Doppler güç (power) ya da enerji analizi. Bir beşinci, time-domain renkli ultrasonografi, bir renk formatındaki akımı görüntülemek için farklı dalga özellikleri kullanılır (Babür 2006).

1.2.3.1. Sürekli Dalga Doppler USG (Continuous Wave = CW)

Doppler verilerini değerlendirmenin en basit yöntemidir. Aygıtın probunda biri devamlı ses dalgaları üreten, diğeri dönen ekoları saptayan (ses dalgalarını sürekli olarak alan ve veren) sırt sırta yerleştirilmiş iki transduser vardır (Alkan 1999, Topal 2008, Seçil 2014). Burada inceleme doğrultusunda bulunan tüm hareketli yansıtıcıların Doppler şifti toplam olarak belirlenir. Yöntemde saptanan frekans değişikliği ses şeklinde verilir (Topal, 2008). Akımın varlığını ve yönünü saptar, ancak bunun hangi derinlikten geldiğini ve sinyalin kaynağını saptamada yetersizdir. Ses dalgası kesintisiz olduğundan, yöntemin aksiyal rezolusyonu yoktur, yani sesin nereden geldiği bilinmez (Alkan 1999, Topal 2008, Seçil 2014). Ucuz ve taşınabilir olması nedeniyle yatakbaşı değerlendirmelerde ve intraoperatif olarak yüzeysel damarlarda akım değerlendirmesinde faydalıdır (Seçil 2014). Sürekli Doppler USG cihazında sürekli çalışan iki ultrason kristal seti kullanılır. Ultrason demeti sürekli iletilir ve diğerk kristal seti sürekli dinler. Hareket eden objelerin işaretleri ultrason demetinin her noktasından alınsın diye transdüserler yan yana yerleştirilir. Bu tip sistemler ucuzdur ve kullanımları kolaydır. Damarlar görüntülenmeden lokalize edilmektedir (yani ne oldukları ya da nerede oldukları bilinmemektedir). Transdüserin yönünün tespit edilmesi umut edilen akım dalga şekli görüntüleninceye kadar ayarlanır. Tekrar edilebilme şansı, işlemi yapan uygulayıcının patternleri tanıma yeteneğine bağlıdır.

CW'nin fetal anatomi, fetusun sağlık durumu ve kan damarlarının araştırılmasındaki yalnız başına kullanılması popularitesini yitirmektedir (Babür 2006).

1.2.3.2. Değişken Dalgalı Doppler USG (Pulsed Wave = PW)

Bu yöntemde doppler bilgileri, puls şeklinde gönderilen ses demeti ile elde edilir. Puls olduğu için eko süresi hesaplanarak lokalizasyon yapılabilir. Yöntem, B-Mode görüntüleme ile entegredir. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyu ve gönderilen ses demetinin açısı, B-Mode görüntü üzerinde işaretlenir. Dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitörde, B-Mode görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) veya frekans/zaman grafiği şeklinde real-time olarak izlenebilir. Duppleks doppler, M-Mode ultrasonografinin analogudur (Alkan 1999) .

Babür (2006) tarafından bildirildiğine göre; PW, aynı ultrason kristali ile farklı aktivite siklusları gerçekleştirir. Artık çoğunlukla gri ultrason görüntüsü ile birlikte satılmaktadır. Genellikle araştırılan damarlar tam tespit edilerek istenenin üzerinde örnekleme yapılır. Bu sistemde kısa süreli ultrason iletimini takiben uzun süreli yansıyan ekoların dinlenmesi mevcuttur. Değişken Doppler sinyalleri eş zamanlı gerçek-zaman görüntülerinin de alınmasına olanak verir. PW sistemi Doppler'in gösterdiği alan ile sınırlı kalır. Frekans örnek alma sıklığıdır. Eğer Doppler kayması, akımın tekrar eden frekanslarının % 50'sinden fazla ise başka tür görüntüler (aliasing) oluşur. Bu, hem akımın yönü hem de Doppler bilgisinin yanlışlığına sebep olan ve en sık karşılaşılan Doppler artefaktıdır. Matematik olarak komplikedir ancak temel kavram olarak örnekleme frekansı, aşırı yüksek hızdaki Doppler kaymasına eşlik edecek değişiklikleri belirlemekte geç kalmakta ve sinema filmlerinde görülen tekerleklerin tersine dönüyor gibi görülmesine benzer algı kusuru oluşturmaktadır (Kremkau 1993).

Ses dalgaları, vurular halinde gönderilir. Gönderilen ve geri dönen ses dalgası arasında belli bir süre kalması (TE) ile ortaya çıkan Doppler şifti, sesin hangi düzeyden geldiğini gösterir. Doppler bilgisinin gerçek zamanlı gri skala görüntü ile birleştirilmesi ile duplex Doppler görüntüler elde edilir. Bu sistemde proba dönen ses dalgaları hem gerçek zamanlı görüntü, hem de Doppler dalga formunun gerçekleşmesi için işlenir. Bir saniye içinde gönderilen ses dalgası pulsuna puls tekrarlama frekansı (pulse repetition frequency

= PRF) denir. PRF en fazla $1/TE$ kadar artırılabilir. İncelenen derinlik arttıkça, ses dalgalarının dönüşü için daha fazla zaman gerekeceğinden PRF azalır. Bu da puls Doppler ile akım hızı ölçümünde üst bir limit oluşturur. Sonuç olarak yüksek akım hızları yüksek PRF değerleri ile, düşük akım hızları düşük PRF değerleri ile ölçülmelidir (Seçil 2014).

Eritrositler her zaman aynı hızda hareket etmediklerinden değişik frekans şiftleri oluştururlar. Tüm eritrositlerin değişik hızlardaki hareketi transdüsera kompleks bir sinyal olarak ulaşır. Bu kompleks sinyal “Fast Fourier Transform Analyzer” denen bir aygıtla işlenerek basit frekans elemanlarına ayrılır. “Analog Dijital Çevirici” ile de dijital formata dönüştürülür. Hız bilgisini içeren spektral analizi göstermek için değişik aralıklardaki hızlar aranır ve karelere depolanır. Sonuçta değişik hızlardaki kareler biriktirilir ve zamana göre haritası çıkarılır. Sinyal segmentlerinin arka arkaya işlenmesi ile sürekli Doppler spektrumu oluşturulur. Pratikte gri skala görüntüleme ile entegre edilerek kullanılır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu (range-gate) ve gönderilen ses dalgasının açısı gri skala görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen bölgeden geri dönen ses dalgaları ile ortaya çıkarılan frekans farkı, monitörde gri skala görüntünün yanında hız/zaman (cm/sn) veya frekans/zaman (kHz/sn) grafiği şeklinde gerçek zamanlı olarak izlenebilir. Frekanslı hıza çevirebilmek için Doppler açısı bilinmelidir. Dupleks Doppler USG aslında bir M-mod (motion mode) USG analogudur ve inceleme, temelde bir zamansal çözümleme (temporal rezolüsyon) yöntemidir (Seçil 2014).

Hem verici, hem alıcı olarak çalışan transduser vardır. B-mod görüntü üzerinde, inceleme yapılacak alan işaretlenir. Bu alana örnekleme alanı denir. Ultrason probu, kısa süreli patlamalar şeklinde uyarılır. Bir ses patlaması yapıldıktan sonra cihazın tüm verici ve alıcı devreleri susturulur, örnekleme alanından yansıyan sesin transdüsera ulaşmasına kadar suskun kalan cihaz, tekrar açılır ve sinyal aldıktan sonra tekrar kapanır. Bundan sonra işlemci geri dönen ses dalgasının Doppler kaymasını tespit eder (Topal 2008).

1.2.3.3. Renkli Doppler USG

Renkli doppler görüntüleri de aslında bir spektral görüntüleme değildir, ancak spektral değerler grafikte değil, renkle gösterilir. Proba göre akımın yönü mavi veya kırmızıdır. Akımın hızı, rengin tonları ile belirtilir. Açık, parlak tonlar hızlı akımı, koyu tonlar yavaş

akımı gösterir. Ölçülecek akım hızının üst ve alt sınırları uygulayıcı tarafından seçilir. Venöz çalışmalarda düşük, arteriyel çalışmalarda ise yüksek değerler kullanılır. Renkli doppler; güzel görüntüler ve akım hakkında yararlı birçok bilgi verse de her zaman grafik spektrumun yerini alamaz. Renkli doppler kantitatif değil, kalitatif bir yöntemdir. Bu nedenle akımın değerlendirilmesinde ve stenozun derecelendirilmesinde mutlaka duplex yöntemine başvurulur. Renkli görüntülemeye rengi; faz şifti, renk tonunu ise frekans şifti belirler. Renkli akımın saptanması piksel boyutu ile ilgilidir (Alkan 1999).



Resim 1.5. Umbilikal kordonun insersiyon noktasında renkli Doppler hızı görüntüsü (Babür 2006) Kırmızı pozitif, transdüsera doğru geleni (umbilikal arter) belirtir. Mavi negatif, transdüserden uzaklaşanı (umbilikal ven) belirtir.

Renkli Doppler USG uteroplental ve fetoplental fizyoloji ve patofizyolojiyi değerlendirmede hızlı, güvenilir ve non-invaziv bir inceleme yöntemidir (Fleischer ve ark 1994, Özkur ve ark 1999). Yöntem fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta olup, özellikle yüksek riskli gebelerde perinatal mortalite ve morbidite oranının azalmasında anahtar bir basamak haline gelmiştir (Wladimiroff ve ark 1992, Özcan 2000, Nakai ve Oya 2002). Renkli Doppler USG, fetal distresin erken tanısında diğer testlerden daha önce bulgu vermekte ve bu özelliği ile önemli bir üstünlük sağlamaktadır (Özcan 2000). Renkli Doppler USG'nin, yüksek riskli gebelerde kesin endikasyonu olmasına karşın, düşük riskli gebelerde ve intrauterin gelişme geriliğinde

tarama testi olarak kullanılması halen tartışmalıdır (Nicholson ve Nimrod 1991, Todros ve ark 1995, Özcan 2000).

Renkli doppler USG tekniğindeki gelişmeler, özellikle insan hekimliğinde kadın genital organlarında kan akımında gözlenen fizyolojik ve patolojik değişikliklere ilişkin yeni bulguların elde edilmesine yol açmıştır (Baumgartner 1998, Mayer 1999). Evcil hayvanlarda son yıllara kadar uterus ve ovaryumdaki kan akışkanlığına ilişkin kontroller elektromanyetik akışkanlık sondalarının implante edilmesi gibi invaziv metotlarla yapılmaktaydı. Daha yeni sayılabilecek bir dönemde dişi köpekte ve inekte renkli doppler yöntemiyle genital sistemdeki kan akışkanlığı invaziv olmayan yöntemle ortaya konabilmiştir (Baumgartner 1998, Nautrup 1998).

Renkli doppler yöntemi, frekans spektrumunu renkli ve iki boyutlu ultrasonografik görüntü olarak ortaya koyan tek gerçek dubleks yöntemdir. Renkli doppler ekografi de pulzatif doppler yöntemine göre çalışmaktadır ve benzer avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Normal laminar kan akışkanlığı renk olarak ya kırmızı (proba doğru gelen kan) veya mavi (proptan uzaklaşan kan) olarak görülür. Bu renklerin seçimi araştırmacının kendisine bağlıdır. Diğer renklerden, sarı ve yeşil renkler türbülans tarzındaki akımları gösterir (Nautrup 1998).

Renkli dopplerde son yıllarda “Color-Angio-Mode” yöntemi geliştirilerek bu yöntemle kan akışkanlık hızı değil, kan akışkanlık yoğunluğu renklerle belirlenebilmiştir. Yani, tüm renkli hareketli olan şekiller kan bileşenleri ortaya konup renkli noktalar tarzında B-Resmi üzerine yansıtılırlar. Bu yöntemle yetersiz düzeydeki kan akımı da ortaya konulabilmektedir (Leidl 2000). Veteriner Hekimliği’nde Doğum ve Jinekoloji alanında bu yöntem ilk önce 1996 yılında Bollwein ve Stolla tarafından korpus luteumun vaskülarizasyonunun saptanması amacıyla kullanılmıştır. Bu yöntemde renklerin tonu ve parlaklığı doppler sinyalinin gücünü gösterir. Sinyal gücü doppler kaymasını oluşturan eritrositlerin sayıları ile ilişkilidir. Gürültünün daha az sorun olması, görüntü oluşturmada doppler açısının kullanılmaması ve alaising olmaması yöntemin üstünlükleridir. Gürültünün az olması, kullanılabilir dinamik boyut genişleterek, aygıtın duyarlılığını arttırarak yavaş akımların incelenebilmesini sağlar. Buna karşılık bilgilerin daha uzun sürede toplanması nedeniyle harekete çok duyarlı olması, yöntemin klinik kullanımını önemli ölçüde sınırlar (Baumgartner 1998).

Aslan ve ark (2008) renkli doppler USG'nin Doğum ve Jinekoloji'de korpus luteum üzerindeki vaskülarizasyon yoğunluğunun incelenmesi, ovaryum kistlerinde sağaltım sürecinin izlenmesi ve pulzasyon frekansının elde edilmesinde önemli bir yere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

1.2.3.4. Power Doppler USG

Power Dopplerde, Doppler sinyalindeki hız ve yön bilgisi kullanılmaz. Sadece Doppler kaymasının intensitesi ile görüntü oluşturulur. Bir başka deyişle, power Dopplerde görüntüyü oluşturan Doppler sinyalinin gücüdür. Power Doppler, kan akışını belirlemede daha hassas ve Doppler açısına daha az bağımlıdır. Bu avantajları ile küçük damarlar ve düşük akış hızı gösteren damarlar görüntülenebilir (Oyar ve Gülsoy 2003, Algül ve ark 2003, Zwiebel ve ark 2006).

Görüntünün, inceleme alanından elde edilen sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulduğu yeni geliştirilen bir Doppler uygulamasıdır. Renkli Doppler USG'de görüntüyü oluşturmada temel prensip Doppler şifti iken, PDUS'de Doppler sinyallerinin gücüdür. Renkli Doppler görüntülerde akımın yön bilgisi korunur ve akım yönü transdüsera göre değiştiğinde, rengi de değişir. Fakat power Doppler görüntülemeye, Doppler sinyalindeki hız ve yön bilgisi kullanılmaz, sadece Doppler kaymasının intensitesi ile görüntü oluşturulur (Seçil 2014).

Sonuç olarak PDUS, RDUS ile varlığı ve özellikleri güçlükle gösterilebilen damar içi akımların değerlendirilmesi gereken birçok klinik durumda kullanılabilir. İskemi alanlarından azalmış akımın belirlenmesi, inflamatuvar hiperemi veya tümöral angiogeneziste artmış ve düzensiz akım patternlerini ve tedaviye bağlı vasküler değişikliklerin ortaya konmasında oldukça yararlıdır (Seçil 2014).

1.2.4. Obstetrik Doppler USG Uygulamaları

Obstetrik Doppler USG, fetüs ile anne arasındaki dolaşımın fizyolojik ve fizyopatolojik değişiklikleri anlamamıza yardım eden non invaziv bir yöntemdir (Aytaçlar

2002). Uterin ve umblikal arterlerin incelenmesi, sırasıyla uteroplacental ve fetoplacental dolaşımın perfüzyonu hakkında bilgi verir (Dickey 1997). İnsanlarda obstetrik Doppler USG incelemeleri düşük ve yüksek riskli gebelikleri değerlendirmek ve fetal iyilik halini izlemek için rutin olarak kullanılmaktadır (Vankayalapati ve Hollis 2004, Papageorghiou ve Leslie 2007, Stampalija ve ark 2010). Koyun, özellikle fetal büyüme geriliği ve diğer patolojik durumlarla ilgili, insan obstetrikte model organizma olarak sıklıkla alınmış olmasına rağmen, maternal ve fetal damarların değerlendirilmesinde invaziv teknikler hala kuraldır. Obstetrik Doppler USG, fetal distresin erken tanısında diğer testlerden daha önce bulgu verir, fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde genel obstetrik incelemeyi tamamlar, fetal iyilik halinin tek göstergesi değildir, genel obstetrik incelemeden ayrı, tek başına kullanılmamalıdır (Aytaçlar 2002).

Obstetrik Doppler USG Endikasyonları

1. Spektral Doppler analizleri ile akım hızı ve şekillerinde değişiklik oluşturan patolojilerin saptanması
2. Arteriyel perfüzyonun değerlendirilmesi (testis ve ovaryum torsiyonunda, transplante böbrek rejeksiyonunda olduğu gibi)
3. Akım yönünün saptanması
4. Venöz tromboz veya venöz yetmezliğin araştırılması
5. Doku karakterizasyonunun yapılması
6. Akım debisinin ölçülmesi
7. Vasküler yataktaki direncin tespiti
8. Tümör vaskülarizasyonunun ortaya konmasıdır (Topal 2008).

Tavşanlarda ultrasonografi, laboratuvar çalışmalarında gebeliğin değerlendirilmesi açısından erken dönemde daha kesin bir sonuç sağlaması ve yavru gelişimini takip edebilmesi nedeniyle tercih edilebilecek bir yöntem olabilir (Akar ve Canooğlu 2009).

Obstetrik Dopplerin en sık kullanıldığı olgular asimetrik IUGR (İntrauterin gelişme geriliği) olan fetuslardır. Ana neden malnutrisyon olduğundan fetus hipoksi, asidoz ve

ölüm riski ile karşı karşıyadır. Bu riski saptamak için Doppler ölçümleri yapılan damarlar umbilikal arterler ve ven, uterin arterler, serebral arterlerdir (en sık MCA). Fetal aorta, renal arterler ve duktus venozus da ikinci sıklıkla değerlendirilen damarlardır. Ölçümü yapılan obstetrik spektral Doppler parametreleri sistol/diyastol oranları (S/D), pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksidir (RI) (Akata 2014).

Fetal distresin Doppler ile erken tanınmasının yüksek riskli gebeliklerde morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (Aytaçlar 2002, Akata 2014).

1.2.5. Obstetrik Doppler USG’de İncelenen Maternal ve Fetal Damarlar

Fetal dolaşım, erişkine göre düşük kan basıncı ve yüksek kalp atım hızı ve kardiyak output ile karakterizedir. Gebelik boyunca, umbilikal plasental kan akımı artmasına rağmen, uteroplasental direnç düşer, fetusun periferik rezistansında düşme meydana gelir (Karadeniz 1998). Gebelikte fetomaternal dolaşımdaki kan akımının değerlendirmesinde sıklıkla incelenen damarlar; umbilikal arter, maternal uterin arter, fetal serebral arterler ve aorta olmakla beraber, aşağıdaki damarların tümü incelenebilmektedir. Maternal damarlar içerisinde iliak, uterin, arkuat arterler, fetal damarlar için ise umbilikal arter (UA), umbilikal ven, aorta, vena cava caudalis, duktus arteriosus ve tüm intrakardiyak akım sayılabilir

UA obstetrikte üzerinde en fazla Doppler çalışması yapılan damardır. Her tipteki Doppler yöntemi ile kolaylıkla incelenebilir (Greiss 1982, Kremkau 1993, Bude ve ark 1994). Umbilikal arterin klasik Doppler dalga formunda, sistol sırasında hızlı yükselme, diastol sırasında dereceli olarak azalma ve bir sonraki kardiyak sıklusa kadar süren yönünü değiştirmeyen akım paterni söz konusudur. Umbilikal arterde izlenen tipik düşük dirençli dalga formunda, gebelik ilerledikçe diastolik akım giderek artar. Umbilikal arterde diastol boyunca devam eden akım pasif olup, dolaşan kanı absorbe eden ve gebelik boyunca sayıları giderek artan tersiyer villusların ve küçük arteriyal kanalların sayıları ile ilişkilidir. Plasentadaki periferik direncin giderek azalması, diastol sonu kan akımında artışa yol açmaktadır. Doğal olarak bunun tersi de söz konusu olup, plasental yetmezlik durumlarında azalmış ya da tersine dönmüş akım izlenebilmektedir (Dixon ve ark 1958, Lee 1994). Umbilikal kordun ölçüm yapılan yerine bağlı olarak elde edilen Doppler

indekslerinde ufak farklılıklar olabilmektedir. Fetal solunum ve fetal kalp hızındaki değişikliklerde bu değerleri etkileyebilmektedir (Clapp 1978).

Umbilikal arterde rezistans artışına bağlı izlenen anormal hız ve dalga formu değişiklikleri, intrauterin gelişme geriliği ile güçlü birliktelik gösterir ve plasental perfüzyonun azaldığının erken bir işaretidir (Farmakides ve ark 1988, Fischer ve ark 1991, Fleischer 1994, Karadeniz 1998, Nicolaides ve ark 1999). Ayrıca fetal distres, maternal hipertansiyon ve kötü kontrollü diyabet gibi gebelik komplikasyonlarında UA Doppler USG parametrelerinde değişiklikler gözlenir (Farmakides ve ark 1988, Arduini ve ark 1991). Umbilikal arterin özellikle asit-baz dengesi bozulmasına karşı sensitivitesi oldukça yüksektir (Özcan 2000).

UA akım formu karakteristik olarak testere dişi görünümündedir ve normalde gebelik boyunca artan düşük rezistans profili çizer (Nicholson ve Nimrod 1991, Fleischer ve ark 1994, Nicolaides ve ark 1999). Bu da gebelik yaşı artışı ile paralel olarak PI ve S/D oranında düşüşe neden olur (Nicholson ve Nimrod 1991, Wladimiroff ve ark 1992). Vasküler rezistans ve dolayısı ile Doppler indeksleri fetal abdominal uçta en yüksek, plasental uçta ise en düşüktür (Fischer ve ark 1991, Fleischer 1994, Karadeniz 1998, Özkur ve ark 1999, Mari ve ark 2000). UA Doppler USG ölçümünde esas olan en düşük rezistansı bulmaktır (Özcan 2000).

1.2.6. Veteriner Obstetrik Doppler USG Kullanımı

Doppler kayması prensibi koyun ve keçilerde gebelik tanısı ve fetal kalp hızı tespiti için uzun zamandan beri kullanılmaktadır. B-mode ultrasonografi ile uterusu pencere gibi sunarak, fetal ve plasental gelişimin yanı sıra gebelik yaşını da değerlendirilebilmektedir (Meinecke-Tillmann ve Meinecke 2007).

Doppler USG teknolojisindeki yeni gelişmeler (Continuous wave, Pulsed wave, Colour ve Power Doppler) son yıllarda insan ve büyük hayvan obstetrik uygulaması genişleme sağlamıştır ve non-invaziv teknikler özellikle evcil hayvanlarda uterus, umbilikal ve ovarian kan akımı değerlendirilmesinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Veteriner jinekolojide obstetrik ultrasonografi farklı türlere ait fetal gelişimin izlenmesi,

fetal iyilik halinin belirlenebilmesi ve çeşitli patolojilerde olguların gözlem altına alınması açısından önemli bir tanı aracıdır. Dolayısıyla USG ile fetal izlem hastalıkların tanısı ve tedavisi açısından önem taşımaktadır.

Geniş evcil hayvan türlerinde gebelikle ilgili veteriner çalışmaları atlar (Bollwein ve ark 2003, 2004, Ousey ve ark 2012) sığırlar (Bollwein ve ark 2002, Panarace ve ark 2006, Honnens ve ark 2008, Buczinski ve ark 2009, Silva ve Ginther 2010), koyun ve keçi (Serin ve ark 2010, Elmetwally 2012) üzerinde yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte bir çok pet hayvanı üzerinde de çalışmalara rastlanmaktadır (Di Salvo ve ark 2006, Scotti ve ark 2008, Serin ve Tarımcılar 2009, Polisca ve ark 2010). Obstetrik alanda Doppler USG pratik ve hızlı bir şekilde uygulanması, noninvaziv olması ve fetüsler hakkında gerçek zamanlı sonuçlar vermesi açısından önemli bir ön tanı aracıdır. Doppler USG uygulaması ile farklı türlerdeki maternal ve fetal damarlardaki kan akımı hakkında non-invaziv olarak veri toplanabilmektedir (Nautrup 1998, Bollwein ve ark 2004, Di Salvo ve ark 2006). Bu teknik içerisinde değerlendirilen Color-Doppler ile damarların renkli görüntüsü elde edilebilir ve Pulsed-Doppler incelemelerde pulsatil (PI) ve rezistans indeks (RI) hesaplamaları yapılabilir. Çeşitli türlerde uteroplasental arterler, umbilikal ven, fetal aorta, vena kava kaudalis ve duktus venosus'daki kan akımı eş zamanlı olarak incelenebilmektedir. (Disalvo ve ark 2006, Panarace ve ark 2008, Scotti ve ark 2008, Serin ve ark 2010).

Elmetwally (2012) Doppler USG, küçük ruminantlarda gebelik sırasında uterus ve umbilikal kan akışının değerlendirilmesinde güvenli, doğru, noninvaziv bir yöntem olarak klinik uygulanabilirliği olduğunu göstermiştir. Ayrıca küçük ruminantların gebelik sırasında uterus ve umbilikal kan akımının B-mod ve Doppler mod değerlendirilmesinde hayvan mizacının dikkate alınması sonucuna varmıştır. Fetal büyüme parametrelerine benzer şekilde Doppler indeksleri de hayvanların mizacından etkilenmektedir.

Gebelikte ve gebe olmayan hayvanlarda renkli doppler USG, esas olarak kan damarlarının uygun tanımlanmasına bağlıdır. Sonuç olarak küçük ruminantlarda uterusun damar anatomisi hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir (Elmetwally 2012).

Uterusun kan kaynağı, kadın ve koyunlarda benzerlik gösterdiğinden, büyüme geriliği ve diğer patolojik koşullar için model hayvan olarak kullanılmaktadır. Fakat koyunlarda maternal damarların değerlendirilmesinde invaziv teknikler hala kural vardır.

Ancak son zamanlarda Doppler değerlendirmeleri için anestezi altındaki hayvanların sırt üstü yatarak sabit kaldığı rapor edilmiştir (Acharya ve ark 2007, Abi-Nader ve ark 2011).

1.2.7. Tavşanlarda Gebelik Sürecinde USG Kullanımı

Real-time USG ile uterusun bütünlüğü, abdomen içerisindeki pozisyonu, fetüslerin canlılık durumu ve somatik gelişimi kolaylıkla belirlenebilir (Alaçam 2008). Transabdominal USG ile tavşanlarda çiftleşmeyi takip eden 7. günden itibaren 10-12 mm çapındaki veziküllerin görünmesi sayesinde gebeliğin kesin tanısı hızlı ve güvenilir bir şekilde yapılabilir (Ypsilantis ve Sarathis 1999, Gutierrez ve Zamaro 2004, Chavet-Palmer ve ark 2008). Tavşanlarda gebelik sürelerinin (30-32 gün) kısadır. Gebe tavşanlardaki fetal monitorizasyon veteriner hekimlikte oldukça yeni bir araştırma konusudur (Chavet-Palmer ve ark 2008, Polisca ve ark 2010). Bununla birlikte tavşan plasentasının hemokoriyal-diskoidal yapısının kadın plasentası ile uyumlu olması nedeniyle tıp hekimliğinde de deneysel çalışmalarda tercih nedenidir (Enders ve Carter 2004, Carter 2007).

Fetal gelişim, yetişkinlerin metabolik hastalıklara yatkınlığını etkileyen önemli bir faktördür. Tavşan gibi hayvan modellerinde, fetal büyümenin etkisini incelemek amacıyla ilaveten geliştirilen ölçüm yöntemlerinde, fetal ve plasental boyutları ve canlılığı sabit ve onaylanmış olmalıdır (Chavatte-Palmer ve ark 2008).

Tavşanlarda ultrason kullanılması, tavşanlarda gebeliğin tanısında alternatif bir yöntemdir. Gebelik tespiti 7.gün USG ile belirlenebilir. Tanı yöntemi olarak ultrasonun kullanılması, tavşanların taşıdıkları embriyo sayısının bilinmesini sağlamamaktadır. Hayvanların yaptığı doğum sayısı, cins ve yaşı veziküllerin boyutunu herhangi bir şekilde etkilememektedir (Gutierrez ve Zamora 2004).

Chavatte-Palmer ve ark (2008) gebeliğin geç döneminde, embriyo nakli yapılanlar ile doğal çiftleştirmeyle olan fetüsler karşılaştırıldığında, uterusu sınırlı sayıda nakledilen fetusların doğal çiftleştirme sonucu olan fetüslerden önemli ölçüde daha büyük olması muhtemelen çok yavru olduğundan yavru başına düşen alanın daralmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Polisca ve ark (2010) yaptıkları bir çalışmada tavşanlarda gebeliğin 10. gününden itibaren her dört günde bir 5.5 - 7.5 MHz mikrokonveks transabdominal prop kullanılarak renkli ve pulsed wave Doppler ultrasonografi ile kan akımının dalga şekilleri incelenmiştir. Umblikal arter, gebeliğin 22. gününe kadar kesintili diyastolik dalga biçimi saptanabilir iken utero-plasental kan akımı, dik artışlar ve SPV nin azalması ile yavaş diyastolik dalga ve nispeten yüksek EDV ile karakterizedir. Gebeliğin 10. gününden 22. Günü arasında fetal aorta kan akımı kesintili, fakat daha sonra diastolik pik ölçülebilir. Fetal vena kava kaudalisin kan akımı, küçük bir diyastolik pik ardından sistolik pik ile karakterize edilir. Gebelik boyunca, utero-plasental damarlar haricinde, maternal ve fetal damarların SPV ve EDV artmış ($\alpha < 0,05$) iken PI ve RI azalmıştır. Fetüsün ve plasenta damarlarının normal ve patolojik durumlarda fonksiyonel kan akımı değişiklikleri Doppler USG kullanımında tavşanların geçerli bir deneysel hayvan modeli olabileceğini teyit etmektedir.

Sunulan çalışmada deneysel ketozis oluşturulan gebe tavşanlarda uygulanacak UA Doppler USG muayene sırasında Doppler indekslerindeki olası değişimin ve hastalığın fetal etkilerinin belirlenmesi konusunda tanı değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hayvan Materyali

Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma materyalini 14 adet sağlıklı Yeni Zelanda ırkı dişi tavşan oluşturdu. Çalışmanın yürütülmesi Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından (ADÜ-HADYEK) B.30.2.ADÜ/050.04/2011/101 sayılı karar ile uygun bulundu. Fertilitesi önceden belirlenmiş olan aynı ırktaki erkek bireylerle kontrollü olarak çiftleştirilen tavşanlara aynı gün ovulasyonu desteklemek amacıyla 0,2 ml/IM buserelin enjekte edildi. Gebelik tanısı 9. günlerde transabdominal USG ile belirlendi, haftalık muayaneler ile gebeliğin devamı takip edildi.

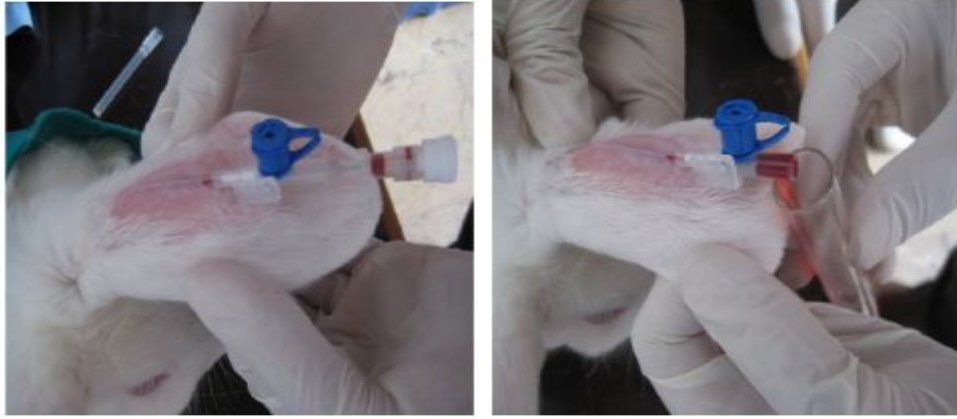
2.2. Deneysel ketozis oluşturulması, kan ve idrar örneklerinin alınması

Ketozis grubundaki (n=7) gebe tavşanlar gebeliğin 25 ± 1 günlerinde başlamak üzere 5 gün boyunca aç bırakıldı. Ketozis tablosunun klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Kontrol grubundaki (n=7) hayvanlar normal şekilde beslenmeye devam edildi.

Her iki çalışma grubunda denemenin ilk gününden (0. Gün) başlayarak 5 gün boyunca 24 saat arayla kulaktan venöz kan örnekleri alındı. Tavşan zapturapt altına alındıktan sonra kan alınacak kulak tıraşlanıp, alkol ile silerek temizlendi. Ven parmak ile sıkıştırarak dikkatli bir şekilde damar içine girilip, yeterli miktarda kan alındı. Kan alındıktan sonra bölgeye gazlı bez ile bastırılarak kanamanın tamamen durduğundan emin olduktan sonra tavşanlar kafeslerine bırakıldı.



Resim 2.1. Kullanılan intraket ve tüp



Resim 2.2. Kulaktan kan alınması

Kan, santrifüj edildikten sonra serum örneklerinden glukoz ve β -HBA değerlerine bakıldı.



Resim 2.3. Glukoz için kullanılan ticari kit ve Sinnowa BS 3000P Çift Okumalı Fotometre



Resim 2.4. β -HBA için kullanılan ticari kit ve Shimadzu 1601 spektrofotometre

Kafesler günlük olarak temizlendikten sonra bir naylon serilerek hayvanların idrar yapmaları beklenildi. Alınan günlük idrar örneklerinde strip muayene yöntemiyle keton cisimcikleri araştırılarak hastalığın kesin tanısı yapıldı



Resim 2.5. İdrar örneğinin idrar stripi ile ketozis bakımından değerlendirilmesi

2.3. Umbilikal arter Doppler USG ölçümleri

Ultrasonografik muayene için tavşanlar sırt üstü yatırıldı. Abdominal bölge tıraşlanarak hazırlandı. Denemenin 0. gününden itibaren her iki grupta da Doppler USG ile sol abdomenin en kaudalinde gözlenen yavru üzerinden UA pulsatilite (PI) ve rezistans (RI) değerleri kaydedildi. Göbek kordonunun orta kısmındaki serbest noktadan Pulsed Wave (PW) Doppler USG incelemesi yapıldı. Muayene işlemleri sırasında fetüs ve/veya annenin hareketlenmesi ya da solunum hızının arttığı durumlarda doppler uygulamasına ara verildi. Velosimetrik ölçümler alınmadan önce, en az 3 düzenli kardiyak siklus eğrisinin gözlenmiş olmasına dikkat edildi. Bununla birlikte çekimler sırasında maternal - fetal

dokularda olası termal ve kavitasyon etkisini en aza indirmek için 30 sn ölçüm sonrası en az 60 sn ara verildi. İnsonasyon açısının 20^o'nin üzerinde olan pozisyonlardaki ölçümler değerlendirme dışı bırakıldı.



Resim 2.6. Ultrasonik ölçümlerde kullanılan Pie Medical My-Lab30 B-mod / Doppler ultrasonografi cihazı

2.4. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistikî yönden incelenmesi, Minitab-16 programında Student t testi ve χ^2 testi ile yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışmanın deney aşamasının başladığı birinci yaz döneminde düzensiz sikluslar ve anöstrus olgusu ile karşılaşıldı. Çalışmaya bir kaç ay ara verilmesini takiben cinsel aktivitenin düzene girdiği ve fertil östrusların tekrar başladığı görüldü. Gebelik süreci boyunca hayvanlarda herhangi bir genel ve reproduktif sorunla karşılaşılmadı. Gebelik süresinin fizyolojik sınırlarda (28-30 gün) sonlanmasını takiben tüm doğumlar müdahalesiz bir şekilde vaginal yoldan gerçekleşti. Yavruların anne sütü aldığı dönemde anneleri tarafından reddedilme riski göz önünde bulundurularak elle temas mümkün olduğunca engellendi. Doğan yavrularda makroskobik bakıda herhangi bir anomali ve patolojiye rastlanmadı. Postpartum süreç boyunca anne tavşanlarda genel sağlık problemi görülmedi.

Ketozis indüksiyonu sırasında gruptaki tüm tavşanların dış bakısında hareket azalması, uyuşukluk ve taşipne gözlemlendi.

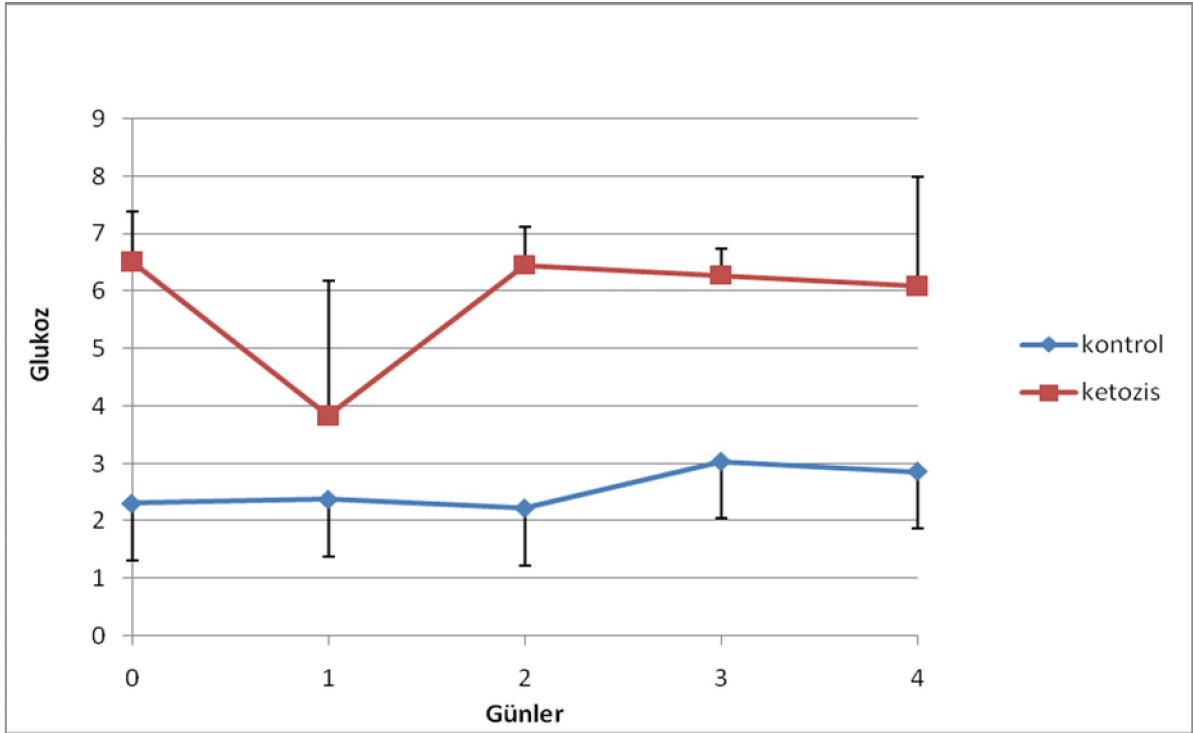
Denemenin ilk gününden (0.gün) itibaren 5 gün boyunca kontrol ve ketozis grubundaki hayvanlardan alınan venöz kan serum örneklerinden elde edilen glukoz ve β -HBA verileri istatistikî olarak değerlendirilip, aşağıdaki tablo ve çizelgelerde sunulmuştur.

İstatistiksel yönden değerlendirildiğinde kontrol grubu ile ketozis grubu karşılaştırıldığında ketozisli tavşanlardaki serum glukoz düzeyinin önemli oranda yükseldiği görülmektedir ($p < 0.05$), (Tablo 3.1. Çizelge 3.1.).

Tablo 3.1. Ketozis ve kontrol grubundaki tavşanlara ait günlük ortalama serum glukoz değerleri (mmol/ml)

	1. gün(mmol/ml)	2. gün (mmol/ml)	3. gün (mmol/ml)	4. gün (mmol/ml)	5. gün (mmol/ml)
Kontrol Grubu (n=7)	2,31 $\pm$ 1,75	2,38 $\pm$ 1,8	2,23 $\pm$ 1,82	3,04 $\pm$ 1,57	2,87 $\pm$ 2,32
Ketozis Grubu (n=7)	6,52 $\pm$ 0,86	3,83 $\pm$ 2,35	6,46 $\pm$ 0,66	6,28 $\pm$ 0,46	6,09 $\pm$ 1,89

Çizelge 3.1. Ketozis ve kontrol grubundaki tavşanlara ait günlük ortalama serum glukoz değerleri ($p < 0.05$).



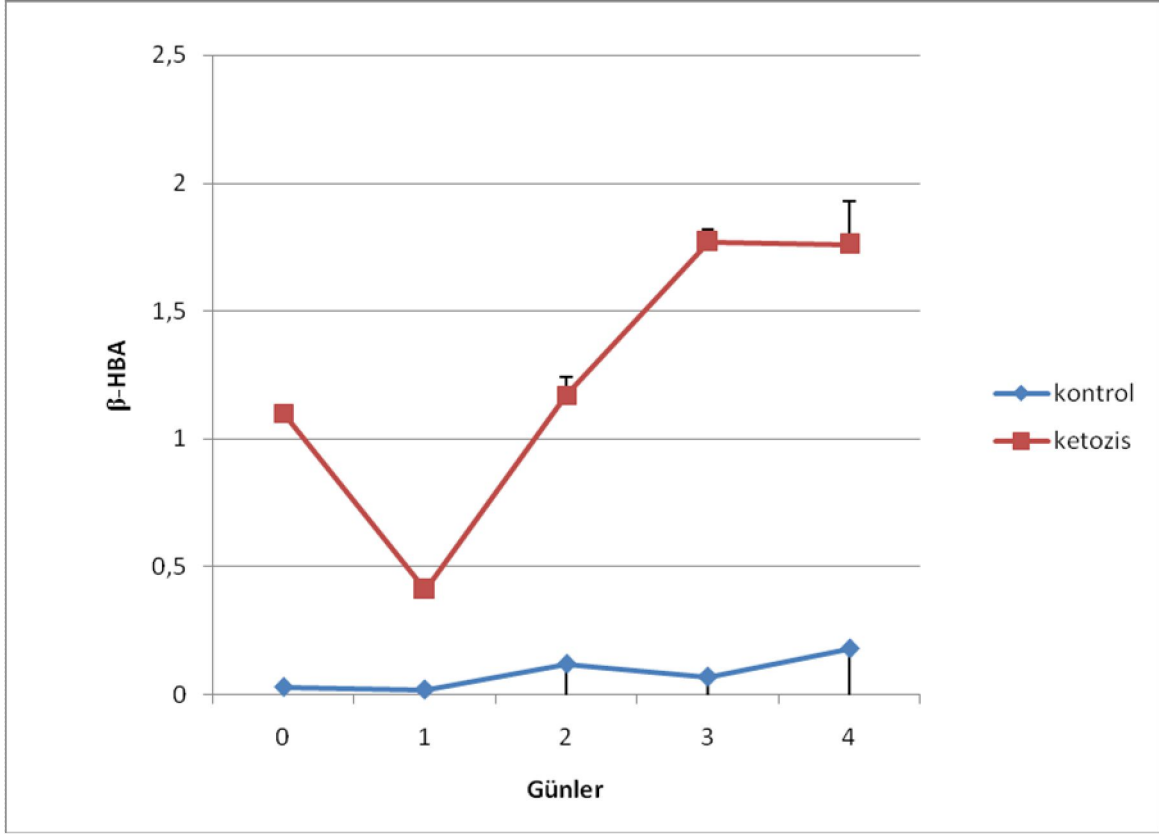
Çalışma gruplarına ait günlük ortalama serum β -HBA değerleri aşağıda sunulmuştur (Tablo 3.2. Çizelge 3.2.)

Tablo 3.2. Ketozis ve kontrol grubundaki tavşanlara ait günlük ortalama serum β -HBA değerleri (mmol/l)

	1. gün (mmol/l)	2. gün (mmol/l)	3. gün (mmol/l)	4. gün (mmol/l)	5. gün (mmol/l)
Kontrol Grubu (n=7)	0,03 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0	0,12 $\pm$ 0,07	0,07 $\pm$ 0,05	0,18 $\pm$ 0,17
Ketozis Grubu (n=7)	1,1 $\pm$ 0,05	0,41 $\pm$ 0,41	1,17 $\pm$ 0,5	1,77 $\pm$ 1	1,76 $\pm$ 1,09

Tüm günlere ait ölçümler istatistiki açıdan değerlendirildiğinde ketozis grubundaki serum β -HBA düzeyinde anlamlı artış görülmüştür ($p < 0.05$).

Çizelge 3.2. Ketozis ve kontrol grubundaki tavşanlara ait günlük ortalama serum β -HBA değerleri ($p < 0.05$).



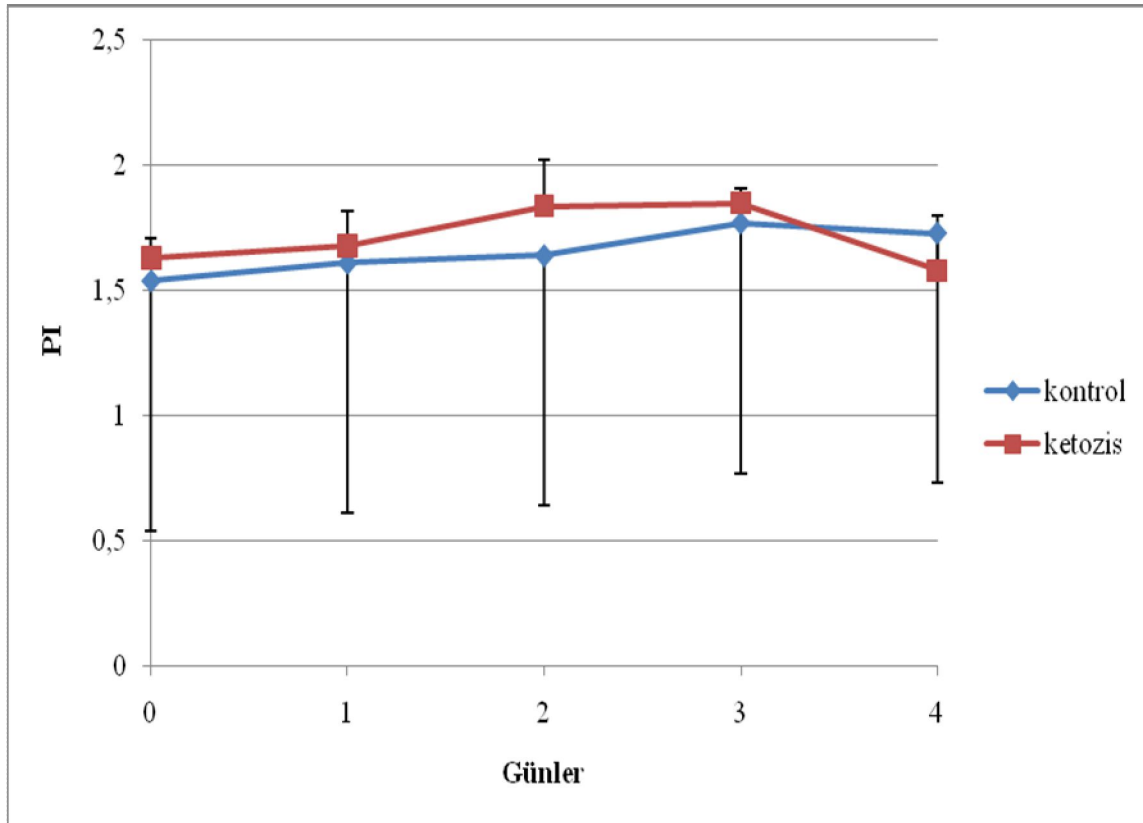
Ketozis grubunda belirgin bir şekilde β -HBA değerlerinin yükselmesi, hayvanlarda açlığa bağlı olarak deneysel ketozis oluştuğunu doğrulamıştır.

Çalışma gruplarına ait günlük ortalama fetal UA pulsatilite (PI) ve rezistans (RI) indeks değerleri aşağıda sunulmuştur (Tablo 3.3. Tablo 3.4. Çizelge 3.3. Çizelge 3.4)

Tablo 3.3. Ketozis ve kontrol grubuna ait günlük ortalama UA PI değerleri ($p > 0.05$).

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün
Kontrol Grubu (n=7)	1,54 $\pm$ 0,08	1,61 $\pm$ 0,14	1,64 $\pm$ 0,18	1,77 $\pm$ 0,06	1,73 $\pm$ 0,22
Ketozis Grubu (n=7)	1,63 $\pm$ 0,16	1,68 $\pm$ 0,22	1,84 $\pm$ 0,22	1,85 $\pm$ 0,31	1,58 $\pm$ 0,26

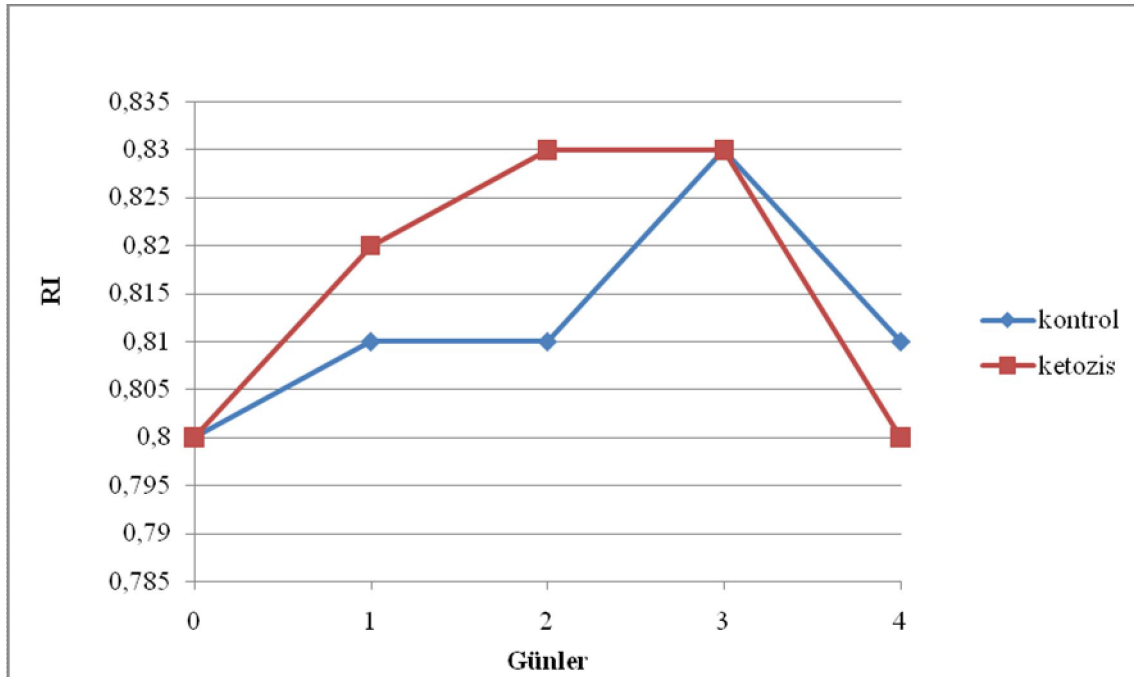
Çizelge 3.3. Ketozis ve kontrol grubuna ait günlük ortalama UA PI değerleri ($p > 0.05$).



Tablo 3.4. Ketozis ve kontrol grubuna ait günlük ortalama UA RI değerleri ($p > 0.05$).

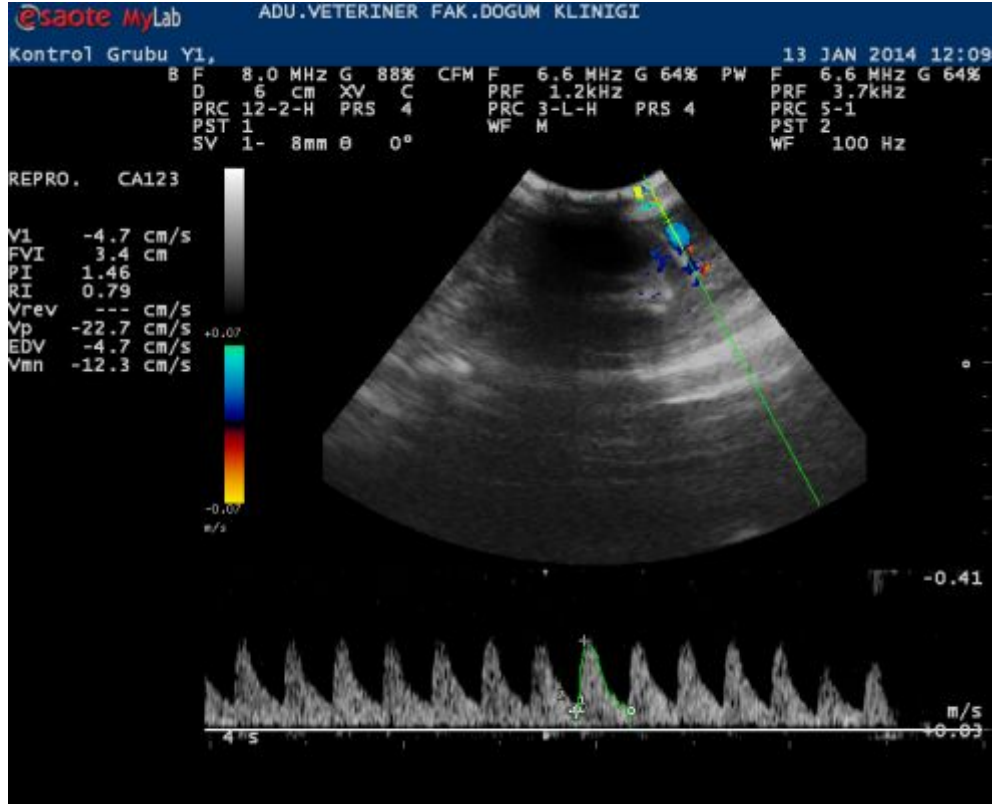
	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün
Kontrol Grubu (n=7)	0,8 $\pm$ 0,02	0,81 $\pm$ 0,02	0,81 $\pm$ 0,03	0,83 $\pm$ 0,02	0,81 $\pm$ 0,04
Ketozis Grubu (n=7)	0,8 $\pm$ 0,03	0,82 $\pm$ 0,05	0,83 $\pm$ 0,04	0,83 $\pm$ 0,05	0,8 $\pm$ 0,41

Çizelge 3.4. Kontrol ve ketozis grubuna ait günlük ortalama UA RI değerleri ($p > 0.05$).



Her iki çalışma grubunda da UA pulsatilite (PI) ve rezistans (RI) değerlerinde istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

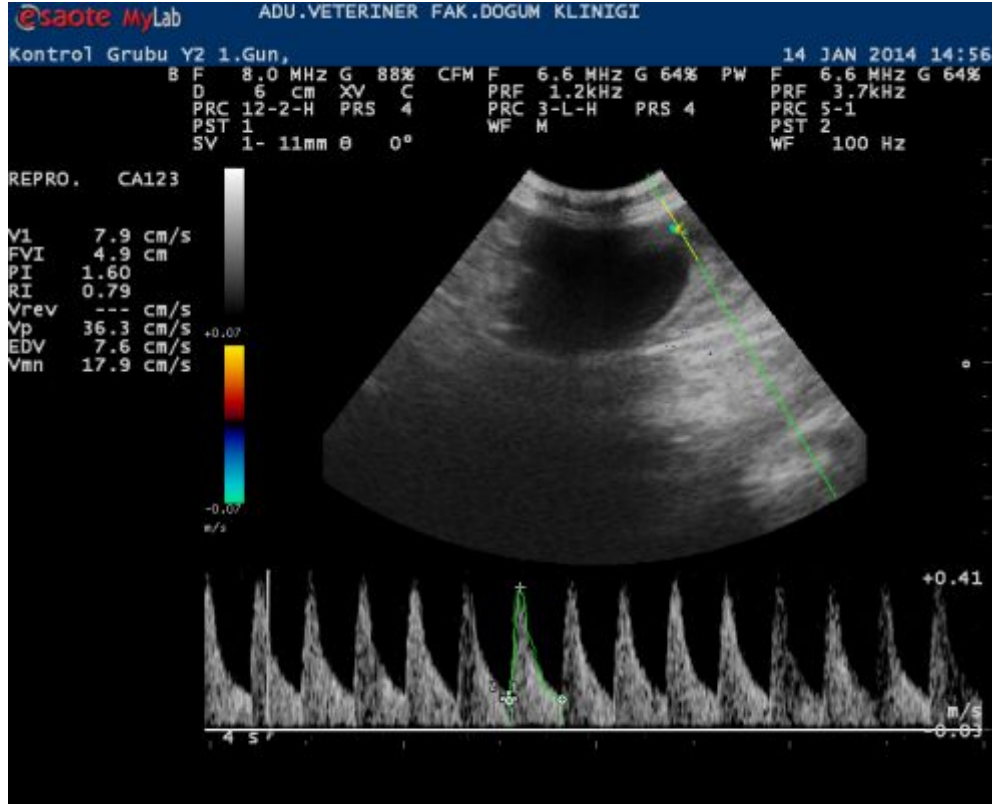
Çalışmanın her gününe ait kontrol ve ketozis gruplarından birer USG görüntüleri aşağıdaki resimlerde gösterilmiştir (Resim 3.1. - 3.10).



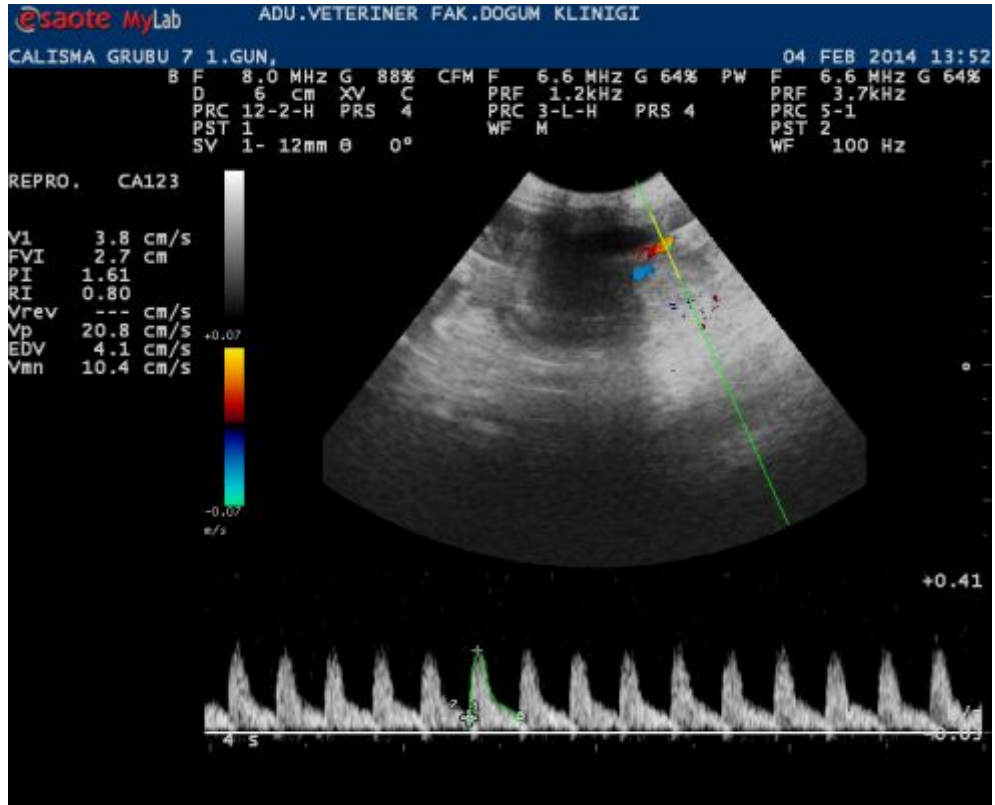
Resim 3.1. Denemenin ilk günü (0. Gün) kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri



Resim 3.2. Denemenin ilk günü (0. Gün) ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri



Resim 3.3. Denemenin 1. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri



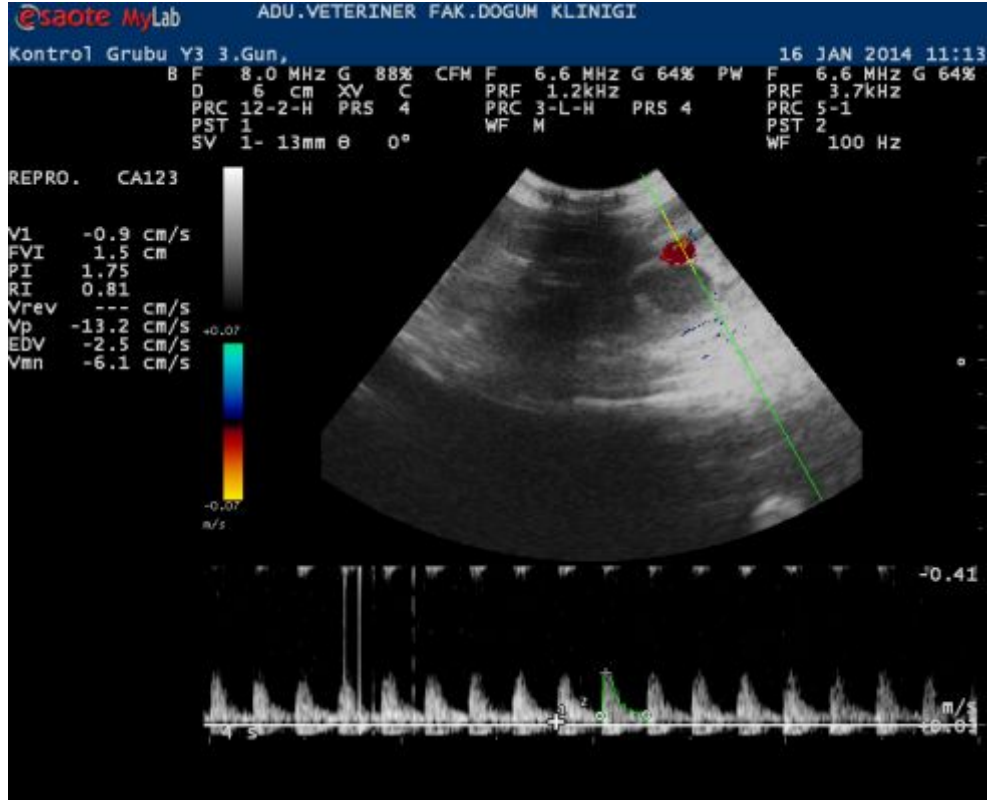
Resim 3.4. Denemenin 1. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri



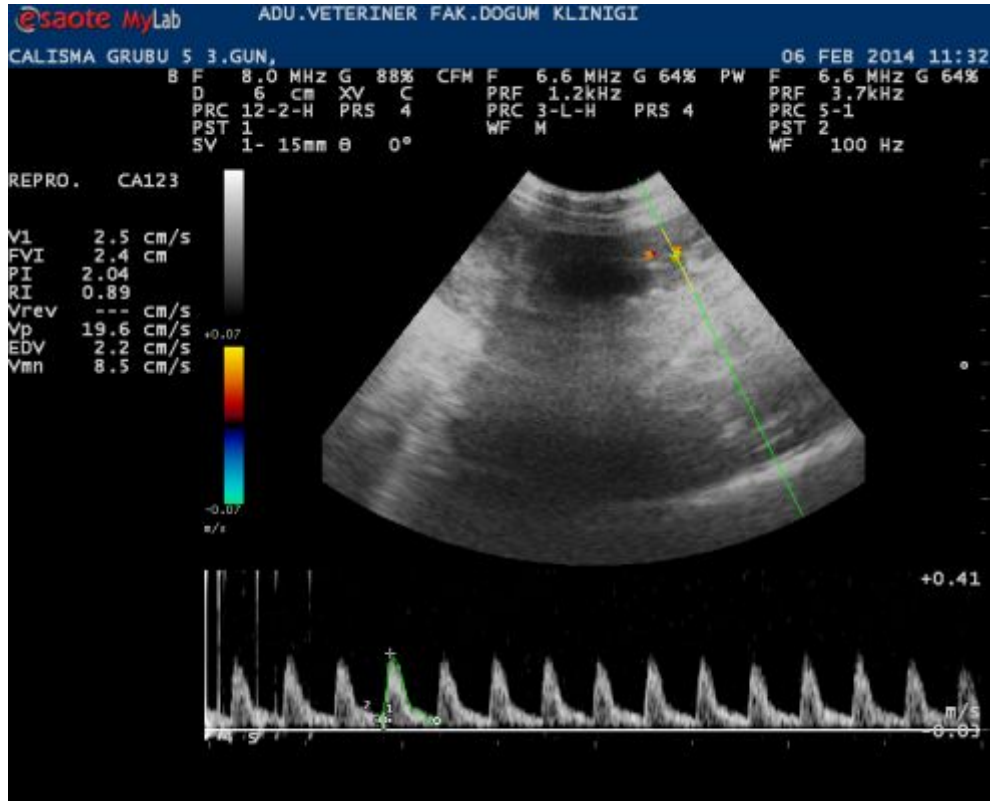
Resim 3.5. Denemenin 2. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri



Resim 3.6. Denemenin 2. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri



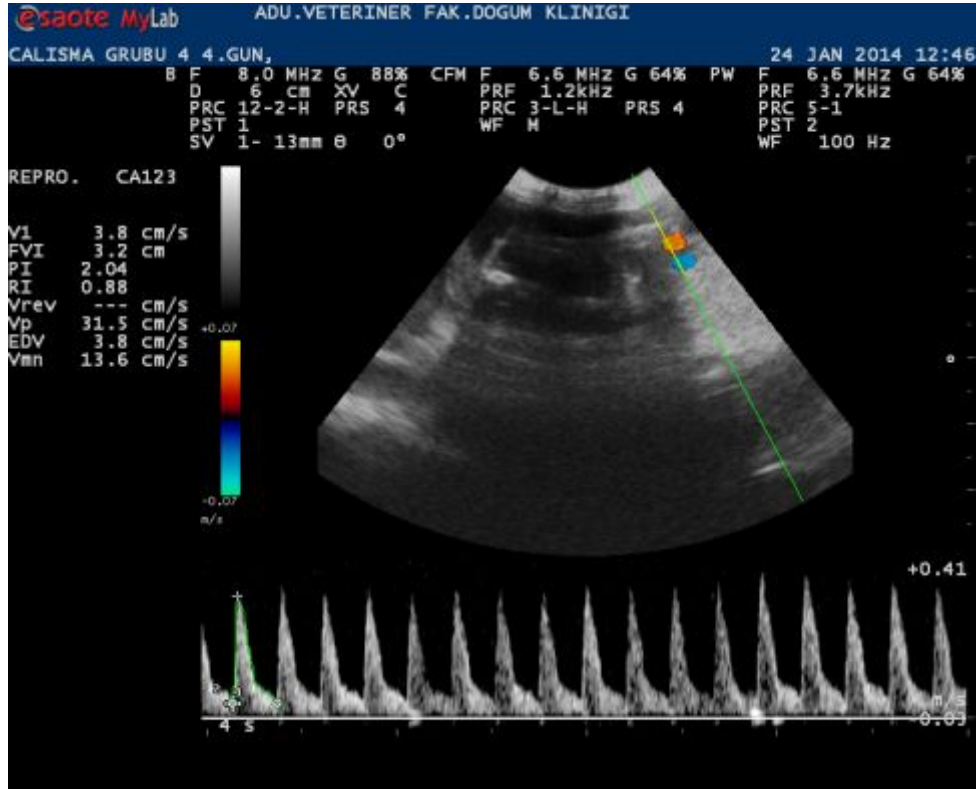
Resim 3.7. Denemenin 3. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri



Resim 3.8. Denemenin 3. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri



Resim 3.9. Denemenin 4. günü kontrol grubuna ait PI ve RI değerleri



Resim 3.10. Denemenin 4. günü ketozis grubuna ait PI ve RI değerleri

4. TARTIŞMA

Gebe tavşan modeli plasental yapısının benzerliği başlıca olmak üzere, bakım ve besleme kolaylıkları ve kısa süren gebelik süresi gibi nedenlerle gebelik fizyolojisinin tanınması bakımından oldukça önemlidir. Sunulan çalışmada koyun ve keçilerdeki gebelik ketozisinin tanısında yeni yöntemlerin varlığı araştırılmış ve bunun için tavşan fetus modeli kullanılmıştır.

Tavşanlarda gebelik teşhisi klinik deneyime bağlı olarak abdominal palpasyon ile çiftleştirmeden sonraki 10-14. günlerde yapılabilir. Tavşanlarda abdominal gazların ses dalgalarını bloke ettiği için USG sırasında çok sayıda artefakt oluşmaktadır. Erken dönem USG’de, embriyonik vezikül barsaklardaki gaz ve dışkı yumaklarıyla karıştırılabilir (Ypsilantis ve Sarathis 1999). Bu nedenle gelişmiş ve uygun bir donanım ile tecrübeye sahip olmayan uygulayıcıların, ilerleyen günlerde embriyo ve plasentayı da belirleyerek gebelik tanısı koymalarının faydalı olabileceği düşünülmektedir (Akar ve Canooğlu 2009). Sunulan çalışmada Chavatte-Palmer ve ark (2008), sonuçlarına paralel olarak gebelik kesesi 7. günde görülebilmüş ancak kesin olarak 9. günde yapılabilmektedir.

Polisca ve ark (2010), tavşanlarda inceleme yapılan damarların gebeliğin 10. gününden önce küçük olmasından dolayı tanımlanamadığını ve Doppler USG verilerinin güvenilir olmadığını işaret etmişlerdir. Sunulan çalışmada buna benzer şekilde gebeliğin 9. gününden itibaren PI ve RI değerlerinin ölçümleri yapılabilmektedir. Mevcut USG cihazının teknik özelliklerinin burada önemli etkisi olduğu düşünüldüğünde, bu sınırı birkaç gün daha geriye çekmek mümkün olacağını düşünmekteyiz.

Çalışma süresince PI ve RI kayıtlarındaki değişiklikler üzerine yoğunlaşmış olsa da traseler üzerinde öngörülememiş ve mevcut ketozisle ilgili olduğu düşünülen diğer abnormalitelere de rastlanmamıştır. Tüm çalışma materyalinde gebelik sürecinde UA Doppler ölçümleri sırasında diastol sonu blok, ters akım görüntüsü ya da sistol sonu çentiklenme (notch) gibi patolojik olduğu kanıtlanmış ve rutin uygulamalardaki alarm görüntülerinin hiçbirisi gözlenmemiştir.

Teorik olarak, gebelik toksemisinin özellikle çoklu gebeliklerde uteroplazental dokunun artan enerji ihtiyacının karşılanamaması sonucu oluşmaktadır. Diğer yandan koyunlarda geç gebelik döneminde yetersiz beslenme sonucu meydana gelebilecek gebelik

toksemisinin sıklıkla tolere edildiği de bildirilmektedir (Bergman ve ark 1974). Gebelik toksemisi glukozun yararlanılabilirliğinin nispeten azalmasının yanında, büyüyen uterusun glukoz ihtiyacının artması nedeniyle gebeliğin geç dönemlerinde meydana gelebilmektedir. Aynı zamanda fetal enerji tüketimi ve büyüme hızı, besin maddelerinin ve özellikle de glukozun alınmasıyla yakından ilgilidir (Clapp 2006). Ancak gebeliğin son dönemindeki enerji ihtiyacı gebelik toksemisinin gelişme nedenini tam olarak açıklayamamaktadır. Koyunlarda negatif enerji dengesi gebeliğin son dönemine göre laktasyonun başlangıç döneminde daha fazladır (Harmeyer ve Schlumbohm 2006). Ayrıca koyunlarda vücut rezervlerinin mobilizasyon oranı, gebeliğin son dönemine göre laktasyonun ilk haftasında daha fazladır. Dolayısıyla gebeliğin son döneminde vücut rezervlerinin mobilizasyon oranı ve ketogenezis oranı reproduksiyon siklusunun maksimum değerlerine ulaşmaz. Koyunlarda gebelik toksemisinin çoğunlukla gebeliğin son döneminde neden ortaya çıktığı açıkça bilinmemektedir (Baird ve ark 1983). Dolayısıyla hastalıktan korunma aşamasında bazı noktaların gözden kaçtığı söylenebilir. Kontrolü konusunda eksiklikleri bulunan böyle bir hastalığın ekonomik zararı da düşünüldüğünde tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, prognozun takibinde yardımcı olabilecek ek uygulamaların varlığının araştırılması önem kazanmaktadır.

Gebe kobay, rat ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda sınırlı beslenme ve/veya aç bırakılması ile ketonemi göstermesi çalışmadaki indüksiyon süreci ile uyumludur (Bergman ve Sellers 1960, Scow ve ark 1964, Jean-Blain ve Durix 1985). Gebelik sırasında ve laktasyonun başlangıç döneminde, koyunlarda serum glukoz düzeyinin değişim göstermediği ileri sürülmesine rağmen (Fırat ve Özpınar 1996), gebe koyunlardaki serum glukoz düzeylerinin gebe olmayan veya laktasyon dönemindekilere göre düşük olduğu da görülmüştür (Hamadeh ve ark 1996). İstatistiksel yönden değerlendirildiğinde kontrol grubu ile ketozisli grup karşılaştırıldığında glukoz değerlerinde önemli bir fark gözlemlenmemiştir ($p > 0.05$). Ancak ketozis grubundaki tavşanların kan glukoz düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olmasının ketozis indüksiyonu sırasında oluşan strese bağlı olduğu düşünülebilir.

Çalışmanın ilk günü ketozis grubunda β -HBA düzeyinde belirgin azalma, ilerleyen günlerde yerini artışa bırakmıştır. Sunulan çalışmada ketozis grubunda belirgin bir şekilde β -HBA değerlerinin yükselmesi, hayvanlarda açlığa bağlı olarak deneysel ketozis oluştuğunu göstermektedir. Sunulan çalışmada ketozis grubunun β -HBA düzeyinin yüksek

olması literatür çalışma ile uyum göstermektedir (Kennerman 2004, Durak ve Altınar 2006).

Umbilikal arter Doppler indekslerinin fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde kullanımı ağırlıklı olarak gelişim geriliği görülen daha kronik olgular için sözkonusudur. Bununla birlikte gestasyonel diyabetli hastalarda bozulan karbonhidrat metabolizmasının fetal dolaşım üzerindeki olası etkileri önemli bir araştırma konusu olmuştur. Sarno ve ark (2014) sağlıklı gebelerde UA Doppler indeksleri arasında pozitif korelasyon bulunduğunu, obezitenin feto-plasental damarlar üzerinde negatif bir etkiye sahip olduğunu işaret etmekte, çalışma sonucunda umbilikal Doppler ölçümlerinin değerlendirilmesinde maternal canlı ağırlığın dikkate alınması gerektiğini ileri sürmektedirler. Evcil hayvanlarda obezitenin ketozis oluşumunda hazırlayıcı faktör olduğu göz önüne alındığında gebelik izlemi açısından Doppler USG uygulamalarının yardımcı etkisi olabileceği düşünülebilir.

Salvesen ve ark (1993) diyabetli gebelerde sağlıklı olan fetusların maternal ve fetal Doppler indekslerinde herhangi bir anomaliye rastlanmadığını, sadece IUGR olan fetuslarda beklenen indeks değişimleri saptanabileceğini bildirmektedir. Benzer şekilde Pietryga ve ark (2006) diyabetli gebelerde UA damar direncinin doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığı ile ilişkili olsa da maternal HbA1c düzeyleri ile ilgili olmadığını, plasenta Doppler ultrasonografi preeklampsi ve IUGR olan gebelikler dışında Doppler USG'nin gestasyonel diyabetlilerde fetal izlem için klinik değeri olmadığını kaydetmişlerdir.

Bununla birlikte gestasyonel diabetli annelerin fetuslarında anormal PI bulgularına rastlanıldığı olguların da bulunduğu çalışmalar mevcuttur (Fadda ve ark 2001). Maruotti ve ark (2014) diyabetli gebeliklerde düşük UA pulsatilitesi gösteren fetuslarda makrozomi olasılığının yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Buna göre gebelik diyabetinin fetal etkilerinin görülmeye başlandığı noktada UA pulsatilitesinde azalma olduğu görülmektedir. Dolayısıyla olası maternal karbonhidrat metabolizmasının fetal hemodinami üzerindeki olası etkisi göz önünde tutularak, gebe takibinde daha dikkatli olunması, obstetrik USG uygulamalarına önem verilmesi gerektiği söylenebilir.

Li ve ark (2014) diyabetli gebeliklerde gebeliğin çok daha erken aşamalarında UA kan akımının fetal gelişim kritik öneme sahip olduğu bildirmektedirler.

Gebelik toksemisi başlıca koyunlarda olmak üzere tüm ruminantlarda görülebilen, anne ve yavru kayıplarına neden olan önemli bir metabolik hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılan klinik ve laboratuvar bulguları akademisyen ve saha hekimleri tarafından etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak gelen vakalarda sadece maternal verilerin değerlendirilmesi, hastalığın yavrularda yarattığı patolojinin düzeyinin henüz belirlenememiş olması dikkat çekicidir. Gebelik toksemisi görülen hayvanlarda hastalığın tanı ve prognozuna ilişkin yeni belirteçlerin varlığının araştırılması yönünde benzer çalışmaların tekrarlanması, ketozis indüksiyonu, hastalığın süresi, farklı rasyon kullanımı gibi değişikliklerin yapılması, Doppler ölçümleri için farklı damarların kullanımı gibi varyasyonların sağlandığı çalışmalar sayesinde gebelik toksemisi hakkında yeni bilgiler elde edilmesi mümkün olacaktır.

5. SONUÇ

Gebelik toksemisi başlıca koyunlarda olmak üzere tüm ruminantlarda görülebilen anne ve yavru kayıplarına neden olan önemli bir metabolik hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılan klinik ve laboratuvar bulguları akademisyen ve saha hekimleri tarafından etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak gelen vakalarda sadece maternal verilerin değerlendirilmesi, hastalığın yavruarda yarattığı patolojinin düzeyinin henüz belirlenememiş olması dikkat çekicidir. Gebelik toksemisi görülen hayvanlarda hastalığın tanı ve prognozuna ilişkin yeni belirteçlerin varlığının araştırılması bu çalışmanın ana fikrini oluşturmuştur. Non-invaziv bir yöntem olan USG sayesinde tespit edilebilecek bu belirteçlerin tespiti sayesinde gebelik toksemisi hakkında yeni bilgiler elde edilmesi açısından önemli olacaktır.

Tavşanlar gebelik sürelerinin kısa oluşu, bakımlarının kolaylığı ve ucuza temin edilmesi gibi avantajlara sahiptir. Yapılan literatür çalışmasında çalışma konusuyla ilgili son yıllarda gerçekleştirilmiş ve sınırlı sayıda araştırma olduğu görülmüştür. Gebelikte görülebilecek çeşitli feto-maternal kaynaklı hastalıkların tanısı ve prognozunun belirlenmesi yönünden sağlıklı fetusların özelliklerinin belirlenmesi bu ve benzeri çalışmalardan elde edilecek veriler sayesinde mümkün olabilir.

Yapılan çalışmalar, Doppler indeksleri PI ve RI değerlerindeki anormal bulguların preeklamsi, IUGR, gestasyonel diabet, makrozomi gibi komplikasyonları akla getirerek gebelerin daha yakın, dikkatli takip edilmesi gerektiğine ve obsterik USG uygulamalarının önemli olduğunu göstermektedir.

Ketozis tablosu oluşan 5 gün boyunca yapılan Doppler USG muayene sonuçları incelendiğinde UA PI ve RI değerlerinden iki grup arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark saptanmamakla birlikte hiçbir muayene sırasında diastol sonu blok, ters akım ve sistol sonu çentiklenme gibi fetal stres belirteçleri de görülmemiştir.

Sonuç olarak, sunulan çalışmada gebeliğin son haftasında aç bırakılarak ketozis indüksiyonu yapılan gebe tavşanlarda fetal UA Doppler indekslerinde tanı amacıyla kullanılabilir belirsiz bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu konuda benzer çalışmaların sayısının azlığı ve veteriner hekimlik alanında yeni bir çalışma konusu olduğu düşünüldüğünde gelecekte yapılacak benzer çalışmaların gerekliliği açıktır.

ÖZET

Bu çalışmada deneysel ketozis oluşturulan gebe tavşanlarda fetal Doppler USG ile fetal dolaşım üzerindeki değişikliklerin tespiti ve umbilikal arter Doppler indekslerinin tanı değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma materyali olarak 14 adet sağlıklı 3,6 – 4,1 kg ağırlığındaki Yeni Zelanda ırkı dişi tavşan kullanıldı. Tüm tavşanlar aynı ırktan fertil erkek bireylerle kontrollü olarak çiftleştirildi. Gebelik tanısı amacıyla 9. günde 8 MHz mikrokonveks prob ile transabdominal USG yapıldı. Gebe hayvanlardan ketozis grubundaki (n=7) tavşanlara gebeliğin son trimesterinde 5 gün boyunca aç bırakılarak ketozis indüksiyonu yapıldı. Kontrol grubundaki (n=7) hayvanlar ise normal şekilde beslenmeye devam edildi. Ketozis indüksiyonu gebeliğin 25±1 günlerinde başlanıp, hastalığın kesin tanısı günlük idrar örneklerinin strip muayenesinde keton cisimciklerinin varlığına göre yapıldı. Her iki çalışma grubunda 5 gün boyunca 24 saat arayla alınan venöz kan serum örneklerinden glukoz ve Beta-hidroksi bütirat (β -HBA) değerleri kaydedildi. Ek olarak gebelik toksemisinin olası fetal hemodinamik etkisini tespit etmek için fetal umbilikal arter (UA)'deki kan akımı Doppler USG ile incelendi. UA pulsatilite (PI) ve rezistans (RI) indeks değerleri sol abdomenin en kaudalinde gözlenen yavru üzerinden göbek kordonunun serbest orta bölgesinden kaydedildi. Çalışma sonunda doğumlar normal olarak ve yardımsız gerçekleşti.

Ölçümler sonucunda ketozis grubunda kan glukoz ve β -HBA değerlerinde önemli oranda artış görüldü ($p < 0.05$). Bununla birlikte UA Doppler indeks değerlerinde gruplar arasında önemli bir farklılığa rastlanmadı ($p > 0.05$). Ek olarak ketozis grubundaki fetuslerde diastol sonu blok, ters akım ve sistol sonu çentiklenme gibi fetal stres belirteçleri de görülmeydi.

Sonuç olarak gebeliğin son trimesterindeki ketozisli gebe tavşanlardaki fetal UA Doppler USG indekslerinde tanı değeri taşıyabilecek önemli bir farklılığa rastlanmamıştır. Bu çalışma bulgularının gebelik toksemisi olgularında fetal dolaşımın alternatif yöntemlerle izlenmesi konusunda yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ketozis, Doppler USG, fetal, umbilikal arter, gebe, tavşan

SUMMARY

It was aimed to determine the changing of the fetal blood flow in experimental ketosis cases by using Doppler USG and determine the diagnostic value of umbilical artery Doppler indices in pregnant rabbits.

Fourteen healthy New Zealand female rabbits weighing 3.6 – 4.1 kg were used as study material. All females were controlled mated with sexually active bucks. On days 9 post-mating, pregnancy diagnosis was confirmed by transabdominal ultrasonography (USG) using a micro convex probe of 8 MHz. Pregnant rabbits belonging to ketosis group (n=7) were feed deprived during 5 days of third trimester for ketosis induction. The control group (n = 7) animals were fed regularly. The ketosis induction was started at 25±1 days of pregnancy and the definitive diagnosis were performed based on the presence of ketone bodies in daily urine samples via strip inspection. The levels of serum glucose and Beta-hidroksi butirat (β -HBA) from venous blood samples taken apart from 24 hours during 5 days were recorded. Besidely, fetal umbilical artery (UA) blood flow was examined with Doppler USG for detecting of possibily haemodynamic effects of pregnancy toxemia. The measurements of UA Doppler pulsatility (PI) and resistance (RI) indices were recorded from the the mid-cord site of the umbilical cord of the most caudal foetus, positioned in the left uterus horn. Parturitions were occurred normally and without any assistance.

After measurements, the blood level of glucose and β -HBA were increased in ketosis group ($P < 0,05$). Although there is no significant difference in UA Doppler indices between study groups. Besidely, no other fetal stress parameters like that end diastolic block, reverse flow and end sistolic notching were detected.

In conclusion, any significant difference in foetal UA Doppler indices that could be used as diagnostic value was not detected in ketosis cases of rabbits in last trimester. It is considered that this study's findings might be helpful for advances in alternative foetal monitoring in pregnancy toxemia cases.

Keywords: Ketosis, Doppler USG, fetal, umbilical artery, pregnant, rabbit

KAYNAKLAR

Abi-Nader KN, Mehta V, Shaw SW, Bellamy T, Smith N, Millross L, Laverick B, Flippi E, Boyd M, Peebles DM and David AL. Telemetric monitoring of fetal blood pressure and heart rate in the freely moving pregnant sheep: a feasibility study. *Laboratory Animals* 2011;45(1):50-54

Acharya G, Sitras V, Erkinaro T, Makikallio K, Pakillas M, Huhta JC and Rasanens J. Experimental validation of uterine artery volume blood flow measurement by Doppler ultrasonography in pregnant sheep.” *Ultrasound Obstetrics Gynecology* 2007;29;401-406

Ağaoğlu ZT ve Akgül Y. Koyunların ketozisi. *Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları*, (Ed: Gül Y) Medipres, Malatya. 2006 2.baskı 2006

Akar İ ve Canooğlu E Yeni Zelanda Tavşanlarında Gebeliğin Ultrasonografik Tanısı: 1- Erken Gebelik Tanısında Ultrasonografinin Abdominal Palpasyonla Karşılaştırılması” *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2009;6(2):89-95

Akata D. Obstetrik Doppler Ultrasonografi. *Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı*, Erişim tarihi: 07.04.2014

Akçapınar H. Koyun Yetiştiriciliği. 2.baskı, Ankara,İsmat 2000:194

Alaçam E. Gebelik Süreci, Tanısı ve Sorunları. *Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları*. Ankara, Medisan, 2008:73–75

Algül A, Balcı P, Seçil M ve Canda T. Meme kitlelerinde kontrastlı power Doppler ve renkli Doppler US: tanısal etkinlikleri ve ayırıcı tanıya katkıları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2003,9:199-206

Alkan Z. *Veteriner Radyoloji*, Ankara, Mina 1999;152-153

Allen WE and Meredith MJ. Detection of pregnancy İLI the bitch: a study of abdominal palpation, A-Mode ultrasound and Doppler ultrasound techniques. *Journal of Small Animal Practice* 1981; 22,609-622

Andrews A. Pregnancy toxemia in the ewe. *In Practice* 1997;19:306–312

Andrews AH. Recombinant bovine somatotropin and propylene glycol following glucose injection in treating pregnancy toxemia. *Large Animal Practice*, 1998;19:31–33.

Apaydın MA. Metabolizma Hastalıkları, Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite (Editör: Alaçam E) 5.baskı Ankara, Medisan 2005;263-264

Arduini D, Rizzo G, Soliani A, Romanini C. Doppler velocimetry versus nonstres test in the antepartum monitoring of low-risk pregnancies. Journal of Ultrasound in Medicine, 1991;10:331-335.

Arslan C ve Tufan T. Geçiş Dönemindeki Süt İneklerinin Beslenmesi II. Bu Dönemde Görülen Metabolik Hastalıklar ve Besleme ile Önlenmesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2010;16(1):159-166

Arslan A. Laboratuvar Hayvanlarında Enjeksiyon ve Kan Alma. Bornova Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü. Erişim: <http://www.bornovavet.gov.tr/PDF/enjkanalma.pdf>. Erişim tarihi:20.10.2014

Aslan S, Bollwein H ve Stolla R. İneklerde follikül, corpus luteum, ovaryum kistleri olgularında renkli doppler ultrasonografi aracılığıyla vaskülarizasyon değişikliklerinin incelenmesi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2008;55,89-94

Aslan V ve Nizamlıoğlu M. İneklerde Gebelik ve Laktasyon Dönemlerinde Kan Glukoz Değerleri ile Subklinik Ketozis'in Teşhisi. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 1985;1,57-64

Atakişi E, Atakişi O, Merhan O, Öğün M, Özcan A ve Maraşlı Ş. Koyunlarda Gebelik Öncesi, Gebelik ve Doğum Sonrası β -hidroksibütirik Asit, Glukoz ve Trigliserid Düzeylerinin Araştırılması. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2009;6(1):37-41

Aurich JE and Aurich C. Induction of parturition in domestic animals. Prakt Tierarzt, 1994;75,742–746.

Aytaçlar S. Obstetrik Doppler (Fetal Distres), Tıbbi Ultrasonografi Derneği 2002 Eğitim Seminerleri, Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Kursu

Babür S. Normal Gebelerde Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları; Kendi Popülasyonumuzdaki Normal Doppler Değerlerinin Saptanması. Uzmanlık Tezi 2006, TC Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

Baird GD, Van der Walt JG and Bergman EN. Whole-body metabolism of glucose and lactate in productive sheep and cows. British Journal of Nutrition. 1983;50, 249-265

- Balıkçı E, Yıldız A and Gurdogan F. Blood metabolite concentrations during pregnancy and postpartum in Akkaraman ewes. *Small Ruminant Research*, 2007;67,247-251
- Baştan İ ve Salar S. Koyun ve Keçilerde Gebelik Toksemisi. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2013;2(1):42-47
- Batchelder MA, Bell JA, Erdman SE, Marini RP, Murphy JC and Fox JG. Pregnancy Toxemia in the European Ferret (*Mustela putorius furo*), *Laboratory Animal Science* 1999;49(4):372-9
- Baumgartner UM. Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina und des Corpus luteum beim Rind, Inaugural Dissertation, München 1998
- Bekyürek T. Laboratuar Hayvanlarında Üreme ve Sorunları, Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite (Editör: Alaçam E) 5.baskı, Ankara, Medisan 2005;355-362
- Bell JA. Periparturient and neonatal diseases. In: *Ferrets, Rabbits, and Rodents. Clinical Medicine and Surgery* (eds: Hillyer EV ve Quesenberry KE). 1997;53–62.
- Bergman EN and Sellers AF. Comparison of fasting ketosis in pregnant and nonpregnant guinea pigs. *American Journal of Physiology* 1960;198:1083-6
- Bergman EN, Brokman RP and Kaufman CF. Glukose metabolism in ruminants: Comparison of whole-body turnover with productionby gut iliver and kidney. *Federation Proceedings*, 1974;33(7):1849-54
- Bollwein H, Baumgartner U and Stolla R. Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow in cows during pregnancy. *Theriogenology*, 2002;57,2053-2061
- Bollwein H, Mayer R and Stolla R. Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow during early pregnancy in mares. *Theriogenology* 2003;60,597-605
- Bollwein H, Weber F, Woschee I and Stolla R. Transrectal Doppler sonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares. *Theriogenology*, 2004;61,499-509
- Bonnafoous R and Raynaud P. Rechersheshes sur le variations de la densite des microorganismes dans le colon du lapin domestique. *Experientia* 1970;26,52

- Borna S, Bandarian M, Abdollahi A, Bandarian F and Malek M. Maternal Progesterone Level in Fetal Growth Restriction and Its Relationship with Doppler Velocimetry Indices. *Iran Journal Radiol* 2011; 8(1): 33-37
- Bosteldt H and Hamadeh ME. The significance of pregnancy – induced ketonuria in sheep and goats. *Tierarztl Prax*, 1990;18(2),125-129.
- Brounts SH, Hawkins JF, Baird AN and Glickman LT. Outcome and subsequent fertility of sheep and goats undergoing cesarean section because of dystocia: 110 cases (1981–2001)”, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2004; 224, 275–279.
- Browning ML and Correa JE. Pregnancy toxemia (ketosis) in goats, 2008, Erişim tarihi; 23.10.2012 Erişim Adresi: <http://www.aces.edu/pubs/docs/U/UNP-0106/UNP-0106.pdf>
- Brozos C, Mavrogianni S ve Fthenakis GC Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2011;27,105–113.
- Buczinski S, Fecteau G, Comeau G, Boysen SR, Lefebvre RC and Smith LC. Ultrasonographic fetal well-being assessment, neonatal and postpartum findings of cloned pregnancies in cattle: A preliminary study on 10 fetuses and calves, *The Canadian Veterinary Journal* 2009;50,261-269
- Bude RO, Rubin JM and Adler RS. Power versus conventional color Doppler sonography: Comparison in the depiction of normal intrarenal vasculature. *Radiology* 1994;192,777-780
- Burns PN. The physics of Doppler, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (In Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S Eds) 1993;33-54
- Buswell JF, Haddy JP and Bywater RJ. Treatment of pregnancy toxemia in sheep using a concentrated oral rehydration solution. *Veterinary Record* 1986;118, 208–209.
- Carter AM. Animal model of human placentation: a review. *Placenta* 2007;28,41–7.
- Chavatte-Palmer P, Laigre P, Simonoff E, Chesne P, Challah-Jacques M and Renard JP. In utero characterisation of fetal growth by ultrasound scanning in the rabbit. *Theriogenology* 2008;69,859–869
- Clapp JP. The relationship between blood flow and oxygen uptake in the uterine and umbilical circulations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1978;132,410-413

- Clapp JP. Influence of endurance exercise on human placental development and fetal growth. *Placenta*, 2006;27,527-534
- Dalrymple EF. Pregnancy toxemia in a ferret. *The Canadian Veterinary Journal*, 2004;45,150–152.
- Di Salvo P, Bocci F, Zelli R and Polisca A. Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in the bitch *Research in Veterinary Science* 2006;81,382–388
- Dickerson KS, Newhouse VL, Tortoli P and Guidi G. Comparison of conventional and transverse Doppler sonograms. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1993;12(9):497-506
- Dickey RP. Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. *Human Reproduction Update* 1997;3,467-503
- Dixon HG and Robertson WB. A study of the vessels of the placental bed in nonhypertensive and hypertensive women. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire* 1958;65,803-810
- Drackley JK. Biology of dairy cow during the transition period: The final frontier? *Journal of Dairy Science*, 1999;82,2259-2273
- Durak MH and Altın A. Effect of Energy Deficiency during Late Pregnancy in Chios Ewes on Free Fatty Acids, β -Hydroxybutyrate and Urea Metabolites. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Science* 2006;30,497-502
- Elmetwally M. Clinical applicability of non-invasive Doppler ultrasonography in small ruminants throughout pregnancy. Thesis, University of Veterinary Medicine Hannover, 2012
- Enders AC and Carter AM. What can comparative studies of placental structure tell us? A review *Placenta* 2004;25,3–9
- Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, Cherchi PL, Nardelli GB, Capobianco G and Dessole S. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *The Journal of Reproductive Medicine* 2001, 46(4):365-370
- Farmakides G, Schulman H and Winter D. Prenatal surveillance using nonstress testing and Doppler velocimetry. *Obstetrics and Gynecology*, 1988;71:184-187.

Firat A and Ozpinar A. The study of changes in some blood parameters (glucose, urea, bilirubin AST) during and after pregnancy in association with nutritional conditions and litter size in ewes. *Doğa Türk Veteriner Hayvancılık Dergisi* 1996;20,387-393

Firat A and Ozpinar A. Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakız ewes 1. Changes in plasma glucose, 3-hydroxybutyrate and cortisol levels. *Annals of Nutrition Metabolism* 2002;46,57-61

Fischer RL, Kuhlman KA, Depp R and Wapner RJ. Doppler evaluation of umbilical and uterine-arcuate arteries in the postdates pregnancy, *Obstetrics and Gynecology* 1991;78:363-368.

Fleischer AC, Goldstein RB, Bruner JP and Worrell JA. Doppler sonography in obstetric and gynecology. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* (editör Callen PW) 3.baskı 1994;503-523

Goff JP and Horst RL. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders, *Journal of Dairy Science*, 1997;80,1260-1268

Greiss FC. Uterine blood flow in pregnancy: An overview. *Uterine and Placental Blood Flow*. *Obstetrics and Gynecology* 1982;19-28

Gutierrez HE and Zamora FMM. Ultrasonography study of rabbit pregnancy. *Eight World Rabbit Congress*. 2004, September, 7-10, Pueblo, Mexico.

Hamadeh ME, Bostedt H and Failing K. Concentration of metabolic parameters in the blood of heavily pregnant and nonpregnant ewes. *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* 1996;109,81-86

Harmeyer J and Schlumbohm CC. Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxaemia. *Research in Veterinary Science*, 2006;81,254-264

Henze P, Bickhardt K and Fuhrman H. The influence of insulin, cortisol, growth hormone and total oestrogen on the pathogenesis of ketosis in sheep. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1994;101(2):61-65

Henze P, Bickhardt K, Fuhrmann H and Sallmann HP. Spontaneous pregnancy toxaemia (ketosis) in sheep and the role of insulin. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* 1998;45,255–266

- Honnes A, Voss C, Herzog K, Niemann H, Rath D and Bollwein H. Uterine blood flow during the first 3 weeks of pregnancy in dairy cows. *Theriogenology* 2008;70:1048- 1056
- Ingoldby L and Jackson P. Induction of parturition in sheep. *In Practice* 2001;23,228–231.
- Jean-Blain C and Durix A. Ketone Body Metabolism During Pregnancy İn The Rabbit. *Reproduction Nutrition Development* 1985;25(3),545-554.
- Karadeniz N. 38 hafta ve üzeri gebelerde BPP, NST, ASI ve Doppler USG ile fetal iyilik taraması. Uzmanlık tezi, TC Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul 1998
- Kaymaz AA. Koyunların gebelik toksemisi, Geviş Getiren Hayvanların İç Hastalıkları, Ed; Gül Y, 2.baskı, Malatya, Medipres, 2006 Malatya
- Kennerman E. Ketozisli İneklerde Serum İnsülin, Triidotronin (T3) ve Troksin (T4) Düzeyleri, (Serum Insulin, Triidothyronine (T3) and Thyroxine (T4) Levels in Cows with Ketosis) *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2004;10(3-4),34-37
- Kremkau FW. Doppler angle error due to refraction. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1990;16,523-524
- Kremkau FW. *Diagnostic Ultrasound Principles and Instruments*. Saunders Elsevier, 4.baskı 1993;240-249.
- Kulcsar M, Danko G, Delavaud C, Mircu C, Nikolic AJ, Gaspard A, Cernescu H, Chilliard Y, Cseh S, Rudas P, Huszenicza Gy. Endocrine characteristics of late pregnant hyperketonaemic ewes and their reproductive performance following the induction of ovarian cyclicity out of the breeding season. *Acta Veterinaria Hungarica* 2006;54,235–249.
- Landon MB, Gabbe SG, Bruner JP ve Ludmir J. Doppler Umbilical Artery Velocimetry in Pregnancy Complicated by Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Obstetrics and Gynecology* 1989;73,961
- Lee W, Bendick P, Best AM. Time-domain ultrasonography during Pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1994,13,457-463.
- Leidl S. Farbdopplersonographische Untersuchung der uterinen Durchblutung im peripartalen und puerperalen Zeitraum des Rindes. Inaugural Dissertation, München 2000

LeValley S. Pregnancy toxemia (ketosis) in ewes and does. 2010 Erişim: <http://www.ext.colostate.edu/pubs/livestk/01630.pdf>, Erişim tarihi; 23.10.2012.

Levy C and Omry G. Type I Diabetes Mellitus During Pregnancy. A Case-Based Guide to Clinical Endocrinology Contemporary Endocrinology 2008;309-317

Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007;1;370(9602):1829-39

Lin JH, Liang AJ, Lin QD, Liu XH, Sun LZ, Zhang WY, Zou L. A multi-center study to evaluate the dynamic changes of uterine artery and umbilical artery flow in a normal pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2010;45(8):583-7 .

Mari G, Copel J, Deren O and Onderoglu L. Doppler ultrason fetal fizyoloji ve uygulama. Sonography in Obstetrics and Gynecology Principles & Practice (editörler Fleischer AC, Manninng FA, Jeanty P, Romero R) 5.baskı. A Simon & Schuster Company (Çeviri Editörü: Yüksel A) Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar Beşinci baskı, Ulusal Tıp Kitabevi, 2000;251-283.

Martinoli C, Derchi LE, Rizzatto G and Solbiati L. Power Doppler sonography: general principles, clinical applications, and future prospects. European Radiology 1998;8,1224-1235

Maruotti GM, Rizzo G, Sirico A, Sarno L, Cirigliano L, Arduini D and Martinelli P. Are there any relationships between umbilical artery Pulsatility Index and macrosomia in fetuses of type I diabetic mothers? Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2014, 27(17):1776-81

Maulik D. Physical principles of Doppler ultrasonography. In: I. Zalud, D. Maulik, (Ed.), Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology, Springer Berlin Heidelberg; Auflage: 2nd, 2005;9-17

Mavrogianni VS, Amiridis GS, Gougoulis DA, Fragkou IA and Fthenakis GC. Efficacy of difloxacin for the control of postpartum uterine infections of ewes. Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics 2007;30,583–585.

Mayer RC. Farbdopplersonographische Untersuchung der Arteria uterina und des Corpus luteum während des Zyklus und der Frühgravidität der Stute, Inaugural Dissertation, München. 1999

McNeal L. Pregnancy toxemia, ovine ketosis, twin lamb disease or ewe sleepy sickness. 2000 Erişim:<http://navajosheepproject.com/images/pdf/health/ovineketosis.pdf>, Erişim tarihi; 26.10.2012.

Meinecke-Tillmann S and Meinecke B. Ultrasonography in small ruminant reproduction, In: Schatten H and GM Constantinescu (eds.). Comparative Reproductive Biology. Blackwell Publishing 2007;14,349-376

Menzies PI and Bailey D. Diseases of the periparturient ewe. In Current Therapy in Large Animal Theriogenology (Ed: Youngquist RS) WB Saunders, Philadelphia.1997

Mon-Ow RJ, Adamson SL, Buli SB. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1989;1055-1060.

Nakai A and Oya, A. Accuracy and reproducibility of ultrasound measurements in obstetric management. Gynecologic Obstetric Investigation 2002;54:31-36.

Nasser MH, Amin MD, Mousa SHM, Kandial OM, Kame MF and Agag BJ. Pregnancy toxemia in sheep and goats clinical and biochemical aspects. Assiut Veterinary Medical Journal 1998;38(76),139-150.

Nautrup CP. Doppler ultrasonography of the canine maternal and fetal arteries during normal gestation. Journal of Reproduction and Fertility 1998;112,310-314.

Nicholson S and Nimrod C. Doppler assessment of pregnancy. Diagnostic Ultrasound (editörler Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW). St Louis, Missouri: Mosby Year Book 1991;955-970

Nicolaidis KH, Rizzo G. and Hecher K. Diploma in Fetal Medicine Series. New York, The Parthenon Publishing Group 1999 Inc. Çeviren: Ermiş H. Plasental ve Fetal Doppler. İstanbul: Yapım Ceren Tanıtım, 2000:35-66.

Nix J. Ketosis or pregnancy toxemia in the doe. 2006 Erişim: http://www.sweetlix.com/media/documents/articles/Goat_Ketosis%20or%20Pregnancy%20Toxemia%20in%20the%20Doe.pdf, Erişim tarihi; 26.10.2012.

Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 15.baskı Ankara, Meteksan 2004;949-951

Obidike IR, Aka LO and Okafor CL. Time-dependant peri-partum haematological, biochemical and rectal temperature changes in west African dwarf ewes. Small Ruminant Research 2009;82,53-57

Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı YK, Çelikleş M. Ultrasonografi. Birinci Baskı. Adana, Nobel Tıp Kitabevi 1997;3-21

Orfanou DC, Fragkou IA, Athanasiou LV, Gougoulis DA, Fthenakis GC and Mavrogianni VS. Use of oxytocin to control post-partum metritis in ewes. In: Proceedings of the 7th International Sheep Veterinary Congress, Stavanger, Norway 2009;154–155.

Ormancı N. Ketozis. Samsun Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Erişim: [www.tarim.gov.tr/Files/e_kutuphane/\(8\)KETOZS.doc](http://www.tarim.gov.tr/Files/e_kutuphane/(8)KETOZS.doc) Erişim:12.12.2011

O'Rourke DP. Disease problems of Guinea pigs. In: Hillyer E.V., Quesenberry K.E. (eds.): Ferrets, Rabbits, and Rodents. WB Saunders, Philadelphia 1997;245–254.

Ousey JC, Kolling M, Newton R, Wright M and Allen WR. Uterine haemodynamics in young and aged pregnant mares measured using Doppler ultrasonography. Equine Veterinary Journal 2012;44,15-21

Oyar O ve Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara, Tisamat Basım, 2003

Özcan N. Obstetrik Doppler sonografi. Renkli Doppler Ultrasonografi. 17. Türk Radyoloji Kongresi, İstanbul. 27-31 Ekim, 2000;127-136.

Özkur A, Bayram MM, Kervancıoğlu R ve Şirikçi A. Normal gebelerin takibinde Doppler indekslerinin kullanımı ve yeri. Türk Radyoloji Dergisi, 1999;34:359-363.

Panarace M, Garnil C, Marfil M, Jauregui G, Lagioia J, Luther E and M. Medina. Transrectal Doppler sonography for evaluation of uterine blood flow throughout pregnancy in 13 cows. Theriogenology 2006;66,2113-2119

Papageorghiou AT and Leslie K. Uterine gartery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2007;19,103-109

Pare JA and Murphy JP. Disorders of the reproductive and Urinary Systems. In: Hillyer EV, Quesenberry KE (eds.): Ferrets, Rabbits, and Rodents. WB Saunders, Philadelphia 1997;183–193.

Patel OV. Periferal cortisol levels throughout gestation in the CON: Effect of stage of gestation and foetal number. *British Veterinary Journal* 1996;152(4),425-432.

Pereira BS, Pinto JN, Freire LMP, Campello CC, Domingues SFS and Silva LDM. Study of the development of uteroplacental and fetal feline circulation by triplex Doppler. *Theriogenology* 2012, 77 989–997

Pietryga M, Brązert J, Wender-Ożegowska E, Dubiel M and Gudmundsson S. Placental Doppler velocimetry in gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatal Medicine*, 2006, 34(2):108-10.

Polisca A, Scotti L, Orlandi R, Brecchia G and Boiti C. Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in rabbits. *Theriogenology* 2010;73,358–366

Pourcelot L. Applications Cliniques de l'examen Doppler Transcutane. *Inserm*, 1974;213-240.

Prohaczik A, Kulcsar M and Huszenicza Gy. Metabolic and endocrine characteristics of pregnancy toxemia in the ferret. *Veterinari Medicina*, 2009;54,(2):75–80

Ramin AG, Asri S and Majdani R. Correlations among serum glukose, beta-hydroxybutyrate and urea concentrations in non-pregnant ewes. *Small Ruminant Research* 2005;57,265-269

Ranaweera A, Ford EJ and Evans J. Gluconeogenesis from glycerol ketotic sheep pregnant with twins”, *Research Veterinary Science*, 1981;30(3),303-308.

Rook JS Pregnancy toxemia in ewes, does and beef cows. *Veterinary Clinic North America Food Animal Practice* 2000;16(2),293-318.

Rosenthal KL, Forbes NA, Frye FL and Lewbart GA. *Rapid Review of Exotic animals medicine and husbandry*. Manson Publishing, London 2008;31.

Ruiz Moreno MJ, Silva JH and Diaz J. Variation in some urine and blood characteristics in pregnant sheep at risk to ketosis. *Revista de Medicina Veterinaria*, Buenos Aires 1997;78(4), 249-256

Rukkwamsuk T, Wensing T and Kruip TAM. Relationship between triacylglycerol concentration in the liver and first ovulation in postpartum dairy cows. *Theriogenology* 1999;41,1133-1142

Salvesen DR, Higuera MT, Mansur CA, Freeman J, Brudenell JM and Kypros H. Nicolaides KH. Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1993, 168, 2, 645-652

Sargison ND Pregnancy toxaemia. In: *Diseases of sheep*, 4th ed. (Ed; Aitken ID) Blackwell Publishing, Oxford, UK. 2007

Sarno L, Maruotti GM, Saccone G, Maddalena Morlando M, Angelo Sirico A and Martinelli P. Maternal body mass index influences umbilical artery Doppler velocimetry in physiologic pregnancies. *Prenatal Diagnosis*, 2014, 18.

Schmidt W and Kurjak A. *Obstetri ve Jinekolojide Renkli Doppler Sonografi*. Nobel Tıp Yayınevi, 2003

Schlumohr C and Harmeyer J. Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxaemia. *Research in Veterinary Science* 2008;84,286-299

Scott PR. Ovine caesarian operations a study of 137 field cases *British Veterinary Journal* 1989;145,558–564.

Scott PR. Metabolic Disorders and Trace Element Deficiencies. In: *Sheep Medicine*. Manson publishing London, UK. 2007

Scotti L, Disalvo P, Bocci F, Pieremati C and Polisca A. Doppler evaluation of maternal and foetal vessels during normal gestation in queen. *Theriogenology* 2008;69,1111–1119

Scow RO, Chernick Sidney S and Brinley Marlene S. Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat. *American Journal of Physiology* 1964;206:796-804.

Seçil M. Doppler Ultrasonografi Fiziği, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Erişim:
http://www.mustafasecil.com/admin/b_bilgi_dosya/dosya/21032011114908_doppler_fizik_dr._mustafa_sec%C4%B0l.pdf Erişim Tarihi: 16.12.2011

Serin G and Tarimcilar T. Obstetrics Doppler ultrasound findings in a German shepherd bitch at pregnancy and puerperium. *Macedonian Journal of Animal Science* 2009;1,1,239-244

Serin G, Gokdal O, Tarimcilar T and Atay O. Umbilical artery doppler sonography in Saanen goat fetuses during singleton and multiple pregnancies. *Theriogenology* 2010;74,1082–1087

Shetaewi MM and Daghash HA. Effects of pregnancy and lactation on some biochemical components in the blood of Egyptian coarsewool ewes. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1994;30,64-73

Silva LA and Ginther OJ. Local effect of the conceptus on uterine vascular perfusion during early pregnancy in heifers. *Reproduction* 2010;139,453-63

Smith MC and Sherman DM. Nutrition and Metabolic Disease. In: *Goat Medicine*. Wiley-Blackwell publishing Oxford, UK 2009;733-786

Stallings CC. Laktasyondaki Süt İneklerinde Beslemenin Metabolik Hastalıklar Üzerindeki Etkisi. 2007, Erişim Tarihi: 18.03.2014 Erişim <http://www.fiberfen.com/dosyalar/teknikbilgi/RuminantlardaBeslemeVeMetabolikHastaliklar.pdf>

Stampalija T, Gyteand GM and Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2010;8(9):CD008363,

Stuart B and Drumrn J. Pitzgerald DE. Fetal Blood Velocity Waveforms in Normal Pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1980;87(9):780–785

Sulu N. Sakız Koyunlarında Çoklu Gebeliklerde Gebelik Toksemisinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri. 2003 Erişim: acikarsiv.ankara.edu.tr/browse/166/437.htm

Takarkhede RC, Gondane VS, Kolte AY and Rekhate DH. Biochemical profile during different phases of reproduction in ewes in comparison to rams. *Indian Veterinary Journal* 1999;76, 205-207

Tekay A and Campbell S. Doppler ultrasonography in obstetrics. In Callen Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. 5th edition, Publisher: W.B. Saunder 2000;677-689

Thompson RS, Trudinger BJ and Cook CM. A comparison of Doppler ultrasound waveform indices in the umbilical artery II: indices derived from the mean velocity and first moment waveforms. *Ultrasound in Medicine & Biology* 1986;12,11,845-854

Todros T, Ferrazzi E, Arduini D. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1995;14: 343-348.

Topal Ü. Solid Meme Kitlelerinin Değerlendirilmesinde Doppler Ultrasonografinin Etkinliğinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı 2008

Trudinger BJ, Stevens D, Conneliy A. Umbilical artery flow velocity wavefomis and placental resistance: The effects of embolization of the umbilical circulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987;1443-1449.

Tu H, Zagzebski JA, Gerig AL, Chen Q, Madsen EL and Hall TJ. Optimization of angular and frequency compounding in ultrasonic attenuation estimations. *The Journal of the Acoustical Society of America* 2005;117,3307-3318

Van Saun RJ. Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000;217,1536–1539.

Vankayalapati P and Hollis B. Role of ultrasound in obstetrics. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004;14, 92-98

Wallach JD and Boever WJ. Tuberculosis. *Disease of Exotic Animals* 1983;791-792

Wastney ME, Wolf JE and Bickerstaffe R. Glucose turnover and hepatocyte glucose production starved and toxemic pregnant sheep. *Australian Journal of Biological Sciences* 1983;36(3),271-284.

West HJ. Maternal undernutrition during late pregnancy in sheeps. Its relationship to maternal condition, gestation length, hepatic physiology and glucose metabolism. *British Journal of Nutrition* 1996;75(4),593-605.

Wladimiroff JW, Huisman TWA and Stewart PA. Normal fetal arterial and venous flow-velocity waveforms in early and late gestation. Color Doppler Imaging in Obstetrics and Gynecology (editörler Jaffe R, Warsof SL) 1992;155-173.

Yalçın S. Tavşanların Beslenmesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları 2. Baskı Ankara, Pozitif 2004;600

Yılmaz B. Hormonlar ve üreme fizyolojisi. Ankara, Feryal 1999

Ypsilantis P and Sarathis PH. Early pregnancy diagnosis in the rabbit by real time ultrasonography. World Rabbit Science 1999;7(2):95- 99.

Zwiebel WJ and Pellerito JS. Intraduction To Vascüler Ultrasonography. (Mihmanlı İ Çeviren). Vasküler Ultrasona Giriş. 1.Baskı İstanbul, Medikal Yayıncılık, 2006;20-131

ÖZGEÇMİŞ

İstanbul’da 1985 yılında doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul’da tamamladıktan sonra, 2003 yılında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandım ve 2009 yılında mezun oldum. 2009 yılında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başladım. Evliyim, bir çocuk annesiyim.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam sırasında desteğini ve yardımını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışmanım Doç. Dr. Güneş ERDOĞAN, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hayrettin Çetin başta olmak üzere tüm Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, hayvan materyalinin bakımında bana yardımcı olan tüm doktora ve yüksek lisans öğrenci arkadaşlarıma, tezin laboratuvar çalışmalarında teknik destek sağlayan tüm Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, laboratuvar çalışmalarında büyük emeği olan Araş. Gör. Gamze TOSUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bana her zaman ve her koşulda desteklerinden dolayı eşim Zafer Emin URAL'a ve canım oğlum Fehmi Nedim Can URAL'a da teşekkür ederim.