

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**DOĞUM VE JİNEKOLOJİ (VETERİNER) DOKTORA PROGRAMI**

**TAVŞANLARDA FARKLI İNTRAUTERİN BÖLGELERDEKİ**  
**FETO-PLASENTAL DOKULARIN ULTRASONOGRAFİK**  
**MUAYENELER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TUĞRA AKKUŞ**  
**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. GÜNEŞ ERDOĞAN**

**AYDIN 2018**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Tuğra AKKUŞ tarafından hazırlanan “**Tavşanlarda Farklı İntrauterin Bölgelerdeki Feto-plasental Dokuların Ultrasonografik Muayeneler ile Değerlendirilmesi**” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/12/2018

Üye (T.D.): Prof. Dr. Güneş ERDOĞAN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi .....

Üye : Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN Aydın Adnan Menderes Üniversitesi .....

Üye : Prof. Dr. Melih AKSOY Aydın Adnan Menderes Üniversitesi .....

Üye : Prof. Dr. Murat FINDIK Ondokuz Mayıs Üniversitesi .....

Üye : Prof. Dr. R. Gözde ÖZALP Bursa Uludağ Üniversitesi .....

### ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarında yukarıdaki jüri tarafından UYGUN görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün ..... tarih ve .....sayılı oturumunda alınan ..... no'lu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmamla ilgili olarak, konunun belirlenmesi, yürütölmesi ve sonuçlandırılması aŐamalarında ilgi ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Güneş ERDOğAN baŐta olmak üzere; Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Hayrettin ÇETİN, Prof. Dr. Bayazıt MUSAL, Prof. Dr. Hakkı Bülent BECERİKLİSOY ve Dr. Öğr. Üyesi Bilginer TUNA'ya, mesai arkadaşlarım ArŐ. Gör. Dr. Eyyüp Hakan UÇAR, ArŐ. Gör. Cevdet PEKER ve Veteriner Hekim Oğuz VAROğLU'na;

İstatistik analizler sırasında bilgisine başvurduğum Doç. Dr. Aykut Göktürk ÜNER'e, tezimin deney ve yazım aŐamasında desteklerini esirgemeyen kadim dostlarım ArŐ. Gör. Mehmet EKİCİ ve ArŐ. Gör. Mehmet KAYA'ya en içten dileklerle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca ve meslek hayatımda maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen aileme: bu günlere gelmemi sağlayan anneme, meslek seçimimde bana yol gösteren babama, kardeşlerime,

Son olarak doktora tez çalıŐmalarımın en yoğun olduğu günlerde bana en büyük desteği sağlayan sevgili eŐime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tavşanların Reprodüktif Özellikleri.....	2
2.2. Ultrasonografi.....	4
2.2.1. Diagnostik Ultrasonografinin Gelişimi.....	4
2.2.2. A, B ve M-mod Ultrasonografi.....	4
2.2.3. Doppler Ultrasonografi.....	6
2.3. Gebelik İzleminde Ultrasonografik Muayenelerin Değerlendirilmesi.....	9
2.3.1. B-Mod Ultrasonografik İncelemeler ve Fetometri.....	9
2.3.2. Ultrasonografik Görüntünün Bilgisayar Analizi ve Plasentanın Değerlendirilmesi.....	13
2.3.3. Doppler Ultrasonografik İncelemeler.....	16
2.3.3.1. Uterin arter kan akımı.....	17
2.3.3.2. Umbilikal arter kan akımı.....	20
2.4. Çoğul Gebeliklerde İzlem.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hayvan Materyali.....	27
3.2. Ultrasonografik Muayeneler.....	29
3.2.1 B-Mod ile Somatik Gelişimin İzlenmesi ve Plasental Ekotekstür Ölçümleri.....	29
3.2.2. Uterin ve Umbilikal Arter Doppler USG Ölçümleri.....	31
3.3. İstatistiksel Analizler.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Gebelik ve Doğum.....	33
4.2. Fetometrik Ölçüm Sonuçları.....	34
4.3. Plasental Ortalama Grilik Değeri Bulguları.....	48
4.4. Uterin Arter Doppler Bulguları.....	55
4.5. Umbilikal Arter Doppler Bulguları.....	63
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	103

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A mod</b>	: Amplitüd modu
<b>B-mod</b>	: Parlaklık modu
<b>BPD</b>	: Biparietal çap
<b>CL</b>	: Korpus luteum
<b>CRL</b>	: Baş-kalça uzunluğu
<b>CW</b>	: Sürekli dalga Doppler
<b>EDV</b>	: Diyastol sonu hız
<b>FDL</b>	: Femur diyafiz uzunluğu
<b>FGR</b>	: Fetal büyümenin sınırlanması
<b>FHR</b>	: Fetal kalp atımı
<b>GLM</b>	: Genel lineer model
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>KHz</b>	: Kilohertz
<b>MGV</b>	: Ortalama grilik değeri
<b>MHz</b>	: Megahertz
<b>NO</b>	: Nitrit oksit
<b>PI</b>	: Pulzatil indeks
<b>PSV</b>	: Tepe sistolik hız
<b>PV</b>	: Piksel değeri
<b>PW</b>	: Puls dalga Doppler
<b>RI</b>	: Rezistans indeks
<b>S\D</b>	: Sistol\Diyastol oranı
<b>TD</b>	: Gövde çapı
<b>UmA</b>	: Umbilikal arter
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>UtA</b>	: Uterin arter

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Dişi tavşanda uterusun şematize gösterimi.....	3
Şekil 2.	A-mod görüntüleme.....	5
Şekil 3.	B-mod görüntüleme ile gebelik izlemi.....	5
Şekil 4.	M-mod görüntüleme.....	6
Şekil 5.	Puls dalga Doppler ve sürekli dalga Dopplerin şematize edilmesi.....	7
Şekil 6.	Renkli Doppler ultrason görüntüsü.....	8
Şekil 7.	Power Doppler ultrason görüntüsü.....	9
Şekil 8.	Gebeliğin çeşitli dönemlerinde CRL ölçümü.....	10
Şekil 9.	Baş-kafa çapı ölçümünde kavum septum pelisidum ve talamus görüntüsü...	11
Şekil 10.	Bir kobayda gebeliğin erken dönemi (A) ve geç döneminde (B) baş-kafa çapının ölçümü.....	11
Şekil 11.	Tavşan fetüslerinde gövde çapı görünümü ve ölçümü .....	12
Şekil 12.	Keçide uterusun B-mod görünümü. Uterus kornusunun ultrasonografik ekotekstür durumu (A). Ortalama grilik değeri (MGV) belirleme bölgesi (B).....	14
Şekil 13.	Bilgisayarda ortamında plasental hacim (A) ve ortalama grilik değeri ölçümü (B).....	15
Şekil 14.	Dört haftalık gebe bir kedide uterin arter Doppler ölçümü .....	18
Şekil 15.	Altı haftalık gebe bir kedide sağ ve sol uterin arterde (beyaz oklar) Doppler ölçümü.....	18
Şekil 16.	Gebeliğin aynı döneminde normal renkli Doppler dalga görünümü (A) ve diyastolik çentiklenme bulunan normal olmayan renkli Doppler dalga görünümü (B).....	19
Şekil 17.	Gebe kedide gebelik boyunca RI ölçüm değerleri .....	19
Şekil 18.	Gebe bir kedide gebeliğin 5. haftasında göbek kordonundan Doppler ölçümü.....	21
Şekil 19.	Gebe kedide gebelik boyunca PI ve RI ölçüm değerleri .....	22
Şekil 20.	Gebelik 9. gün.....	33
Şekil 21.	Gebelik 11. gün.....	34
Şekil 22.	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama BPD değerleri.....	36

<b>Şekil 23.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama TD değerleri.....	37
<b>Şekil 24.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait zamana bağlı BPD ve TD değişim eğrisi.....	37
<b>Şekil 25.</b>	Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 16. gün.....	38
<b>Şekil 26.</b>	Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 16. gün.....	38
<b>Şekil 27.</b>	Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 18. gün.....	39
<b>Şekil 28.</b>	Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 18. gün.....	39
<b>Şekil 29.</b>	Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 20. gün.....	40
<b>Şekil 30.</b>	Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 20. gün.....	40
<b>Şekil 31.</b>	Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 22. gün.....	41
<b>Şekil 32.</b>	Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 22. gün.....	41
<b>Şekil 33.</b>	Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 24. gün.....	42
<b>Şekil 34.</b>	Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 24. gün.....	42
<b>Şekil 35.</b>	Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 16. gün.....	43
<b>Şekil 36.</b>	Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 16. gün.....	43
<b>Şekil 37.</b>	Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 18. gün.....	44
<b>Şekil 38.</b>	Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 18. gün.....	44
<b>Şekil 39.</b>	Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 20. gün.....	45
<b>Şekil 40.</b>	Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 20. gün.....	45
<b>Şekil 41.</b>	Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 22. gün.....	46
<b>Şekil 42.</b>	Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 22. gün.....	46
<b>Şekil 43.</b>	Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 24. gün.....	47
<b>Şekil 44.</b>	Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 24. gün.....	47
<b>Şekil 45.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama plasental grilik değerleri.....	49
<b>Şekil 46.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama plasental grilik değeri değişim eğrisi.....	50
<b>Şekil 47.</b>	Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 16. gün.....	50
<b>Şekil 48.</b>	Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 16. gün.....	51

<b>Şekil 49.</b>	Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 18. gün .....	51
<b>Şekil 50.</b>	Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 18. gün.....	52
<b>Şekil 51.</b>	Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 20. gün.....	52
<b>Şekil 52.</b>	Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 20. gün.....	53
<b>Şekil 53.</b>	Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 22. gün.....	53
<b>Şekil 54.</b>	Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 22. gün.....	54
<b>Şekil 55.</b>	Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 24. gün.....	54
<b>Şekil 56.</b>	Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 24. gün.....	55
<b>Şekil 57.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter PI değerleri.....	57
<b>Şekil 58.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter RI değerleri.....	58
<b>Şekil 59.</b>	Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün.....	58
<b>Şekil 60.</b>	Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün.....	59
<b>Şekil 61.</b>	Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün .....	59
<b>Şekil 62.</b>	Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün.....	60
<b>Şekil 63.</b>	Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün.....	60
<b>Şekil 64.</b>	Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün.....	61
<b>Şekil 65.</b>	Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün.....	61
<b>Şekil 66.</b>	Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün.....	62
<b>Şekil 67.</b>	Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün .....	62
<b>Şekil 68.</b>	Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün .....	63
<b>Şekil 69.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter PI değerleri.....	65
<b>Şekil 70.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter RI değerleri.....	66



<b>Şekil 71.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal ve uterin arter PI değişim eğrisi.....	66
<b>Şekil 72.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal ve uterin arter RI değişim eğrisi.....	67
<b>Şekil 73.</b>	Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün.....	67
<b>Şekil 74.</b>	Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün.....	68
<b>Şekil 75.</b>	Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün.....	68
<b>Şekil 76.</b>	Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün.....	69
<b>Şekil 77.</b>	Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün.....	69
<b>Şekil 78.</b>	Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün.....	70
<b>Şekil 79.</b>	Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün.....	70
<b>Şekil 80.</b>	Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün.....	71
<b>Şekil 81.</b>	Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün.....	71
<b>Şekil 82.</b>	Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün.....	72

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b>	Çalışmada kullanılan bireysel tel örgü kafesler.....	28
<b>Resim 2.</b>	Ultrasonografi cihazı (MyLab 30-Esaote® Genova-İtalya) kullanılarak sol karın boşluğu üzerinden fetüslerin görüntülenmesi.....	30
<b>Resim 3.</b>	Görüntü analiz program (ImageJ 1.42q, Amerika) görüntüsü.....	31



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Çalışma protokolü.....	29
<b>Tablo 2.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama BPD değerleri.....	35
<b>Tablo 3.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama TD değerleri.	36
<b>Tablo 4.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama plasental grilik değerleri .....	49
<b>Tablo 5.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter PI değerleri. ....	56
<b>Tablo 6.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter RI değerleri.....	57
<b>Tablo 7.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter PI değerleri.....	64
<b>Tablo 8.</b>	Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter PI değerleri.....	65

## ÖZET

# TAVŞANLARDA FARKLI İNTRAUTERİN BÖLGELERDEKİ FETO- PLASENTAL DOKULARIN ULTRASONOGRAFİK MUAYENELER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Akkuş T. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doğum ve Jinekoloji (Veteriner) Programı Doktora Tezi, Aydın, 2018.**

Sunulan doktora tez çalışmasında sağlıklı gebe tavşanlarda gebeliğin 16-24. günleri arası kranial ve kaudal uçtaki fetüslere ait fetometrik ölçümler, obstetrik Doppler indeksleri ve plasental görüntü analiz sonuçlarının gebelik yaşı ve fetal lokasyona bağlı değişimi incelendi. Çalışma 22 adet sağlıklı Yeni Zelanda ırkı dişi tavşanda yürütüldü. Fertilitesi önceden bilinen erkek tavşanlarla çiftleştirilen dişiler postkoital 9-11. günler arasında gebelik tanısı amacıyla transabdominal ultrasonografik (USG) muayeneye alındı. Tanı sonrasında, gebe tavşanlarda 16-24. günleri arasında 5 kez B-mod ve Doppler USG yapıldı. Tüm muayeneler sol karın boşluğu üzerinde görüntülenen fetüsler üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmada birinci çalışma grubunu her bir gebelikteki en kranial uca bulunan fetüs (n=22) oluştururken, ikinci grup ise en kaudaldeki fetüslerden (n=22) oluşmuştur. Buna göre, çalışma gruplarına ait her bir fetüsten baş çapı (BPD) ve gövde çapı (TD) değerleri ve plasental görüntü analizi ile ortalama grilik değerleri (MGV) belirlendi. Doppler USG ile de uterin arter (UtA) ve umbilikal arter (UmA)'e ait pulsatil (PI) ve rezistans (RI) indeksleri kaydedildi. Çalışma sonucunda BPD ile TD değerleri kranial ve kaudal fetüslerin gebelik yaşına bağlı olarak arttığı görüldü ( $P<0,001$ ). Kaudal uçtaki fetüslerin BPD değerleri 18. günden itibaren daha yüksekti ( $P<0,05$ ); TD değerlerinin ise 24. güne kadar daha yüksek seyrettiği görüldü ( $P<0,05$ ). Plasental ortalama grilik değeri için gruplar içerisinde zamana bağlı değişim gözlenmedi ( $P>0,05$ ). Ancak kaudal uçtaki fetüslerin MGV değerlerinin 16. gün dışında daha yüksek olduğu görüldü ( $P<0,05$ ). Uterin arter PI ve RI değerlerinin her iki grup içinde gebelik yaşına ilişkin belirgin bir değişim göstermedi. Kaudal fetüslere ait UtA PI değeri 18. gün dışında daha yüksekti ( $P<0,01$ ). Yine kaudal fetüslerin UtA RI değeri kranial fetüslere göre 16 ve 24. gün ölçümlerinde daha yüksek olduğu görüldü ( $P<0,05$ ). Umbilikal arter PI değeri her iki grupta da 20. güne kadar artış göstermiş, ardından belirgin şekilde düşmüştür ( $P<0,001$ ). Yine

kaudal fetüslerin UmA PI değeri 16. günde yüksek iken ( $P<0,05$ ); bu durum diğer ölçümlerde daha belirgindi ( $P<0,001$ ). Umbilikal arter RI değeri ise her iki grupta da gebelik yaşına bağlı olarak azalmış olup ( $P<0,001$ ); kaudal uçtaki fetüslerde 20. günde daha yüksekti ( $P<0,05$ ). Tüm fetüsler için 20. günden itibaren bifazik akım traseleri izlenmeye başlandı. Buna göre, her iki lokasyondaki fetüs grubunda somatik artış hızı ikinci trimesterin sonunda maksimum düzeye eriştiği, kaudal uçtaki fetüslerin yüksek fetometrik değerlere sahip olduğu ve bu lokasyon farklılığının plasentanın ekotekstürü üzerinden de etkili olduğu görüldü. Kaudal fetüslere ait her iki damarda da pulsatilite ve rezistans değerlerinin daha yüksek seyrettiği izlendi. Tavşan fetüslerinde gebeliğin 20. gününün UmA Doppler değerleri açısından kritik bir zaman dilimi olduğu belirlendi. Sonuç olarak, Yeni Zelanda ırkı sağlıklı gebe tavşanlarda farklı uterin lokasyondaki fetüslerin, gelişim ve metabolik durumlarında değişiklikler bulunduğu ve bu durumun B-mod ve Doppler USG ile tespit edilebildiği görüldü. Ek olarak, bilgisayar destekli görüntü analizlerinin fetal izlem için alternatif bir yöntem olarak değerlendirilebileceği düşünöldü. Söz konusu bu farklılıkların doğum sürecini başlatma noktasında etkili olup olmadığı gelecekte yeni bir araştırma konusu olarak düşünölebilir. Elde edilen gelişim eğrileri ve hemodinamik verilere dayanarak intrauterin yaşam hakkında daha kapsamlı çalışmaların yapılması mümkün olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Fetal gelişim, umbilikal arter, utero-plasental arter, Doppler, tavşan, USG

## ABSTRACT

### ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF FETO-PLACENTAL TISSUES AT DIFFERENT INTRAUTERINE LOCATIONS IN RABBIT

**Akkus T. Aydin Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology (Veterinary) PhD Thesis, Aydin, 2018.**

In the presented PhD dissertation study, it was investigated the changes of fetometric measurements, obstetric Doppler indices and placental image analysis results based on gestational age and fetal location in fetuses located in cranial and caudally between 16-24<sup>th</sup> days of gestation in healthy pregnant rabbits. The study was conducted on 22 healthy female New Zealand rabbits. The females mated with male rabbits proven to be fertile, were examined with transabdominal USG for pregnancy diagnosis between 9-11th days postcoital. After diagnosis, B-mode and Doppler USG examinations were performed 5 times between 16-24<sup>th</sup> days of gestation on the pregnant rabbits. All examinations were performed on fetuses visualized in the left abdominal cavity. In this study, the first study group consisted of fetuses positioned at the most cranial end (n=22) and the second group consisted of the fetuses positioned at the most caudally (n=22), in each pregnancy. Biparietal head diameter (BPD), trunk diameter (TD) values were measured, and the mean greyness values (MGV) were determined by using of the placental image analysis from each fetuses in study groups. By using Doppler USG, pulsatile (PI) and resistance (RI) indices of the uterine artery (UtA) and umbilical artery (UmA) were recorded. As the end of study, BPD and TD values of cranial and caudal fetuses increased by the gestational age ( $P<0.001$ ). BPD values of the caudal fetuses were higher after than the 18<sup>th</sup> day ( $P<0.05$ ); their TD values were found increased until 24<sup>th</sup> day ( $P<0.05$ ). There was not any time-dependent changes in placental MGV in both groups ( $P>0.05$ ). However, MGV values of the caudal fetuses were found to be higher (except the 16<sup>th</sup> day) ( $P<0.05$ ). The UtA PI and RI values did not show any significant changes according to gestational age in both study groups. The UtA PI value of the caudal fetuses was higher (except the 18<sup>th</sup> day) ( $P<0.01$ ). Also, it was observed that the UtA RI values of caudal fetuses is higher than cranial ones at the 16 and 24<sup>th</sup> days ( $P<0.05$ ). The PI of the UmA increased until the 20<sup>th</sup> day and then decreased significantly in both study groups ( $P<0.001$ ).

The UmA PI value of caudal fetuses was higher at 16<sup>th</sup> day ( $P<0.05$ ), meanwhile this situation was more significant in other examinations ( $P<0.001$ ). The UmA RI value decreased according to the gestational age in both groups ( $P<0.001$ ); It was higher in the caudal fetuses at 20<sup>th</sup> day ( $P<0.05$ ). For all fetuses, it was started to see the biphasic current traces from the day of 20. Accordingly, the somatic rate of the all fetuses reached the peak level at the end of the second trimester, the caudal fetuses had higher fetometric values, and also this location difference has effect on the placental echotexture. In both vessels of caudal fetuses, pulsatility and resistance values were observed to be higher. In the rabbit fetuses, it was determined that the 20<sup>th</sup> day of pregnancy was a threshold stage for the Doppler exam results. In conclusion, there are some changes in the growth and metabolic status of fetuses located in different uterin locations in healthy pregnant New Zealand rabbits; also these situations can be detected by using B-mode and Doppler USG. In addition, computer-assisted image analysis could be considered as an alternative method for fetal monitoring. The fact that of the these differences are effective at the initiative factor at parturition can be considered as a new research topic in future. Based on the these growth curves and hemodynamic data, the more comprehensive studies about the intrauterine life may be possible.

**Keywords:** Fetal growth, umbilical artery, utero-placental artery, Doppler, rabbit, USG

# 1. GİRİŞ

Ultrason, insan kulağının duyamayacağı 20.000 hertz'in (Hz) üzerindeki ses frekansları şeklinde tanımlanmaktadır. Ultrasonografi ise yüksek frekanslı ses dalgaları kullanılarak dokuların ve iç organların görüntülenme işlemidir. Ses dalgaları problara yerleştirilen piezoelektrik özelliği olan kristallerin titreşimleriyle oluşturulur. Dokulara gönderildikten sonra yansıtılarak proba dönen bir kısım ses dalgası, yine bu kristallerce elektrik akımına çevrilmekte ve ekojenik görüntü olarak ekrana yansıtılarak hedef dokular görüntülenir.

Doku ve organların kan akımını değerlendiren Doppler ultrasonografi; kan akımının Doppler etkisiyle ses dalgalarında frekans değişikliğine neden olması prensibine dayanmaktadır. Doppler incelemelerinde hedef alınan hareketli cisimler eritrositlerdir. Eritrositlerin yönü proba doğru ise pozitif, proba ters yönde ise negatif Doppler kayması olarak isimlendirilir.

Ultrason sedasyon yapılmayan hayvanlarda iyi tolere edilir. Ultrason tekniğinde yeterlilik ve güven elde etmek, rutin uygulama ve deneyim gerektirmesine rağmen tecrübesiz hekimler tarafından bile belirli uygulamalar kolay ve hızlı bir şekilde öğrenilip uygulanabilir. Görüntülerin doğru şekilde yorumlanması normal ve anormal anatomi arasındaki farklılığı ortaya koymaya bağlıdır ve ilgili bölgenin anatomi hakkında kapsamlı bir bilgiye sahip olmak gerekir.

Uygulamanın gerçek zamanlı olması ve iyonize radyasyon risklerini taşıması nedeniyle ultrason teknolojisi hızla gelişmiş, daha pahalı ve invaziv tekniklerin yerini zamanla almaya başlamıştır.

Genel olarak ultrasonografi, fetal büyüme parametrelerinin incelenmesi, gebelik yaşının tahmin edilmesi ve fetal fizyolojik gelişimin izlenmesine imkân veren önemli bir araçtır. Ayrıca rutin olarak gebeliğin erken safhasından utero-plasental ve fetoplasental dolaşımdaki kan akımı çalışması yoluyla çeşitli patofizyolojik koşulları klinik olarak değerlendirmek için kullanılan yararlı, noninvaziv bir tanı yöntemidir.

Sunulan doktora tez çalışmasında B-mod ve Doppler ultrasonografi yöntemleri kullanılarak tavşan fötüslerinin aynı kornu üzerindeki intrauterin gelişimi hakkında detaylı bilgi edilmesi ve elde edilen bulguların literatür bilgileri ışığında değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonunda somatik gelişim parametreleri (BPD, TD), umbilikal ve utero-plasental arter Doppler indeksleri (PI, RI) üzerine incelemeler yapılmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

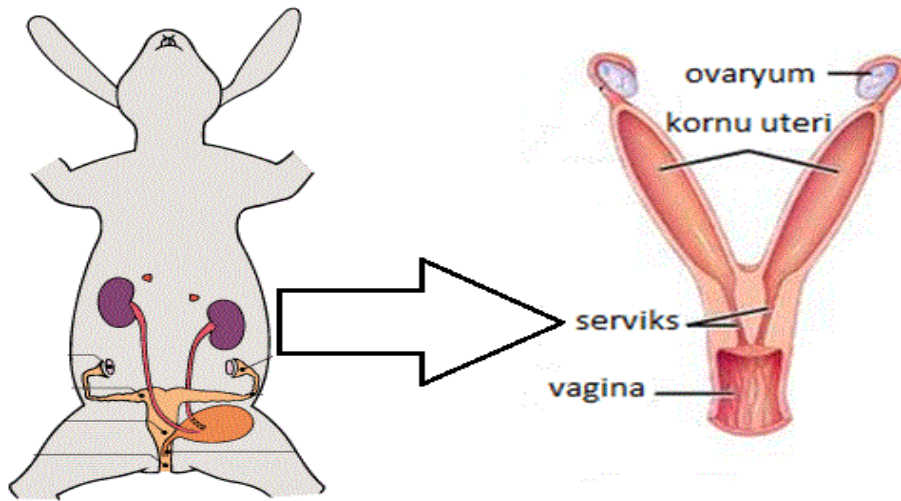
### 2.1. Tavşanların Reprodüktif Özellikleri

Yabani dişi tavşanlar (*Oryctolagus cuniculus*) günlerin uzunluğu, iklim, beslenme, nüfus yoğunluğu, sosyal çevre ve diğer faktörlerle ilişkili olarak mevsime bağlı üreme özellikleri göstermektedir (Bell ve Webb, 1991; Bell, 1999). Dişi tavşanlarda iki ovaryum, iki kornu uteri ve iki serviks uteri (uterus duplex) bulunur, corpus uteri yoktur (Şekil 1). Placenta anatomik olarak diskoidal, histolojik olarak hemoendotelyokoriyal grup içerisinde yer alır (Bekyürek, 2010). Pubertas 5-7. aylarda başlar ve iklime bağlı olarak 9-12 ay kadar sürer. Küçük ırk tavşanlar büyük ve orta ırklara oranla daha erken pubertasa ulaşmaktadır (Myers ve ark, 1994). Dişilerin elde çiftleştirilmesi için ergin canlı ağırlıklarının %75-80'ine ulaşmaları gerekmektedir (Bennett, 2001). Tavşanlar düzenli bir seksüel sıklusa sahip değildir. Özellikle ilkbahar ve yaz mevsiminin ilk ayları seksüel aktivitenin en belirgin ve yoğun olduğu dönemdir (Bell, 1999).

Tavşanlarda östrusu belirlemede kullanılan en güvenilir yöntem vulvanın inspeksiyonudur. Mor renkli ve şiş vulva, östrus döneminin belirtisidir ve tavşanlarda birkaç gün sürer (Bekyürek, 2010). Östrusta olduğu tespit edilen dişiler sabahın erken saatlerinde veya akşamın geç saatlerinde erkeğin kafesine bırakılır. Çiftleşmeden sonrasında vulvadan "vaginal tıkaç" olarak adlandırılan şeffaf ve bal mumu kıvamında bir madde atılır. Bu tıkaçın görülmesi çiftleşmenin başarılı olduğunu göstermektedir (Bekyürek, 2010). Tavşanlarda ovulasyon provake olarak gerçekleşir. Çiftleşmeyi izleyen 1-2 saat içerisinde serum LH düzeyi pik seviyeye ulaşır ve çiftleşmeden 8-10 saat sonra ovulasyonlar gerçekleşir. Ovule olan oosit sayısı 6-10 (ortalama 7) arasında değişir. İmplantasyon çiftleşmeyi izleyen 7-8. günlerde şekillenir. Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron, gebelik boyunca corpus luteum'dan salgılanır (Bekyürek, 2010). Ovulasyonla serbest kalan oosit fertilizasyon gerçekleşmezse 15-17 gün süren yalancı gebelik şekillenir. Yalancı gebelik, dişi tavşanın değişen davranışlarından ve doğum için yuva hazırlamasından anlaşılır (Bennett, 2001). Gebelik tanısı çiftleşme sonrası 12-14. günlerde abdominal duvar boyunca uterusun palpasyonu, 17-18. günlerde serum progesteron konsantrasyonunun ölçümü ve 7,5-10 MHz bir proba, transabdominal ultrasonografi ile yapılabilir (Ypsilanti ve Saratsis, 1999). 28-34 gün süren gebelik sonunda ortalama 31. günde doğum başlamaktadır (Bell, 1999). Doğumdan

2-3 gün öncesinde anne karın altı tüylerini yolarak yuva hazırlamaya başlar. Doğumlar genellikle gece ve sabahın erken saatlerinde görülür. Fetüsün gelişi anterior veya posterior pozisyonda olabilir. Bir batında 1-20 adet (ortalama 10) yavru doğar. Fetal zarlar yavrunun doğumundan hemen sonra atılır ve genellikle anne tarafından yenir. Tavşanlarda doğan yavruların anne tarafından yenilmesi oldukça sık karşılaşılan bir durum olup, ani ve yüksek gürültü, çevre şartlarının uygunsuzluğu, yavruların zayıf ve güçsüz olması nedeniyle anne yavruları yiyebilir (Bekyürek, 2010). Yenidoğanlar tüysüz, kör ve sağırdır (Batchelor, 1999). Ortalama doğum ağırlıkları 50 gram olup, günlük ağırlık artışları yaklaşık 3 gram kadardır. Göz ve kulaklar 10-11. günde açılır (Kersten ve ark, 1989). Tavşanlar yavrularını günde bir kez emzirirler, laktasyon süresi ise 5-8 hafta arasında değişir. Laktasyon boyunca memeden gelen süt miktarı 21. güne kadar giderek artar, daha sonra ise azalmaya başlar. Yavruların süttten kesilme zamanı ticari işletmeler için 4 hafta, laboratuvar yetiştiriciliğinde ise 6-8 hafta arasındadır. Yavrular 3 aya kadar birlikte büyütüldükten sonra cinsiyet tespiti ile dişi/erkek grupları oluşturulmalıdır (Lidfors ve Edström, 2010).

Tavşan kafeslerinin bulunacağı odalar için 11-21°C ısı ve minimum % 45 nispi nem ideal olarak değerlendirilir. İdeal üreme verimi için 1.5 watt/m<sup>2</sup> yoğunluğunda günlük 12-14 saat aydınlatma uygun olacaktır (Lidfors ve Edström, 2010). Dişi tavşanlar damızlık üretiminde aktif olarak 5 yıl kullanılabilirler ve 1-3 yaş en yüksek oranda yavru veriminin olduğu dönemdir (Bell, 1999).



Şekil 1. Dişi tavşanda uterusun şematize gösterimi (<http://www.rabbitsonline.net>)

## 2.2. Ultrasonografi

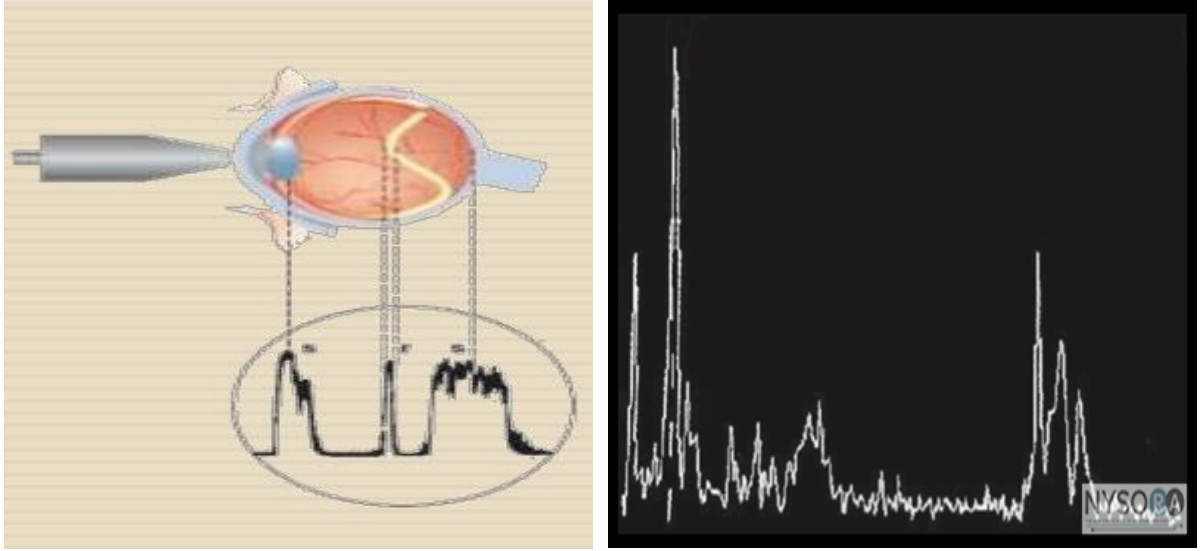
### 2.2.1. Diagnostik Ultrasonografinin Gelişimi

Fransız fizikçi Pierre Curie ve ağabeyi Jacques Curie 1880'de, belirli kristallerde piezoelektrik etkisini keşfetti. Pierre Curie'nin öğrencisi Paul Langevin piezoelektrik özellikli malzemeler geliştirdi (Hedrick ve ark, 2004). Curie, kristallerin ultrasona uygulamasıyla mekanik enerjinin elektrik enerjisine dönüştüğünü kaydetti ve bu sayede ultrason olarak bilinen 20 KHz'den daha yüksek frekansta ses üretildi (King, 2006). Tıbbi ultrason terimi 1942'de tanımlandı (Curry ve ark, 1990).

Modern ultrason teknolojisi II. Dünya Savaşı sonrası gelişmeye başladı ve 1950'lerde çeşitli hastalarının tedavisinde kullanıldı (Hedrich ve ark, 2004). Ultrason ile 1971 yılında anne karnında gelişen bebek incelendi. Takip eden dönemde akım hızlarını ölçebilen Doppler teknolojisinin hayata geçmesi, gebelik takiplerinde bebeğe giden kan akımlarının belirlenmesi ile bebeğin sağlık durumunun değerlendirilmesinde önemli aşamalar kaydedilmesine olanak sağladı (Szatmari ve ark, 2001).

### 2.2.2. A, B ve M-mod Ultrasonografi

A mod, 1930 yılına dayanan en eski ultrason modelidir (Edelman, 2004). Prob, ortam içine tek bir ultrason sinyali gönderir ve geri gönderilen sinyali bekler. Ultrason görüntüsü, ultrason ışınının farklı dokularla karşılaştığı yapıların derinliğine karşılık gelen bir dizi dikey tepe noktası olarak oluşturulur (Şekil 2). Yankılanan sivri uçlar arasındaki mesafe, dokudaki ultrason hızının (1540 m/sn) geçen zamanın yarısına bölerek hesaplanır. A mod, görüntülenmiş yapıların mekânsal ilişkileri hakkında kısıtlı bilgi sağlar (Edelman, 2004). Abdominal kitleleri tanımlamada (Brown, 1960), doğumda (Donald ve ark, 1958) ve kadın üreme organlarındaki katı ve kistik lezyonların (Donald ve Brown, 1961) tanısı için A mod başarılı bir şekilde kullanılmıştır.



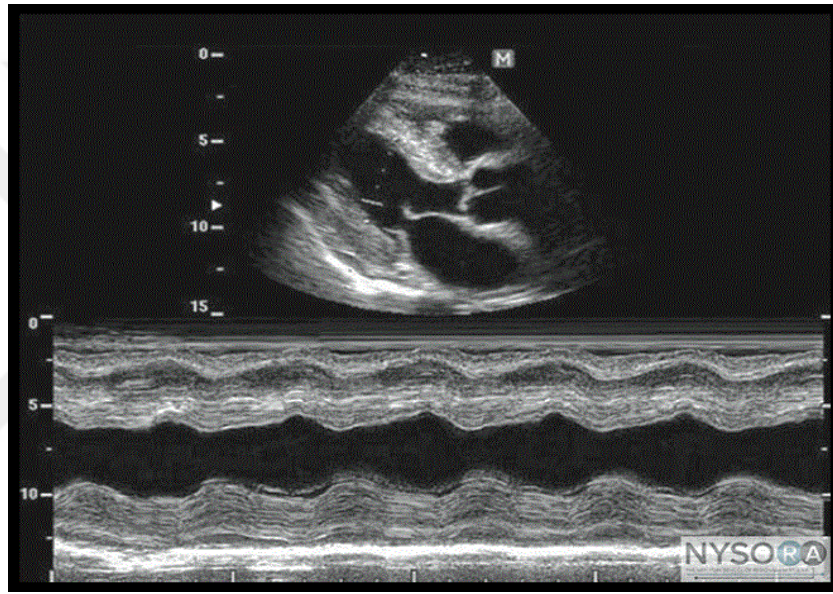
Şekil 2. A-mod görüntüleme (<http://www.nysora.com>)

B-mod, A modda olduğu gibi aynı anda 100-300 piksel piezoelektrik elementten eşzamanlı olarak tarama yaparak alanın iki boyutlu görüntüsünü sağlar. Yatay ve dikey doğrultular dokudaki gerçek uzaklıkları temsil ederken, gri tonlamanın yoğunluğu eko şiddetini gösterir (Şekil 3). B-mod, ilgili alan boyunca kesitsel bir görüntü sağlar (Edelman, 2004). Gerçek zamanlı B-Mod, dokuların fiziksel form ve yapısı hakkında bilgi verir ve diğer ultrason modlarının uygulanmasına kılavuzluk eden bir genel bakış oluşturur (King, 2006).



Şekil 3. B-mod görüntüleme ile gebelik izlemi (<http://animalultrasoundclinic.blogspot.com>)

Kalp gibi hareketli yapıların incelenmesi için, Time Motion veya “M” mod ultrason olarak bilinen bir teknik yapılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemiyle, kalp kapakçık ve duvarların hareketi değerlendirilir (Edler ve Hertz, 2004). Günümüzde tüm modern ultrasonografik cihazlarda bulunan M-Mod, ekokardiyografik incelemelerin ayrılmaz bir parçasıdır (Edelman, 2004). Fetal kalp atımı gibi tekrarlanabilir objektif ölçümlerin yapılmasına izin verir (Curran ve Ginther, 1995; Moreno ve ark, 1996). İki boyutlu gri tonlama görüntüsünde bir imleç çizgisi istenilen alana yerleştirilir ve bu çizgide her doku arayüzünün zamana karşı hareketi dalgalı şekilde tasvir edilir (Şekil 4). B ve M mod kan akışını değerlendirmede kullanılmaz (King, 2006).



Şekil 4. M-mod görüntüleme (<http://www.nysora.com>)

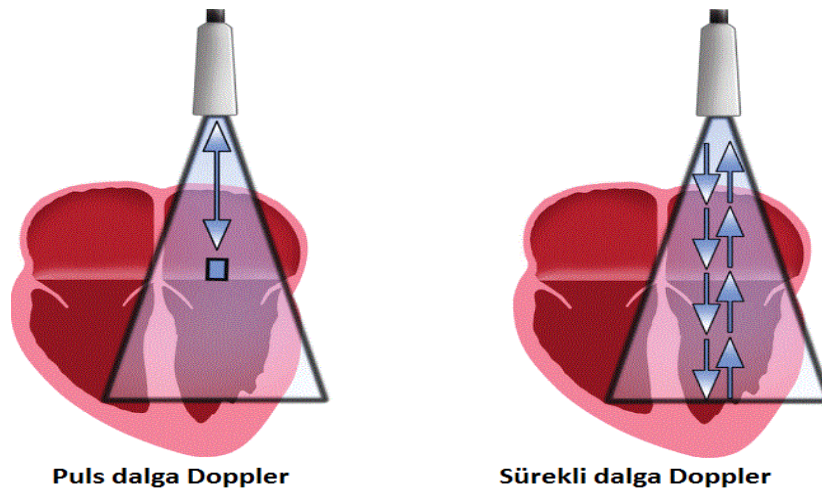
### 2.2.3. Doppler Ultrasonografi

Doppler ilkesi, ilk kez Avusturyalı fizikçi Johann Christian Doppler tarafından 1842 yılında ortaya konmuş olup, terim, ses kaynağı ile ses alıcısı arasındaki hareketten kaynaklanan bir ses dalgasının frekansında veya dalga boyundaki bir değişikliği tanımlar. Buna göre, durağan bir konumda, ses frekansı sabittir. Ancak ses kaynağı ses alıcısına doğru hareket ederse, sesin frekansında artış; ses kaynağı alıcıdan uzaklaşırsa, frekansta azalma görülecektir (Hedrick ve ark, 2004). Ultrason dalgası akan damarda hareket eden bir nesneyle (kırmızı kan hücresi) karşılaştığında, geri yansıyan dalganın frekansı değişir. Yansıyan

dalgadaki bu değişikliklerin ölçülmesi, karşılaşılan damar akışının yön ve hızının belirlenmesini sağlar. Nesne proba doğru yaklaşırken frekansta bir artış meydana gelir bu pozitif Doppler kayması olarak bilinirken, probtan uzaklaşan bir nesne azalmış frekansa ve negatif bir Doppler kaymasına neden olur (King, 2006). Günümüzde, pozitif ve negatif Doppler kaymaları zamanla frekans değişimlerini gösteren sürekli bir dalga veya grafik olarak tasvir edilmiştir.

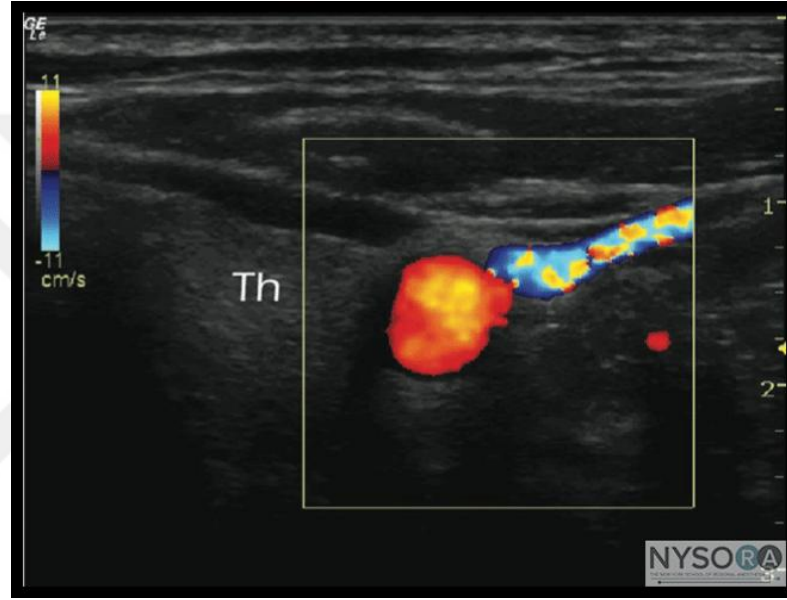
Puls dalga Doppler (PW), sürekli dalga Doppler (CW) ve renkli Doppler olmak üzere üç form Doppler çeşidi ortaya çıkmıştır (Dickey, 1997; Alkan, 1999). Puls dalga (PW) Doppler probu, bir piezoelektrik kristal içerir. Kristal, düzenli aralıklarda hedef dokuya ses dalgaları gönderir ve aynı kristal, geri kalan zamanda yansıyan sinyali alır ve iletilen referansla karşılaştırır. Ultrason dalga titreşimi, görüntü alanındaki belirli bir bölgeden Doppler ölçümlerinin yapılmasını ve seçilen damarlardan hız değerlerinin alınmasına izin verir (Burns, 1987; Nelson ve Pretorius, 1988; Dickey, 1997). Puls dalga Doppler sonografi, örnek hacmi içindeki kan akışının varlığını, yönünü, hızını ve derinliğini değerlendirmeye olanak tanır. Bu teknik ayrıca arter ve venleri ayırt edip, arterlerdeki akış direnç değerleri ile akış hızı arasındaki farklılığı ortaya koyar (Szatmari ve ark, 2001).

Sürekli dalga Doppler, iki ayrı piezoelektrik kristali bulunmaktadır. Kristallerden biri sürekli ses dalgası yayarken diğeri ise yansıyan dalgaları toplamaktadır (Şekil 5). Bu sistemde kan akım hızı yüksek olan damarların bulunduğu dokular değerlendirilir. Derinlik ayırımı yapılamadığından ultrason dalgalarının ulaştığı tüm damarlar görüntülenebilmektedir (Herzog ve Bollwein, 2007).



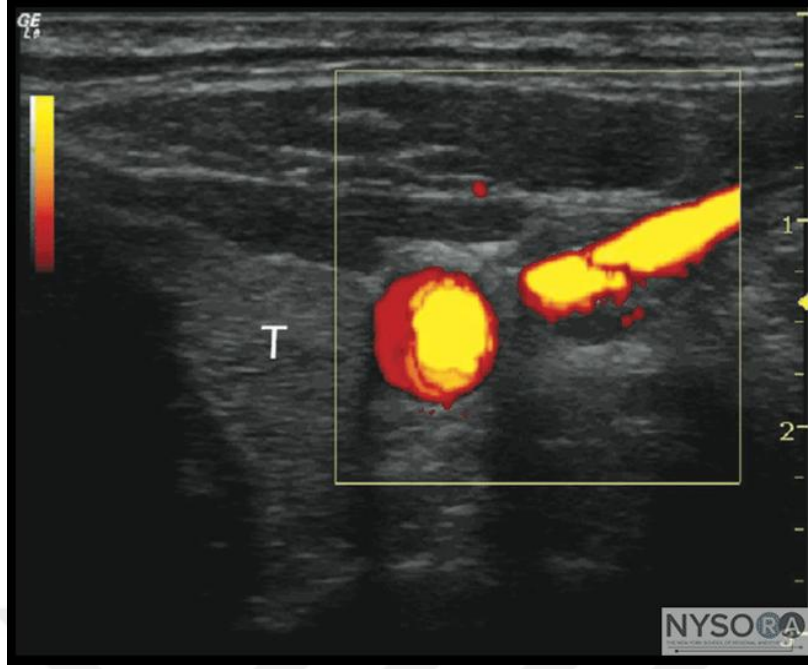
Şekil 5. Puls dalga Doppler ve sürekli dalga Dopplerin şematize edilmesi (<http://accessanesthesiology.mhmedical.com>)

Renkli Doppler, 1990 sonrasında daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Renkli Doppler uygulamasını puls dalga Dopplerden ayıran tek özellik, damardaki akım renk kodları ile görünür halde ekrana yansıtılmasıdır. Uygulama sırasında B-Mod görüntü üzerinden örnekleme yapılır ve imlecin üzerine getirilen damarın içerisindeki akım yön ve hıza bağlı olarak kırmızı ve mavi renk verir. Kırmızı renk proba doğru akımı, mavi renk probtan uzaklaşan akımı gösterir (Şekil 6). Renk tonu hızla değişse de, akım hızının değerlendirilmesi subjektif kalır. Damarlarda kan akımının izlenmesi ve anormal akımın belirlenmesinde renkli Doppler etkin şekilde kullanılmaktadır (Hedrick ve ark, 2004).



Şekil 6. Renkli Doppler ultrason görüntüsü (www.nysora.com)

Power Doppler, renkli Doppler'den kan akışının algılanması açısından beş kat daha hassastır ve tarama açısına daha az bağımlıdır. Power Doppler, daha yavaş akımlı küçük kan damarlarının olduğu dokuların görüntülenmesine olanak sağlar. Ancak Power Doppler ölçümlerinde kan akışının yönü ve hızı hakkında herhangi bir bilgi sağlanamaz (Şekil 7) (Hedrick ve ark, 2004).



Şekil 7. Power Doppler ultrason görüntüsü (www.nysora.com)

### 2.3. Gebelik İzleminde Ultrasonografik Muayenelerin Değerlendirilmesi

#### 2.3.1. B-Mod Ultrasonografik İncelemeler ve Fetometri

Gebelik döneminde yapılacak ultrasonografik muayeneler sırasında alınacak fetometrik parametreler ve diğer görüntü analizleri gebelik yaşının tespiti, fetal gelişimin incelenmesi ve olası büyüme anormalliklerinin saptanması açısından oldukça önemli bir uygulamadır (Degani, 2001; Loughna ve ark, 2009; Salomon ve ark, 2011). Gebelik yaşının tahmini ve fetal boyutun değerlendirilmesi amacıyla baş-kalça uzunluğu (CRL), baş-kafa çapı (BPD), gövde çapı (TD), fetal göz çapı, kalbin uzun ve kısa eksenleri, aort çapı, plasentom çapı, göbek kordonu ve ven çapı, femur diyafiz uzunluğu (FDL) ultrasonografik olarak belirlenmektedir (Lee ve ark, 2005; Salomon ve ark, 2011).

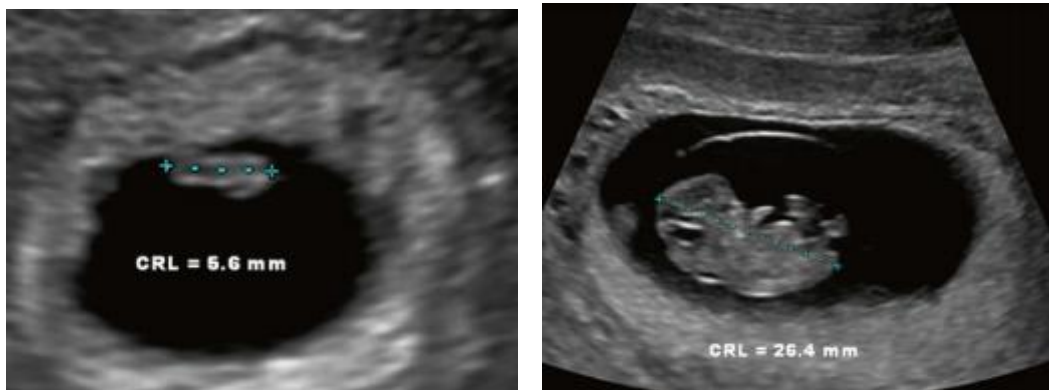
Gebelik izleminde erken dönem muayenelerinde gebelik tanısı, fetüs sayısı, canlılık tespitinin yanısıra, gebelik yaşının belirlenmesi ve çeşitli intrauterin/ekstrauterin yapıların değerlendirilmesi söz konusudur (Crino ve Ehsanipoor, 2016). Gebeliğin kesin tanısı için: Aktif kalp aktivitesi olan embriyo/fetüs içeren gebelik kesesi intrauterin olarak görüntülenmelidir (Crino ve Ehsanipoor, 2016). Erken gebelik tanısı inek ve kısıraklarda çiftleşmeden sonraki 22. günde, koyun-keçide 25-30. günde, köpekte 25. günde ve tavşanda



9-11. günlerdeki ultrasonografik muayenelerle yapılır. Şüpheli olgularda tekrarlayan muayeneler veya hormonal analizlerinden yardım alınabilir (Alaçam, 2008). Yine çoklu doğum yapan türlerde yavru keselerinin sayımı ile fetal sayı belirlenir (Crino ve Ehsanipoor, 2016). Bu dönemde gebelik yaşının tahmininde baş-kalça uzunluğunun (CRL) ölçülmesi uygun olacaktır (Crino ve Ehsanipoor, 2016). Gebeliğin ilerleyen döneminde fetüsün ekrandaki görüntüsünün daha detaylı olarak incelenebilir olması sayesinde fetal yaş tahmininde baş-kafa çapı (BPD) kullanılmaya başlanır (Karen ve ark, 2009). Yapılacak ardıl muayeneler ve diğer yavruların ağırlığına göre boyut karşılaştırması ile incelenen fetüsün büyüme potansiyeli üzerinden yorum yapmak mümkün olacaktır (Degani, 2001).

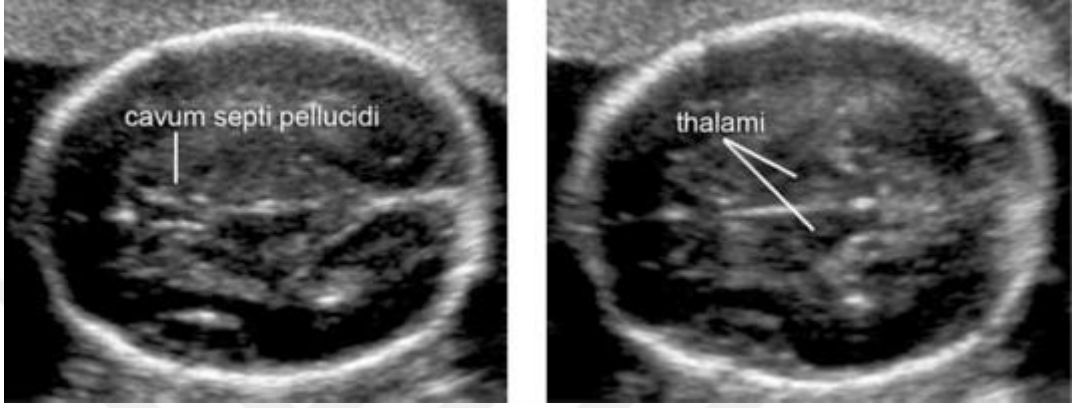
Tüm bu ölçümler sırasında ilgili zamana ait ortalama boyutların altında kalan fetüslerle karşılaşılabılır. İntrauterin fetal gelişim geriliği (IUGR) fetüsün genetik olarak önceden belirlenen büyüme potansiyeline ulaşmadaki başarısızlığı olarak adlandırılabilir. Bu durum gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda gebeliklerin %8'inden sorumludur ve önemli bir perinatal ve neonatal ölüm nedenidir (Barker, 2006; Mandrazzato ve ark, 2008). Çoğu IUGR olgusu (%60) utero-plasental yetersizlikten kaynaklı olup, kesin sağaltım protokolü henüz oluşturulamamıştır (Ghidini, 1996). Hayvan modellerinde devam eden araştırmalar, bu alanda sağaltım yöntemlerinin belirlenmesi açısından oldukça önemlidir (Mehta ve ark, 2011). Feto-plasental fizyoloji konulu çalışmalarda kuzu fetüs modeli yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Halliday, 2009; Carr ve ark, 2012.).

Baş-kalça uzunluğu, fetüsün fetal kısımlarının farklılaşmasından önce embriyonik dönemde en büyük uzunluğu, fetal dönemde kafatası ve kalçanın dorsali ayırt edildiğinde ölçüm yapılır (Şekil 8) (Karen ve ark, 2009). CRL, gebeliğin erken döneminde fetal yaşın belirlenmesinde kullanılmaktadır (Degani, 2001). Gebeliğin erken döneminde embriyo boyundaki aşırı fleksiyonu kaybeder, ideal CRL ölçümü haline gelir (Degani, 2001).

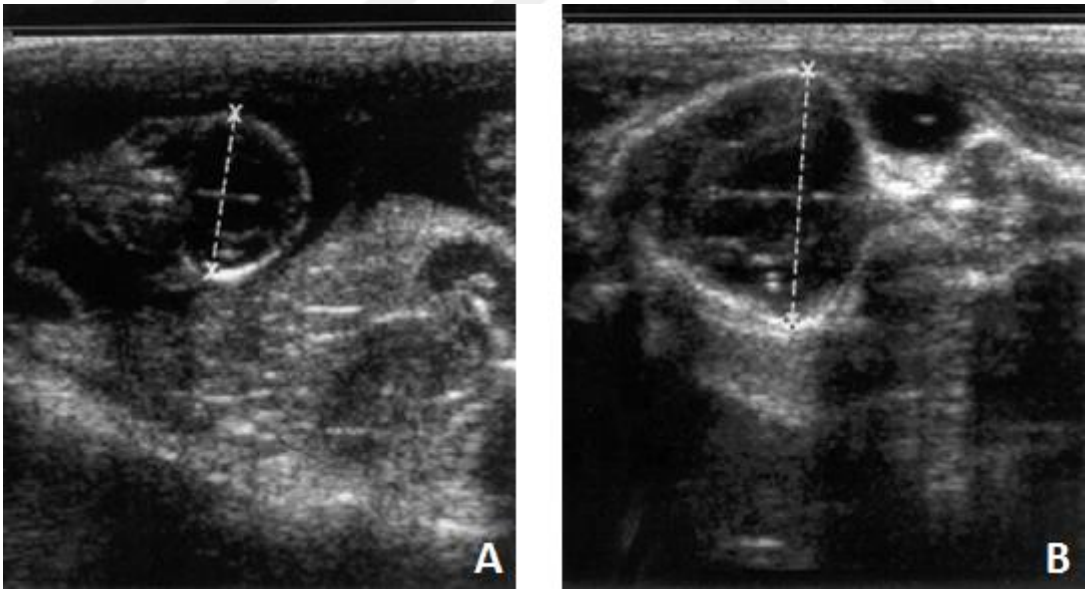


Şekil 8. Gebeliğin çeşitli dönemlerinde CRL ölçümü (Hack ve Glanc, 2016)

Baş-kafa çapı için en uygun ölçüm, talamus, kavum septum pelucidum veya her ikisinin de görüldüğü zaman olarak şekil 9’da belirtilmiştir (Johnson ve ark, 1980; Hadlock ve ark, 1982). Ölçüm, en yakın kafatası çizgisinin dış kenarından en uzaktaki kafatası çizgisinin iç kenarına doğru yapıldığı şekil 10’da gösterilmiştir (Salomon ve ark, 2011). Gebeliğin ikinci döneminde gebelik yaşı belirlemede kullanılmıştır (Rosati ve Guariglia, 1997).



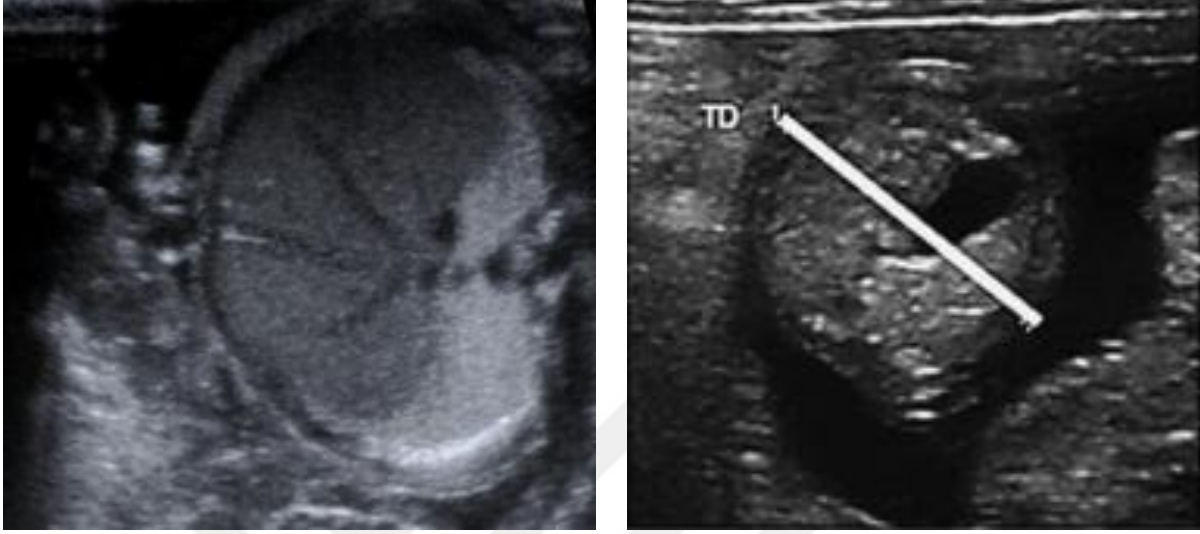
Şekil 9. Baş-kafa çapı ölçümünde kavum septum pelucidum ve talamus görüntüsü (Salomon, 2011)



Şekil 10. Bir kobyada gebeliğin erken dönemi (A) ve geç döneminde (B) baş-kafa çapının ölçümü (Turner ve Trudinger, 2000)

Gövde çapı (TD), göbek veninin birleşme seviyesinde abdomenin en geniş kesiti alınarak ölçülür. Enine kesit olabildiğince yuvarlak olmalıdır, mide şişkinliği görülüp

böbreklerin görülmemesi gerektiği şekil 11’de belirtilmiştir (Salomon ve ark, 2011). Fetüsün vücudunun maksimum çapı omurganın ventral yüzünden başlar, abomasumdan geçecek şekilde abdomenin ventralinde sonlanır (Aiumlamai ve ark, 1992).



Şekil 11. Tavşan fetüslerinde gövde çapı görünümü ve ölçümü (Eixarch ve ark, 2011; Lopez-Tello ve ark, 2015)

Gebelik yaşının USG yolla belirlenmesinde farklı türdeki hayvanlarda birçok çalışma yapılmaktadır (Kaulfuss ve ark, 1998; Lee ve ark, 2005; Carr ve ark, 2011; Zambelli ve ark, 2004; Mu ve ark, 2008). Gebe kısıraklarda BPD, sığırlarda ise CRL, BPD ve TD kullanılarak gebelik yaşının tespiti ve fetal izlem yapılmıştır (White ve ark, 1985; Hendriks ve ark, 2009). Yine gebelik yaşı ve BPD arasındaki ilişki koyun (Frank ve ark, 1982; Aiumlamai ve ark, 1992; Kaulfuss ve ark, 1998), keçi (Haibel, 1988; Reichle ve Haibel, 1991) ve kızıl geyiklerde (White ve ark, 1989; Bingham ve ark, 1985) net bir şekilde gözlenmiştir. Koyun ve keçilerde gebelik yaşı için CRL, BPD ve TD ölçümleri başarılı şekilde kullanılmıştır (Moreno ve ark, 1996; Lee ve ark, 2005; Ali ve Hayder, 2007; Karen ve ark, 2009; Gündüz ve ark, 2010; Carr ve ark, 2011). Deneysel IUGR olgularında ise BPD ve TD belirgin şekilde düşük bulunmuştur (Carr ve ark, 2012).

Kedi ve köpeklerde yürütülmüş araştırmalarda ise CRL, BPD ve TD’nin fetometrik açıdan güvenilir parametreler olduğu tespit edilmiştir (England ve ark, 1990; Luvoni ve Grioni, 2000; Zambelli ve ark, 2002; Zambelli ve ark, 2004; Zambelli ve Prati, 2006; Beccaglia ve ark, 2008). Benzer orandaki güvenilirlik hali gebelik yaşı tespitinde CRL ve BPD ölçümüyle kobaylarda yapılan çalışmalarda da görülmüştür (Turner ve Trudinger, 2000;

Silva ve ark, 2007; Santos ve ark, 2014; Schumann ve ark, 2014). Yine gebe farelerde USG muayeneler sonucu CRL'nin gebelik yaşı ile yüksek korelasyonda olduğu belirtilmiştir (Brown ve ark, 2006; Mu ve ark, 2008). Gebe Yeni Zelanda tavşanlarında gebelik boyunca CRL ve BPD güvenilir fetometrik parametreler olarak yerini almıştır (Soroori, 2008; Turna, 2014).

### **2.3.2. Ultrasonografik Görüntünün Bilgisayar Analizi ve Plasentanın Değerlendirilmesi**

B-mod USG 0 (mutlak siyah) ila 255 (mutlak beyaz) arasında değişen gri skala değerlerinde değişiklik gösteren kare resim öğelerinin (piksel) bir matriksidir (Griffin ve Ginther, 1992; Pierson ve Adams, 1995; Singh ve ark, 1997).

Klasik USG muayenesinde alınan görüntülerin görsel analizi muayene eden kişinin öznel değerlendirmesiyle belirlenmektedir. Ancak, dokunun yoğunluğu ve diğer detay özellikleri sadece 18-20 farklı gri tonu ayırt edebilen insan gözü tarafından nicelleştirilemez. Yine her bir hekim gri ölçekli verileri farklı şekilde algılayabileceğinden görüntü yorumlamasında varyasyonlara neden olur (Pierson ve Adams, 1995). Bilgisayar destekli analiz (bilgisayar allogaritması), bir görüntüdeki her pikselinin yoğunluğunu nicel olarak değerlendirilmesine izin vererek görüntünün objektif şekilde değerlendirilmesine ve görsel analiz özelliklerinin belirlenmesine olanak tanır (Singh ve ark, 2003). Bir dokunun USG görüntüsü, değişen histolojik yapısına göre, ekotekstür olarak adlandırılır. Doku ekotekstürünün değerlendirilmesinde, ortalama piksel değeri ve piksel heterojenitesi olmak üzere iki ana değişken veriler elde edilir, bu sayısal değerler kullanılarak matematiksel değer oluşturulur. Ayrıca ortalama grilik değerinin standart sapmasıyla da piksel heterojenitesi belirlenebilir (Singh ve ark, 2003).

Ultrasonografik görüntüde piksel değerini nicel olarak analiz etmenin en basit yöntemi olan nokta ölçümünde; görüntüde küçük örnekleme alan/alanları seçilip, seçilen nokta içindeki piksellerin gri-ölçek değeri bilgisayar ortamında kolayca belirlenir ve ortalama sayısal değer oluşturulur (Şekil 12). Bu teknik, görüntünün çeşitli bölümlerinde veya farklı zamanlarda alınan görüntüler arasındaki piksel değerlerini karşılaştırmak için kullanılır. (Pierson ve Adams, 1995).

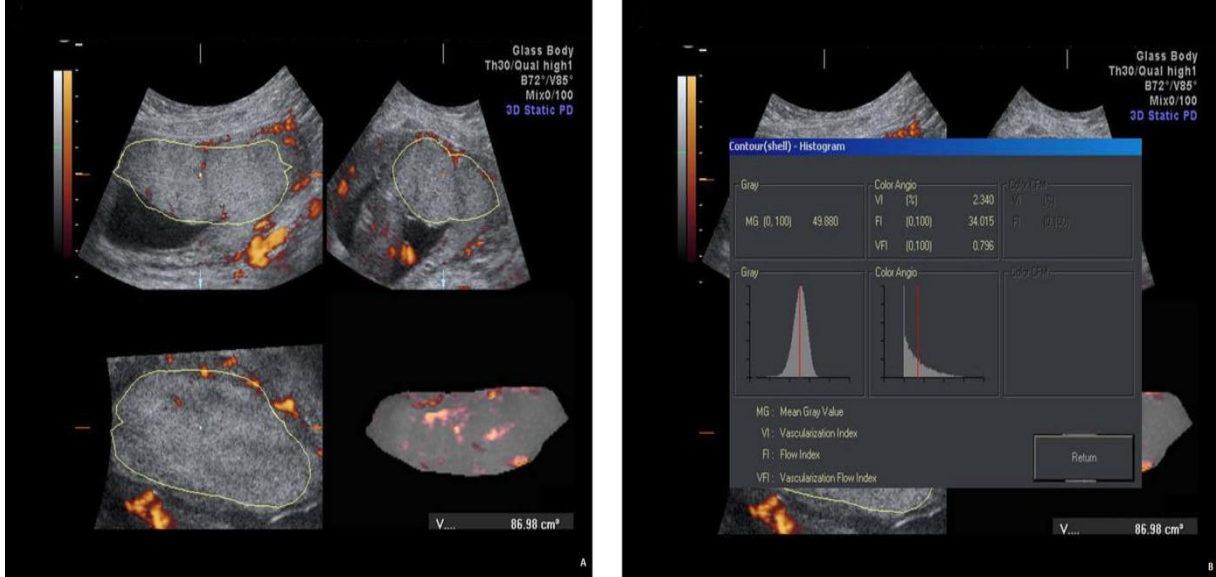


Şekil 12. Keçide uterusun B-mod görünümü. Sünger çıkarımı sonrası uterus kornusunun ultrasonografik ekotekstür durumu (A). Ortalama grilik değeri (MGV) belirleme bölgesi (B). (Cengiz ve ark, 2014)

Son yıllarda, B-mod ultrasonografi bilgisayar destekli görüntü analizi; çiftlik hayvanlarında uterus (Bertmann ve ark, 2004), ovaryum folikülleri, korpus luteum (CL) (Vassena ve ark, 2003; Davies ve ark. 2006; Liu ve ark, 2007) ve testislerin (Gabor ve ark, 1998) değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Embriyonik fizyasyonun ekotekstür parametreleriyle ilişkisini belirlemek amacıyla çiftleşme sonrası sığırlarda 21. günde (Bonafos ve ark, 1995), kısıraklarda 15-16. günde (Griffin ve Ginther 1991), keçilerde (Cengiz ve ark, 2014) ve domuzlarda 16. günde (Kauffold ve ark, 2010) yapılan ortalama grilik değeri ölçümlerinde ekotekstürde belirgin artış ortaya konulmuştur.

Plasenta üzerinde alınan örneklemelerde ölçülecek ortalama grilik değeri, plasentanın ekojenite düzeyini nicel bir şekilde ortaya koyar. Minimum değeri 0 (en az ekojenik, en karanlık) ve maksimum değeri 255 (en ekojenik, en parlak) olarak ifade edilir (Şekil 13). Gebeliğin birinci döneminde kantitatif gri ölçek histogramı hakkında az sayıda veri bulunmaktadır. Beşeri hekimlikte plasental kalsifikasyon durumunun izlenmesinde plasentanın ortalama grilik değerinden yararlanılmaktadır (Paula ve ark, 2009). Koryonik villusun plasental kalsifikasyonu, plasental maturasyon belirtisidir (Paula ve ark, 2009). Pre-eklampside, plasental kalsifikasyonlar plasental disfonksiyonun bir parçası olarak daha erken başlar (Frank ve Kaufmann, 2000). Plasentanın değerlendirilmesinde yapılan bir çalışmada; gebelik yaşı ve gebelik haftası arasındaki eşitlik göz önüne alınmaksızın, ortalama gri değer

tüm kadınların plasentalarında benzer olarak bulunmuştur (Zalud ve Shaha, 2008). Gebeliğin birinci döneminde plasantanın ortalama gri değeri ile maternal yaş arasında bir korelasyon belirlenmiştir (Pala ve ark, 2015).



Şekil 13. Bilgisayarda ortamında plasental hacim (A) ve ortalama grilik değeri ölçümü (B) (Paula ve ark, 2009)

Plasenta dokusu gibi korpus luteum da geçici bir süre varlığını koruduğu düşünülürse, ardıl muayenelerle yapılacak ekotekstür ölçümlerinin CL yaşı hakkında tanı değeri olup olmadığı merak konusu olmuştur (Raeth ve ark, 1985; Haberkorn ve ark, 1991; Delorme ve Zuna, 1995). İneklerde östrus siklusunu boyunca CL'un ortalama grilik değeri siklusun 1, 7, 13 ve östrus öncesi artış gösterdiği bildirilmiştir (Herzog ve ark, 2008). Bununla beraber değişen günlerde CL ekojenitesinde fark görülemediği ya da gebe-gebe olmayan ayırımında kullanılamayacağını belirten çalışma sonuçları da mevcuttur (Tom ve ark, 1998; Scully ve ark, 2015). Siqueira ve ark, (2009), ineklerde CL'un ekotekstürel izleminde MGV değerinin yararlı olmayacağını, ancak standart sapmanın CL'un işlevsel durumu ile yakından ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Siklik koyunlarda progesteron konsantrasyon değişimi ile CL görüntüsü arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiş; luteal alan ile progesteron arasında, piksel değeri ile progesteron arasındaki ilişkiden daha fazla bağlantı bulunmuştur (Davies ve ark, 2006).

### 2.3.3. Doppler Ultrasonografik İncelemeler

Doppler USG tekniği, gebelik sırasında utero-plasental ve fetoplasental dolaşımdaki kan akımının incelenmesine olanak sağlayan önemli bir ön tanı aracıdır (Nicolaidis ve ark, 2004; Reynolds ve ark, 2006; Ghidini ve Locatelli, 2008). İncelenen doku ve organların perfüzyon düzeyi hakkında kısıtlı bilgi veren B-Mod USG gelişen teknoloji ile birlikte, yerini Doppler USG uygulamalarına bırakmıştır (Bollwein ve ark, 2004; Domingues ve ark, 2007; Blanco ve ark, 2008). Uygulama sayesinde fetoplasental ünitenin fonksiyonel durumunun izlenmesi ve intrauterin gelişme geriliğinin erken tanısında yardımcı olmaktadır (Schwarze ve ark, 2005; Cnossen ve ark, 2008). Bu amaçla izlenen başlıca fetoplasental damarlar umbilikal arter, utero-plasental arter, fetal aorta ve vena kava kaudalis olarak sayılabilir (Mulic-Lutvica ve ark, 2007).

Doppler dalga formu; kalp döngüsü sırasında kan akış hızındaki değişiklikleri göstererek diyastolik akıştaki erken/geç dönemde bir sapma, yüksek dirençli arteriyel kan akımı dalga formlarının karakteristik özelliğidir (Blanco ve ark, 2008). Volumetrik kan akışı ile ilgili zorluklara bağlı olarak pulsatil indeks (PI) veya rezistans indeks (RI) gibi yarı kantitatif değerler ile uterin arterde akışın dalga şeklinde ve umbilikal arter diyastolik akış görüntüsünde erken diyastolik çentiklenme'nin varlığı veya yokluğu gibi kantitatif değerimler sıklıkla kullanılmıştır (Di Salvo ve ark, 2006; Blanco ve ark, 2008). Bu teknik kullanılarak ölçülen ana akış parametreleri; tepe sistolik hız (PSV) ve diyastol sonu hız (EDV) dir. İlk parametre PSV, semilunar kapakçıkların açılması ve kanın ileri atılması ile oluşur. Bu ileri kan akışı; kardiyak kasılmanın, aşağı doğru damar yatağının elastik özelliklerini ve kan viskozitesini yenmek için yetersiz ileri kuvvet sağlaması durumunda yavaşlamaya başlar. EDV, aşağı damarsal direnç ve giriş basıncındaki farklılıklardan dolayı ağırlıklı olarak damar yataklarında değeriklik gösterir (Gosling ve King, 1975). Kan akış hız hesaplamalarında Pourcelot oranı olarak bilinip sıklıkla ölçülen RI,  $(PSV-EDV)/PSV$  ile ifade edilir, arterlerdeki akış direncini gösterir. Bu indeks 0 ila 1 arasında değerir. Diğer bir indeks olan PI,  $(PSV-EDV)/hız$  ile hesaplanır. Buradaki hız; kalp döngüsü boyunca ortalama maksimum hızdır (Blanco ve ark, 2008; Giannico ve ark, 2015).

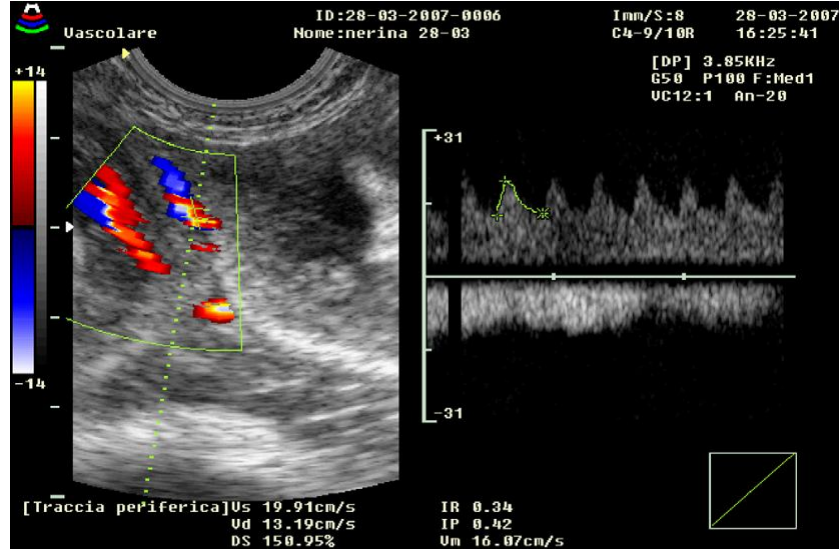
Feto-maternal damarlardaki PI ve RI değerlerinin ölçülmesi fetüs takibinin rutin bir parçasıdır (Seyam ve ark, 2002; Blanco ve ark, 2009). Normal fetal gelişim için düzenli uterus ve umbilikal kan akışı gerekir. Gebeliğin ilerleyen günlerinde hızlanan fetal büyümeye paralel maternal ve fetal plasental kan akışı değerir (Baschat ve ark, 2000). Doppler ultrasonografi invaziv olmayan, hayvanlar tarafından iyi tolere edilen, anestezi gerektirmeksizin umbilikal

ve uterin arter kan akışı değişimlerinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesine izin verir (Szatmari ve ark, 2001). Ultrasonografik görüntü veteriner tıp alanında güncel klinik vaka teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (King, 2006). Son yıllarda araştırmacılar Doppler ultrasonografi ile kadın (Seyam ve ark, 2002), kısırak (Bollwein ve ark, 1998; Bollwein ve ark, 2004), inek (Panarace ve ark, 2006), koyun (Panarace ve ark, 2008), köpek (Köster ve ark, 2001; Di Salvo ve ark, 2006), kedi (Scotti ve ark, 2008), tavşan (Polisca ve ark, 2010) ve maymunlarda (Domingues ve ark, 2007) farklı reproduktif durumlarda çalışmalar yapmışlardır.

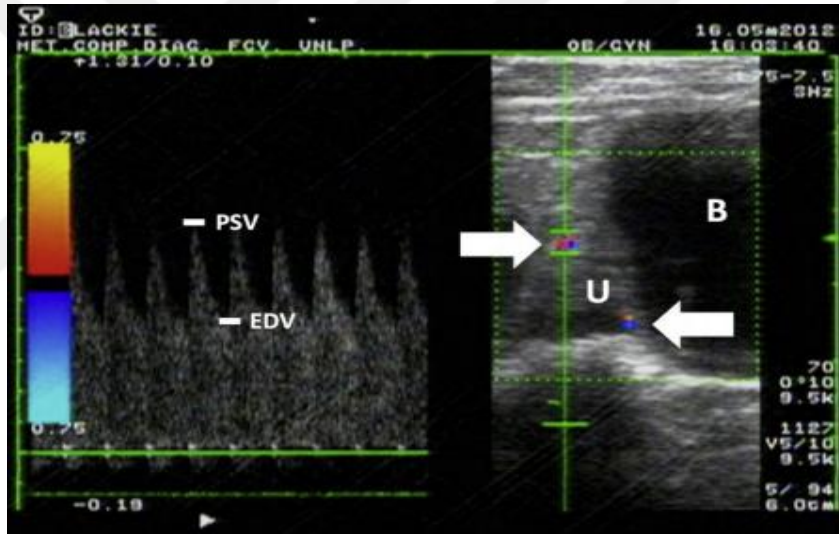
### **2.3.3.1. Uterin arter kan akımı**

Tek başına puls dalga Doppler kullanıldığında bu dalga formlarının orijinini belirlemek her zaman mümkün olmadığından, bazı kaynaklarda utero-plasental dalga formları olarak da adlandırılır (Trudinger ve ark, 1985). Renkli Doppler kullanımı uterin arterin daha güvenilir şekilde tanımlanmasını sağlar. Utero-plasental arter PI ve RI değerleri kısırakta (Bollwein ve ark, 2004), inekte (Bollwein ve ark, 2002; Panarace ve ark, 2006), koyunda (Yılmaz ve ark, 2017), köpekte (Miranda ve Domingues, 2010; Blanco ve ark, 2011), kedide (Scotti ve ark, 2008; Blanco ve ark, 2014) ve farede (Mu ve Adamson, 2006) ölçülmüştür (Şekil 14). Gebe olmayanlarda uterin arter yüksek direnç (sıfır/ters diyastolik akım veya diyastolik çentiklenme) gösterir. Gebelikte ise ilk trimesterde uterin arterde herhangi bir değişiklik görülmez ve sistolik/diyastolik oran aynı değerde kalır. Değişiklikler sonraki haftalarda başlar ve büyük kalıcı diyastolik sonu hız (EDV) ve diyastolik çentiklenme içermeyen bir görüntü oluşur (Şekil 15) (Blanco ve ark, 2014).





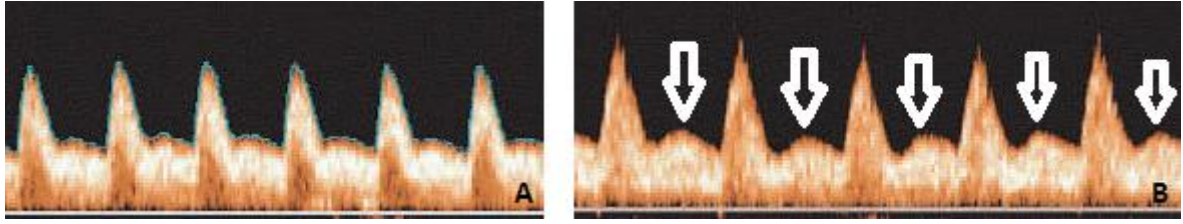
Şekil 14. Dört haftalık gebe bir kedide uterin arter Doppler ölçümü (Scotti ve ark, 2008)



Şekil 15. Altı haftalık gebe bir kedide sağ ve sol uterin arterde (beyaz oklar) Doppler ölçümü. Uterus (U), İdrar kesesi (B), Sistol başı hız (PSV), Diyastol sonu hız (EDV) (Blanco ve ark, 2014)

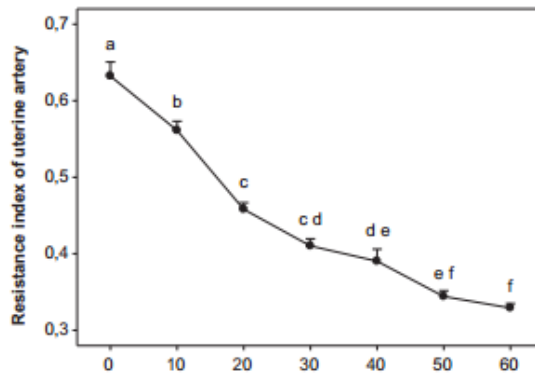
Diyastolik çentiklenme (direnç artışı); uterin arter dalga formlarında gebeliğin ikinci yarısında (22-24. haftalarda) direncin ortaya çıkmasıdır. Görülen çentiklenme, 24. gebelik haftasından sonra görülmemelidir, aksi takdirde kromozomal veya fetal anomalisi bulunmayan gebeliklerde %70 sensitivite (duyarlılık) ile hipertansiyon (preeklampsi) komplikasyonunun ortaya çıkma olasılığını düşündürür (Şekil 16). Çentiklenme, önceden var olup zamanla kaybolabilir veya her iki uterin arterde tespit edildiye kaybolmayıp devam

edebilir. Uterin arterdeki çentiklenmenin devamlılığı önemlidir ve intrauterin gelişme geriliği ile bağlantılıdır (Chudleigh ve Thilaganathan, 2004).



Şekil 16. Gebeliğin aynı döneminde normal renkli Doppler dalga görünümü (A) ve diyastolik çentiklenme bulunan normal olmayan renkli Doppler dalga görünümü (B) (Chudleigh ve Thilaganathan, 2004)

Gebelik, uterin arterde fizyolojik değişimlerle ilişkilidir ve gebeliğin ilerlemesi kan akım direncinin aşamalı olarak azalmasına neden olur (Şekil 17). Gebeliğe bu maternal adaptasyon durumu, gebeliğin ilk yarısındaki maternal spiral arteriyollerin trofoblastik invazyonu sonucuyla meydana geldiğini düşündürmektedir (Chudleigh ve Thilaganathan, 2004; Nicolaidis ve ark, 2004).



Şekil 17. Gebe kedide gebelik boyunca RI ölçüm değerleri (Brito ve ark, 2010)

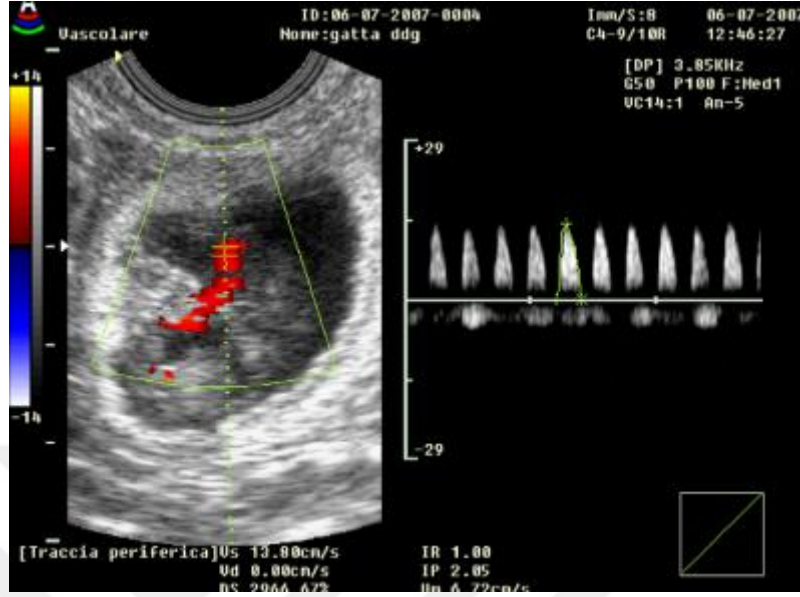
Gebe kısıraklarda gebelik boyunca uterin arter rezistans indeksi ve kan akış hacmi ölçülmüş; gebelik ilerledikçe RI değeri azalmış, kan hacmi artmış ve gebeliğin 18-26. haftalarında uterin arterde diyastolik çentiklenme belirlenmiştir (Bollwein ve ark, 2004). Kısıraklarda erken gebelik ve östrus siklusu arasında her iki uterin arter kan akış direnci ölçülmüş; 11. güne kadar farklılık belirlenmemiş bu günden sonra RI değeri gebe kısıraklarda sıklıkla düşük değerlerde bulunmuştur (Bollwein ve ark, 2003). Çok doğum yapan

yaşlı kısıraklar genç kısıraklara göre uterin arter kan akış direnci daha yüksek belirlenmiştir (Bollwein ve ark, 1998). Gebe ineklerde Doppler USG ile gebeliğin şekillendiği ve şekillenmediği uterin arterde rezistans indeksi, damar çapı ve kan akış hacmi ölçülmüş; gebelik ilerledikçe gebeliğin olduğu tarafta ölçümlerde RI daha fazla azalmış, akış hacmi ve damar çapı daha fazla artmıştır (Reynolds ve Ferrell, 1987; Bollwein ve ark, 2002; Panarace ve ark, 2006). İneklerde östrus siklusu boyunca yapılan Doppler ultrasonografi ile uterus kan akışı izlenmiştir (Bollwein ve ark, 2000). Gebe ineklerde her iki uterin arterde diyastolik çentiklenme; gebeliğin 22-26. haftalarında belirlenmiştir (Panarace ve ark, 2006). Köpeklerde gebelik boyunca uterin arterdeki RI gebelik boyunca kademeli olarak azalmış; fetal boyut ve fetal sağlık arasındaki ilişkisi belirlenmiştir (Di Salvo, 2006; Blanco ve ark, 2011; Miranda ve Domingues, 2010). Köpeklerde gebeliğin 16±5. gününde uterin arterde diyastolik çentiklenme gözlenmiştir (Miranda ve Domingues, 2010). Gebe kedilerde gebeliğin 4-8 haftalarında Doppler ultrasonografi ile uterin, umbilikal arter ve fetal aorta'dan PI, RI, PSV ve EDV ölçümü yapılmış; gebelik yaşı ve fetal gelişim için parametreler oluşturulmuştur (Brito ve ark, 2010; Pereira ve ark, 2012; Blanco ve ark, 2014). Kedilerde gebelikle birlikte utero-plasental arter RI'sinin değişmediğini belirtilmiştir (Scotti ve ark, 2008) Başka bir çalışmada, uterus arter RI'sinin 33 ve 43. günler arasında zirveye ulaştığı ve 48. günde azaldığı bildirilmiştir (Brito ve ark, 2010). Farelerde gebelik boyunca Doppler ultrasonla uterin arterde yapılan ölçümler sonucu; gebelik ilerledikçe RI azalmış, PSV ve EDV artmıştır (Mu ve ark, 2008). Gebe tavşanlarda utero-plasental damarların ligasyonu ve gıda sınırlaması oluşturulup; Doppler ultrason ile umbilikal ve cerebral arterde PI değerlerinde farklılık olmamasına karşın duktus venosus arterinde ve aortada PI değeri ligatür uygulanan grupta en yüksek ölçülmüştür en düşük ölçüm ise kontrol grubunda tespit edilmiştir (Eixarch ve ark, 2011).

### **2.3.3.2. Umbilikal arter kan akımı**

Umbilikal arter, Doppler ölçümlerinde değerlendirilen fetal damardır (Maulik, 1989). Öncelikle Puls dalga Doppler sistemi ile ultrason taraması yapılır, göbek kordonun serbest yüzen bölümünden umbilikal arter ve venden dalga formları ayırt edilmeye çalışılır (Şekil 18). Göbek kordonunda arteriyel kan akımı karakteristik testere dişi görünümünde, venöz kan akımı sürekli görünümde dalga biçimlerine sahiptir. (Nicolaidis ve ark, 2004). Doppler örnekleme bölgesinin göbek kordonu içindeki yeri Doppler dalga formunu etkiler. Kan akımında direnç, kordonun fetal ucunda plasenta ucuna kıyasla önemli derecede yüksektir.

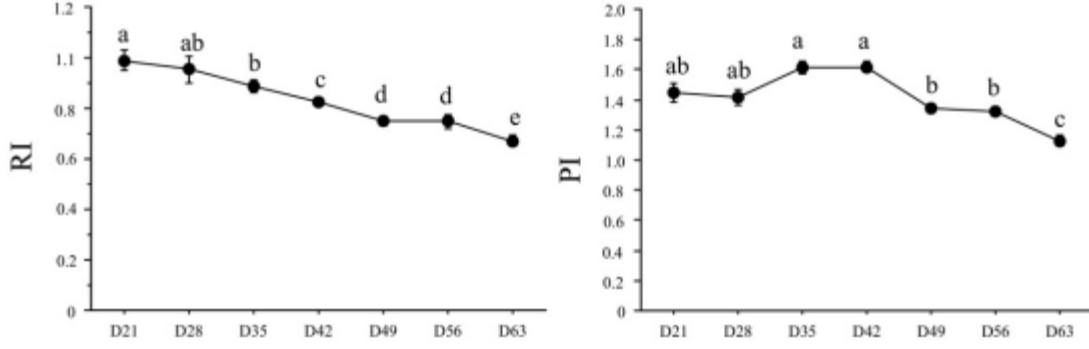
Ölçüm bölgesinin plasentaya yakın olması, dalga boyutunun az olmasına diyastol sonu hızın (EDV) fazla olmasına neden olur (Maulik ve ark, 1990).



Şekil 18. Gebe bir kedide gebeliğin 5. haftasında göbek kordonundan Doppler ölçümü (Scotti ve ark, 2008)

Umbilikal arter/ven kan akımı fetal inspirasyon ile artıp ekspirasyon ile azalacağından fetüs hareketliğinde Doppler uygulamasına ara verilmelidir. Normal gebeliklerde umbilikal arter Doppler dalga şekillerinde gün içinde önemli değişimler yoktur. Maternal egzersiz fetal kalp atım hızında bir artışa neden olabilir, ancak hafif-orta egzersiz umbilikal arter akım hızını etkilemez (Nicolaidis ve ark, 2004).

Gebeliğin ilerlemesiyle, umbilikal arter Doppler ölçümlerinde, diyastol sonu hızda (EDV) ilerleyici artış, PI ve RI değerinde bir düşüş olduğu şekil 19'da görülmüştür (Pereira ve ark, 2012). Umbilikal arterde artan rezistans indeksi, perinatal ölüm veya fetüsün canlılığı açısından risktir (Papageorghiou ve ark, 2004). Sorunlu gebeliklerde fetal hareketin değerlendirilmesi amacıyla kan akışı ve fetal umbilikal arter ölçümlerinde Doppler kullanımıyla perinatal ölümlerin sayısı azalmış ve gereksiz obstetrik müdahaleler önlenmiştir (Westergaard ve ark, 2001).



Şekil 19. Gebe kedide gebelik boyunca PI ve RI ölçüm değerleri (Pereira ve ark, 2012)

Farklı türlere ait fetüslerden umbilikal arter üzerinden yürütülmüş çeşitli araştırmalar mevcuttur (Shipp ve ark, 1995; Brito ve ark, 2010; Pereira ve ark, 2012; Blanco ve ark, 2016). Kısıraklarda USG ile anormal fetoplental kan akışının ve plasental patolojilerin tespiti mümkündür (Pozor ve ark, 2016). Koyunlar ise önemli bir insan fetüs modeli olarak pek çok çalışmada materyal olarak kullanılmış ve normal gelişen koyun gebeliklerinde umbilikal arter Doppler indeksleri gebeliğin ilerlemesiyle azalır (Newnham ve ark, 1987; Reddy ve ark, 2008). Umbilikal arterde diyastol sırasında var olmayan veya ters kan akış hızı ölçümü artmış plasental vasküler direncin geç belirtisidir (Gudmundsson ve Marsal, 1991). Anormal plasental vasküler gelişim; fetal ve maternal yapıda büyümenin sınırlanması, fetal stres ve erken gebelik sonlanmasından sorumludur (Özkaya ve ark, 2007). Gebelik boyunca yüksek gıda alımı sağlanan yetişkin koyunlar, kontrollü gıda alan yetişkin koyunlara göre plasental ve fetal büyümenin sınırlanmasına daha yatkın olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada umbilikal arter (UmA) Doppler indeksleri aşırı beslenme durumunda gebeliğin 83. günü kadar kontrol grubunun gebeliklerine kıyasla önemli ölçüde artmış ve gebeliğin sonlarına doğru bu artış devam etmiştir (Carr ve ark, 2012). Gebe domuzlarda, kontrol grubunda kan akışı, hem sağ kornu ovariyehisterektomi yapılan hem de sol ovidukta ligasyon oluşturulan gruplara göre kan akışı yüksek çıkmış en düşük kan akışı sol ovidukt ligasyonu oluşturulan grupta şekillenmiştir (Pere ve Etienne, 2000).

Koyunlarda gebeliğin son döneminde fetal sağlığı izlemek için ultrasonografik olarak umbilikal arter akış eğrileri oluşturulmuş, pulsatilite ve rezistans indeks ile sistolik/diyastolik oran önemli oranda azalmıştır (Irion ve Clark, 1990). Gebeliğin ikinci ve son dönemi boyunca kuzularda duktus venosus'dan kan akış hızı ve Doppler parametre (PI, RI, S/D) ölçümü yapılmış; gebeliğin 73. gününe kadar PI ve RI azalmış, gebelik sonuna kadar değerleri değişmemiştir (Panarace ve ark, 2008). Saanen keçilerinde tek ve çoğul gebeliklerde gebeliğin

40-145. günlerinde umbilikal artere Doppler ultrason yapılmış; gebelik ilerledikçe fetal kalp atımı azalmış, 40-55. günler ile 130-145. günlerde PI artmış diğer dönemlerde azalmış, RI ise PI'ya göre sabit bir seyir izlemiştir (Serin ve ark, 2010). Fetüslarda gebelik boyunca görülen fetomaternal damarların (uterin arter, umbilikal arter, fetal aorta, fetal vena cava) Doppler USG ile ilerleyici değişimleri ve maternal serum anjiyogenik faktörlerdeki değişimleri belirlenmiştir; umbilikal ve uterin arter Doppler USG bulguları ve maternal serum nitrat oksit konsantrasyonu, koyunlarda gebelik seyrinin değerlendirilmesi için önemli parametreler olabileceği belirtilmiştir (Yılmaz ve ark, 2017). Keçilerde gebelik boyunca embriyonik ve fetal kısımların B-mod ultrason ile ölçümü yapıp gebelik yaşı belirlenmiştir (Karen ve ark, 2009). Doğum tarihi, gebelik yaş tahmini ve fetal gelişim değerlendirmelerinin yapılması için, Ossimi ırkı koyunlarda ultrasonografik olarak fetal büyüme, doğum ağırlığı ve yavru boyutu belirlenmiştir (Ali ve Hayder, 2007). Köpeklerde fetal kan akışı Doppler ile ilk kez 1998'de Nautrup tarafından uygulanmış ve ileri araştırmalar Doppler ultrasonografinin köpeklerde gebelik hakkında önemli bilgiler sağlayabileceğini göstermiştir (Blanco ve ark, 2011; Feliciano ve ark, 2013). Köpeklerde uterin, umbilikal ve fetal renal arterlerde RI değerinin artış göstermesi olumsuz sonuçlarla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Acharya ve ark, 2005; Blanco ve ark, 2014). Gebeliği sorunlu köpeklerde gebelik süresince Doppler ultrason ile uterin, umbilikal arter, aorta, renal ve karotid arterde ölçümler yapılarak değişimler tespit edilmiş; normal gebelik ile arasındaki farklılıklar belirlenmiştir (Blanco ve ark, 2009; Blanco ve ark, 2011; Freitas ve ark, 2016). Köpeklerde fetal stres sonucu oluşturulan sezaryen ve normal yolla şekillenen doğumda umbilikal arter RI değeri doğumdan 5 gün önce başlayıp doğum anına kadar ölçülmüş; doğuma 1-2 gün kala başlayıp doğum anına kadar stres oluşturulan grupta RI devamlı yükselmiş, normal doğum yapan grupta ise devamlı düşmüş ve fetal stres, güç doğum vakalarının teşhisinde Doppler uygulanmasını faydalı olacağı belirtilmiştir (Giannico ve ark, 2015). Gebe kedilerde umbilikal arter ve fetal aortta, gebeliğin ikinci yarısında RI'nın aşamalı olarak azaldığını tespit edilmiştir (Scotti ve ark, 2008). Bir diğer çalışmada, bu indeksin sadece 22-40. günler arasında ve gebeliğin 41-50. günleri arasında iki periyotta düştüğünü saptanmıştır (Brito ve ark, 2010). Domuzlarda gebeliğin erken döneminden orta dönemine kadar laparoskopik ultrason probu ile fetal umbilikal kord kan akış verileri (PI, RI, EDV, PSV) elde edilmiştir (Turner ve Trudinger, 2000; Brüssow ve ark, 2012). Tavşanlarda gebelik boyunca Doppler ultrason ile umbilikal kord, aort ve kaudal vena kavadan PI, RI, EDV ve PSV ölçümü yapıp hemodinamik değişiklikler izlenmiştir (Polisca ve ark, 2010). Gebe tavşanlarda fetal büyümenin baskılanması amacıyla gıda sınırlamasının Doppler ultrason ile fetal umbilikal kord kan akış

değerleri (PI, RI, PSV, EDV) ölçümü yapılmış, normal beslenen tavşanlara göre RI, PI, PSV artmış, EDV azalmıştır (Lopez-Tello ve ark, 2015). Tavşanlarda gebeliğin 25. gününde cerrahi olarak uterin artere ligatür atılıp fetal büyüme baskılanmış, Doppler ultrason ile yapılan ölçümlerde umbilikal arterde EDV tespit edilememiş veya ters görüntü vermiş, duktus venosusda ise PI değeri artmıştır (Hodges ve ark, 2013).

Konvansiyonel ya da yüksek fokus özelliğine sahip üst düzey probalar sayesinde laboratuvar hayvanlarında umbilikal arter kan akımını izlemek mümkün olabilmektedir (Ichizuka ve ark, 2007; Turna, 2014; Ural, 2014; Erdoğan ve ark, 2018).

## 2.4. Çoğul Gebeliklerde İzlem

Real-time ultrasonografi ile çoklu doğum yapan (multipar) türlerde temel amaç; gebelik yaşını belirlemek, büyüme anomalilerinin ve kardeş uyumsuzluklarının erken tanısı için çeşitli fetal ölçümler yapmaktır (Gelişen ve Yıldırım, 2008; Salomon ve ark, 2011; Serin ve ark, 2010) Bu amaçla kardiak aktivite (canlılık durumu), fetal sayı tahmini, fetal yaş ve boyutun belirlenmesi (somatik gelişim), plasental görünüm ve lokasyon değerlendirmeleri yapılmaktadır (Alaçam, 2008). Sunulan tez çalışmasının materyali olan sağlıklı gebe tavşanlardaki utero-plasental arter, umbilikal kord, aorta ve vena kava kaudalis için hemodinamik özellikler (PSV, EDV, PI, RI) için normal referans değerleri mevcuttur (Polisca ve ark, 2010).

Beşeri hekimlikte son 20 yılda yardımcı üreme tekniklerinin artmasıyla çoğul gebelik insidansında belirgin şekilde artış gerçekleşti. Çoğul gebeliklerin sayısındaki bu artış aynı zamanda bu gebeliklere bağlı komplikasyonların da artmasına sebep olmaktadır (Casper ve ark, 2017). Çoğul gebelikler monozigotik, dizigotik veya multizigotik olabilir. Monozigotik ikizlerin prenatal ve postnatal mortalite ve morbidite riskinin yüksek olması nedeniyle bütün çoğul gebeliklerde zigositenin belirlenmesinin klinik önemi büyüktür (Landy ve ark, 1991). Çoğul gebeliği olan tüm hastaların klinik izlemi, yüksek riskli bir hasta gibi olmalıdır (Wood ve ark, 1996). Çoğul gebeliklerin ultrasonografik değerlendirmesi en önemli tanısal testtir ve çoğul gebeliğin erken teşhisi önemli bir durumdur (Wood ve ark, 1996). Ultrason ile koryonisite, amniyonisite, fetal büyüme ve konjenital malformasyonlar yönünden detaylı olarak değerlendirilmelidir. Doğum şekli, fetal pozisyon ve obstetrisyenin tecrübesine göre belirlenmelidir (Wood ve ark, 1996; Çağlıyan, 2015).

Çoğul gebelikler; tekil olan gebeliklere göre tanı, takip, yönetim açısından fetal ve maternal risk artmış olduğu için önemlidir ve çeşitli perinatolojik sorunların artma olasılığı yüksektir (Alexander ve ark, 1998; Hack ve ark, 2008). İkinci trimesterden itibaren fetüsler intrauterin ölüm ve intrauterin büyüme kısıtlanması tehlikesi ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Gebelik süresince yapılacak fetometrik ölçümler; IUGR tanısı ve doğru antepartal yönetim amacıyla uygulanmaktadır (Ghi ve ark, 2017). Deneysel IUGR çalışmalarının yaklaşık dörtte üçü rat ve farelerde gerçekleştirilmiştir (Schroder, 2003). Son yıllarda, tavşanlarda üreme çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, özellikle IUGR olgularında ideal bir model olarak kullanılmaktadır (Huizinga ve ark, 2004; Puschel ve ark, 2010; Eixarch ve ark, 2011; Lopez-Tello ve ark, 2015).

Tavşan, Avrupa Birliği'nde fareler ve sıçanlar sonra en yaygın kullanılan deneysel modeldir. Fetal ve plasental gelişimi incelemek için bir model olarak, tavşan diğer türlere göre çeşitli avantajlar sunar (McArdle ve ark, 2009). Laboratuvar hayvanları arasında boyutu, yönetilebilirliği ve erken feto-maternal vasküler bileşenlerin çalışılması için iyi bir modeldir. Üstelik hemokoryal ve diskoidal plasentası kadınlara benzerlik gösterir (Moise ve ark, 1994; Griffin ve ark, 2003; Enders ve Carter, 2004; Carter, 2007; Fischer ve ark, 2012). Kemirgenlere benzer şekilde, tavşanlar büyük yavrulara sahiptir ve aynı zamanda birden fazla fetüste uygulanan tedavilerin etkinliğini belirlemek için kullanılmaktadır (Russo ve ark, 2016). Tavşan modeli ayrıca, kemirgenlerden feto-maternal güvenliğinin daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır. Gebeliğin ikinci yarısından sonra tavşanlarda plasental transfer, fonksiyonel olarak kemirgenler ve insanlar arasında konumlandırıldığından transplasental tedaviler için uygun bir model olduğunu göstermektedir (McArdle ve ark, 2009).

Tavşan; insanlarda görülen çeşitli metabolik sendromların postnatal gelişiminde fetal programlamanın ve konjenital malformasyonların çalışılması için ideal bir hayvan modelidir (Beaudoin ve ark, 2003; McMillen ve Robinson, 2005; Eller ve ark, 2006; Erdoğan, 2018). Tavşanlar, günümüzde üreme biyoteknolojilerinin (klonlama ve gen transferi; aynı anneden farklı fetüs gruplarının incelenmesi vb.) geliştirilmesinde (Chesne ve ark, 2002; Bosze ve Houdebine, 2006), gebelik dönemi maternal hipertansiyona katılan besinlerin etkisi ve benzeri konularda deneysel olarak kullanılmıştır (Denton, 2003; Montoudis ve ark, 2004; Kevorkova ve ark, 2007).

Yukarıda anılan çalışmalar genellikle modelleme çalışmaları olduğundan, veteriner jinekoloji alanına hizmet edecek bazı parametrelerden yoksundur (Moise ve ark, 1994; Griffin ve ark, 2003). Son yıllarda, tavşanlarda fetal gelişim ultrason ile incelenmiş; gebelik tespit



zamanı, fetal yaş tahmini ve fetal büyüme bozuklukları ile ilgili ileriye dönük çalışmalar için veri tabanı oluşturulmuştur (Chavatte-Palmer ve ark, 2008; Polisca ve ark, 2010; Turna ve Erdoğan, 2016).

Yavru boyutu ve uterustaki lokasyon doğumda fetüsün olgunluğunu etkileyen değişkenler arasındadır. Bu etki kısmen doğum öncesi büyüme hızı ve kısmen de gebelik süresi üzerine kendini gösterir. Bu iki etkiden ikincisi, ilkinden daha az dikkat çekmiştir ve yapılan çalışmalarda yavru boyutu ve lokasyonunun gebelik süresi üzerindeki etkisi incelenmiştir (McKeown ve Macmahon, 1956). Geçmiş dönemlerde bu etkinin yansımaları daha çok postnatal gelişim üzerinden incelenmiş de (Holst ve ark, 2002; Rödel ve ark, 2008), reproduktif USG'nin yaygınlaşmasıyla doğum öncesi gelişim de değerlendirilmiştir (Saal ve Dhar, 1992; Turner ve Trudinger, 2000). Ancak uterustaki lokasyonun prenatal gelişimini araştıran çalışmalar oldukça sınırlı olduğu görülmüştür.

Sunulan bu bilgiler ışığında, bu çalışmada sağlıklı gebe tavşanlarda gebeliğin 16-24. günleri arası uygulanacak B-mod ve Doppler ultrasonografi ile sol kornu üzerindeki en kaudal ve en kranial fetüslerin intrauterin lokasyonunun fetometrik ölçümler, obstetrik Doppler indeksleri ve plasental görüntü analiz sonuçları üzerindeki olası etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulunun (ADÜ-HADYЕК) 27/02/2017 tarih ve 64583101/2017/019 sayılı iznine dayanarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneу Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde (ADÜTF-DEHÜAM) gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Hayvan Materyali

Çalışmanın hayvan materyalini 64583101-2014-145 sayılı ADÜ-HADYЕК kurul kararına ilişkin sürdürülen VTF-15059 nolu proje kapsamında alınmış olan Yeni Zelanda ırkı 22 adet sağlıklı, seksüel yönden aktif, 6-18 aylık ve 3,5-4,2 kg aralığında ( $3,82\pm 0,22$ ) dişi tavşanlar oluşturdu. Tavşanlar kontrollü ısı ( $18-24^{\circ}\text{C}$ ) ve ışık (14 saat aydınlık, 10 saat karanlık) koşulları altındaki bireysel tel örgü kafesler içerisinde (Resim 1), ad-libitum su ve pelet buzağı büyütme yemi (2.600 Kcal/kg metabolik enerji, % 17 protein, %1-2 kalsiyum, %0,5 fosfor, %0,1-0,4 sodyum, 15.000 IU/kg A vitamini, 4000 IU/kg D3 vitamini, 30 mg/kg E vitamini) ile beslendi. Çalışma süresince hayvanların genel bakım ve medikal uygulamaları Deneу Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi yönetmeliğine uygun olarak yapıldı. Dişiler vajinal inspeksiyon ve davranış bulgularına dayanarak fertilitesi önceden belirlenmiş, aynı ırktan erkek bireylerin kafesine götürülerek elde çiftleştirildi. Çiftleşmeleri izleyen 9-11. günde gebelik tanısı amacıyla 8,0 MHz mikrokonveks prob eşliğinde (Mylab 30-Esaote<sup>®</sup>, Genova, İtalya) transabdominal ultrasonografi yapıldı. Buna göre gebelik keselerinin görülüp aktif kalp atımının gözleendiği hayvanlar çalışmaya dahil edildi. Gebe kalan hayvan sayısı 22'ye ulaşana kadar kontrollü çiftleştirmeler sürdürüldü. Çalışma takviminin belirlenmesinde çiftleşme günü gebeliğin 0. günü olarak değerlendirildi.



**Resim 1.** Çalışmada kullanılan bireysel tel örgü kafesler

Çalışmada 22 adet gebe tavşan kullanıldı. Buna göre her bir grupta 22 fetüs olacak şekilde 2 grup oluşturuldu. Birinci çalışma grubunu sol paralumbal fossa üzerinden görüntülenen en kranial uçtaki (ovarian) fetüsler (n=22), ikinci grubu ise yine aynı taraftan görüntülenen en kaudal uçtaki (servikal) fetüsler (n=22) oluşturdu. Tüm muayeneler gebeliğin 16-24. günleri arasında gerçekleştirildi ve toplamda 5 kez tekrarlandı. Çalışma protokolüne ilişkin liste Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma protokolü

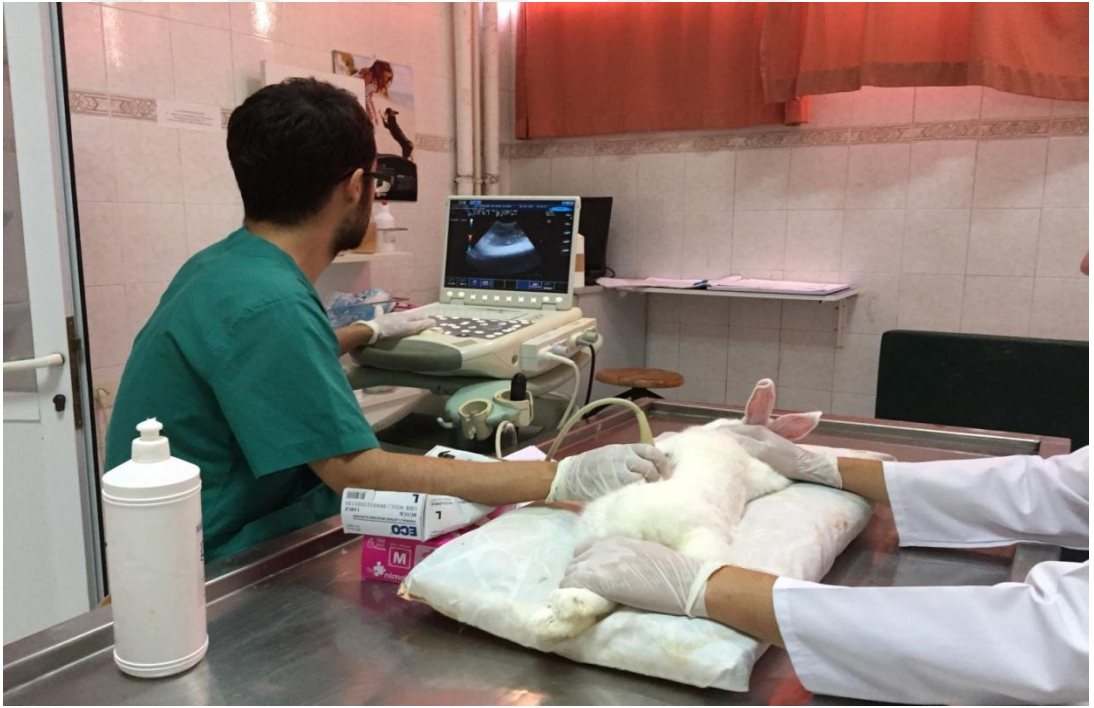
PARAMETRE	GRUP	GEBELİK SÜRESİ				
		16. gün	18. gün	20. gün	22. gün	24. gün
BPD	Grup I					
	Grup II					
TD	Grup I					
	Grup II					
<b>Umb. arter</b>						
PI	Grup I					
RI						
PI	Grup II					
RI						
<b>Uterin arter</b>						
PI	Grup I					
RI						
PI	Grup II					
RI						
Plasental grilik(MGV)	Grup I					
	Grup II					

### 3.2. Ultrasonografik Muayeneler

#### 3.2.1. B-Mod ile Somatik Gelişimin İzlenmesi ve Plasental Ekotekstür Ölçümleri

Muayeneden bir gün önce her tavşan sağ tarafına yatırılarak tüm ventral bölgenin traşı sağlandı ve muayene günü sol paralumbar fossa bölgesi prob ile deri arasında hava boşluğu kalmaması için bol miktarda ultrason jeli ile kaplandı. Çiftleşmeyi izleyen 9-11. günlerde

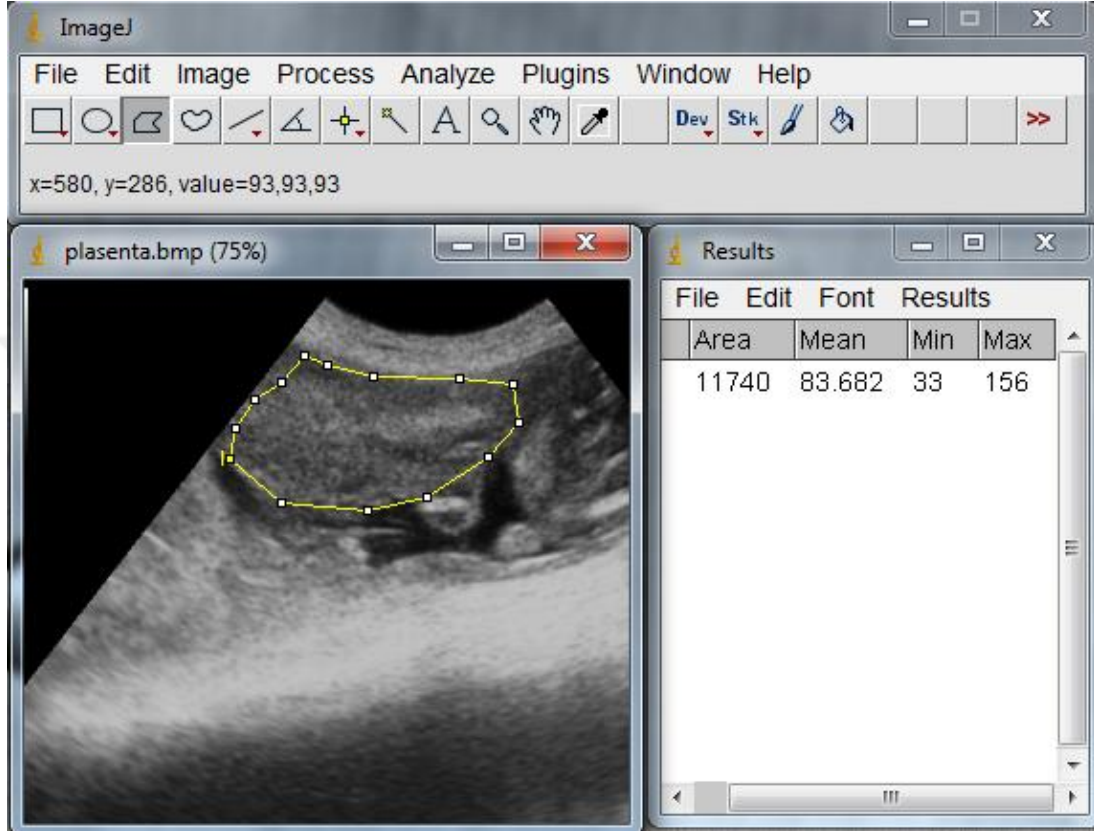
gebe olduğu USG ile belirlenen tavşanlarda gebeliğin 16-24. günlerinde iki gün aralıklarla (16. gün, 18. gün, 20. gün, 22. gün, 24. gün), herhangi bir anestezi uygulaması olmaksızın transabdominal B-mod ve Doppler USG ile incelendi (Resim 2) Belirtilen günlerde yapılan muayenelerde her iki çalışma gruplarında B-mod USG ile baş-kafa çapı (BPD) ve gövde çapı (TD) değerleri kaydedildi. Baş-kafa çapı ölçümleri için falx cerebri'nin orta hatta yer aldığı ve her iki beyin hemisferini eşit olarak böldüğü ve iki orbital boşluğun eşit uzaklıkta görüntülediği simetrik görüntüde; parietal kemiklerin arası kalvaryumun kalınlığı da gözetilerek ölçüldü. Gövde çapı ölçümlerinde ise transversal kesitlerde göbük kordonunun girişi seviyesinde mide ve karaciğerin görüntülediği noktadaki en geniş çap alındı. İntestinal gaz ve genel stres bulgularının oluşturabileceği artefakt vb sorunlar göz önüne alınarak, tüm ölçümler günün belirli dönemlerinde (09.00-12.00) ve maksimum (Doppler mola süreleri içinde olacak şekilde) 30 dakika içinde tamamlandı.



**Resim 2.** Ultrasonografi cihazı (MyLab 30-Esaote® Genova-İtalya) kullanılarak sol karın boşluğu üzerinden fetüslerin görüntülenmesi

Fetometrik ölçümler sonrasında aynı fetüslara ait plasentaların ekotekstürel görüntü analizinde kullanılmak üzere örnek alanlar belirlendi. Bu amaçla alınan ölçümler sırasında cihazın tek ve aynı seviye odaklı, aynı teknik ayarda (Frekans:8,0 MHz; Gain: %97; Deepness: 6 cm; PRC: 12-2-L) olmasına dikkat edilerek görüntülerde bir örneklilik sağlandı.

Plasentanın ortalama grilik değerinin belirlenmesi için bilgisayar destekli görüntü analiz programı (ImageJ 1.42q, Amerika) kullanıldı (Resim 3). Görüntü analizlerinde ileri gebelik sırasında ortaya çıkan ve anekoik odaklar halinde görüntülenen plasental göller dışında kalan dokular incelemeye alındı.



**Resim 3.** Görüntü analiz program (ImageJ 1.42q, Amerika) görüntüsü

### 3.2.2. Uterin ve Umbilikal Arter Doppler USG Ölçümleri

Her iki çalışma grubuna ait tüm fetüslerden fetometrik ölçüm ve plasental ekotekstür incelemeleri için ilgili örnekler alındıktan sonra Doppler USG yapıldı. Bu amaçla ilgili fetüsün plasenta-uterus sınırı gözetilerek utero-plasental alan içerisindeki en yüksek kalitede görüntülenen arter (uterin arter-UtA) ile ilgili fetüsün serbest umbilikal kordu üzerindeki arter (umbilikal arter-UmA) kullanıldı. Söz konusu arterlerden Puls Doppler USG ölçümü yapılarak elde edilen traselerde pulsatilite (PI) ve rezistans (RI) indeks ölçümleri yapıldı. Ölçümler minimum 3 ardışık sağlıklı arter dalga görüntüsü elde edildikten sonra manuel mod kullanılarak oluşturuldu. Anne ve fetüste gözlenen fiziksel hareketlilik sırasında uygulamaya

ara verildi ve bir süre sonra ölçümler tekrarlandı. Ek olarak, Doppler USG sırasında oluşabilecek termal ve kavite etkisini minimize etmek için 30 sn'lik ölçümler arasında yaklaşık 60 sn ara verildi.

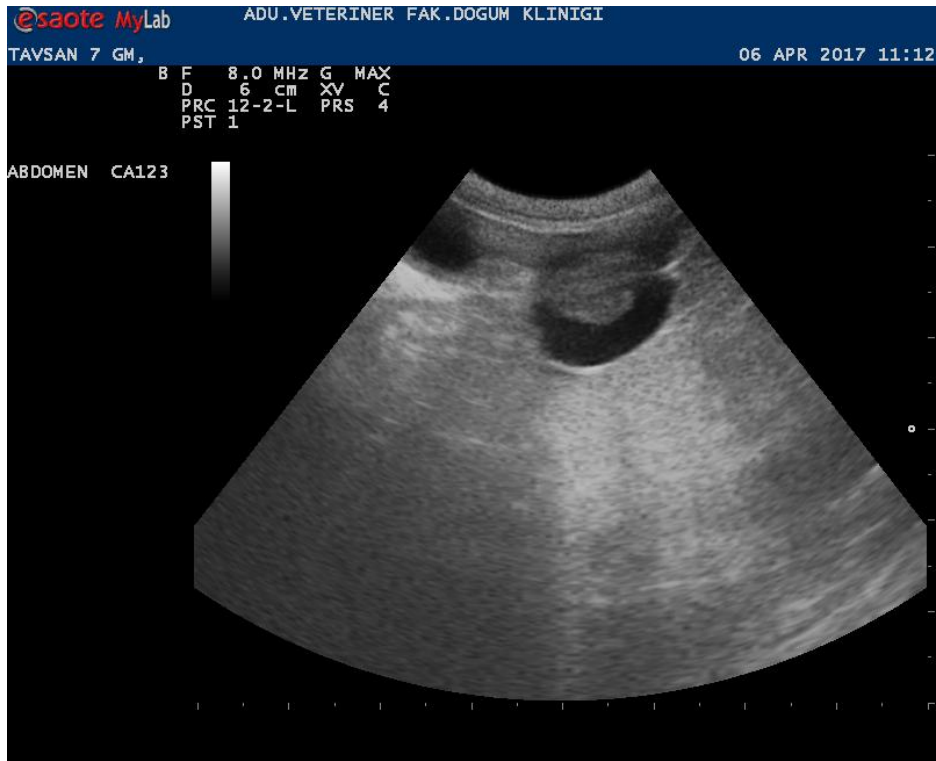
### **3.3. İstatistiksel Analizler**

Elde edilen veriler SPSS 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, Amerika) programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılım varsayımlarını sağlayıp sağlamadığının analizi Shapiro-Wilk Testi ile yapıldı. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal) fetüslere ait değerlerin karşılaştırılmasında, normal dağılan veriler eşleştirilmiş T testi ile; normal dağılıma uymayan veriler Wilcoxon Signed-rank Testi ile değerlendirildi. Grup içindeki zamana bağlı değişimleri tespit etmek için öncelikle veriler tekrarlayan ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Zaman faktörünün ya da zaman\*grup interaksiyonunun önemli olduğu durumda her bir grubun kendi içinde zamana bağlı değişimlerinin Post-Hoc analizi, General Linear Model (GLM) prosedüründe syntax menüsüne ilave kodlama yapılarak gerçekleştirildi. Tablo, grafik ve sonuçlar kısmındaki veriler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gebelik ve Doğum

Tavşanlarda ilkbahar aylarından itibaren seksüel aktivitenin artış göstermesi nedeniyle elde çiftleştirmeler Mart-Eylül aylarında yapıldı. Günlük takip sırasında inspeksiyonda vulvanın siyanotik renk aldığı dişiler erkeklerin bulunduğu kafeslere bırakıldı ve izleyen birkaç çiftleşme sonrasında dişilerin gebe kaldığı, infertilite sorunuyla karşılaşılmadığı görüldü. İzlenen gebelikler sırasında genel durumu etkileyen herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Gebelik tanısı 9 ve 11. günlerde aktif kalp hareketinin bulunduğu gebelik keselerinin görüntülenmesi ile başarılı şekilde yapıldı (Şekil 20 ve 21). Gebe dişilerin doğuma birkaç gün kala karın altı yünlerini yolarak kafesin bir köşesine taşıdıkları ve doğuma hazırlık yaptıkları gözlemlendi. Doğumlar gebeliğin  $30 \pm 2$  günlerinde, 5-11 adet yavru sayısında, müdahalesiz şekilde gerçekleşti ve puerperal dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. Doğum yapan tavşanlar ve yenidoğanlar temastan kaçınarak izlendiğinde olumsuz bir duruma rastlanmadı.



Şekil 20. Gebelik 9. gün





Şekil 21. Gebelik 11. gün

#### 4.2. Fetometrik Ölçüm Sonuçları

Çalışma süresince BPD ve TD değerleri literatür önerisine (Degani, 2001; Eixarch ve ark, 2011; Salomon ve ark, 2011; Lopez-Tello ve ark, 2015) uygun eksen boyunca ölçüldü. Buna göre her iki fetus grubuna ait fetometrik parametrelere ait ortalama değerler ve zaman içerisindeki değişim eğrileri ilgili tablo ve şekillerde sunulmuştur.

Buna göre Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama BPD değerleri sırasıyla 16. gün ( $5,67 \pm 0,04$ - $6,10 \pm 0,07$ ), 18. gün ( $7,64 \pm 0,07$ - $7,94 \pm 0,08$ ), 20. gün ( $9,19 \pm 0,03$ - $9,34 \pm 0,07$ ), 22. gün ( $10,70 \pm 0,08$ - $10,96 \pm 0,08$ ) ve 24. günlerde ( $11,68 \pm 0,08$ - $11,94 \pm 0,10$ ) ölçüldü (Tablo 2). Aynı şekilde Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama TD değerleri sırasıyla 16. gün ( $6,68 \pm 0,08$ - $6,97 \pm 0,08$ ), 18. gün ( $9,07 \pm 0,04$ - $9,30 \pm 0,06$ ), 20. gün ( $11,65 \pm 0,04$ - $11,91 \pm 0,13$ ), 22. gün ( $15,96 \pm 0,05$ - $16,15 \pm 0,09$ ) ve 24. günde ( $18,67 \pm 0,08$ - $19,00 \pm 0,11$ ) değerinde kaydedildi (Tablo 3). Her iki grup içerisinde iki fetometrik değerın zamana bağlı düzenli ve belirgin bir artış gösterdiği görüldü ( $P < 0,001$ )

Gruplar arası BPD ölçümlerinin değerlendirilmesinde 16. günde BPD değerinde gruplar arasında fark görülmezken ( $P>0,05$ ), 18. günde Grup 2 BPD değerinin Grup 1'e kıyasla daha yüksek olduğu ( $P<0,05$ ), yine bu artışın 20, 22 ve 24. günlerde belirgin şekilde devam ettiği gözlemlendi ( $P<0,001$ ) (Tablo 2) (Şekil 22).

Buna göre gruplar arası TD değerleri açısından incelediğinde, Grup 2 TD değerinin Grup 1'e göre 16. ve 18. günlerde belirgin olarak ( $P<0,05$ ) arttığı, bu artışın 20 ve 22. günlerde daha da belirginleştiği tespit edildi ( $P<0,001$ ). Grup 1 ve Grup 2 24. gün TD değerleri incelendiğinde ise gruplar arası fark bulunamadı ( $P>0,05$ ) (Tablo 3) (Şekil 23). Gruplar arası fetometrik incelemelerde baş çapı daha büyük olan Grup 2'deki fetüslerin karın çapının da buna paralel olarak artış gösterdiği görüldü (Şekil 24).

BPD ölçümlerinde kullanılan görüntüler 16. gün (Şekil 25, Şekil 26), 18. gün (Şekil 27, Şekil 28), 20. gün (Şekil 29, Şekil 30), 22. gün (Şekil 31, Şekil 32) ve 24. gün (Şekil 33, Şekil 34) ile TD ölçümlerinde kullanılan görüntüler 16. gün (Şekil 35, Şekil 36), 18. gün (Şekil 37, Şekil 38), 20. gün (Şekil 39, Şekil 40), 22. gün (Şekil 41, Şekil 42), 24. gün (Şekil 43, Şekil 44) ilgili şekillerde verilmiştir.

Tablo 2. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama BPD değerleri

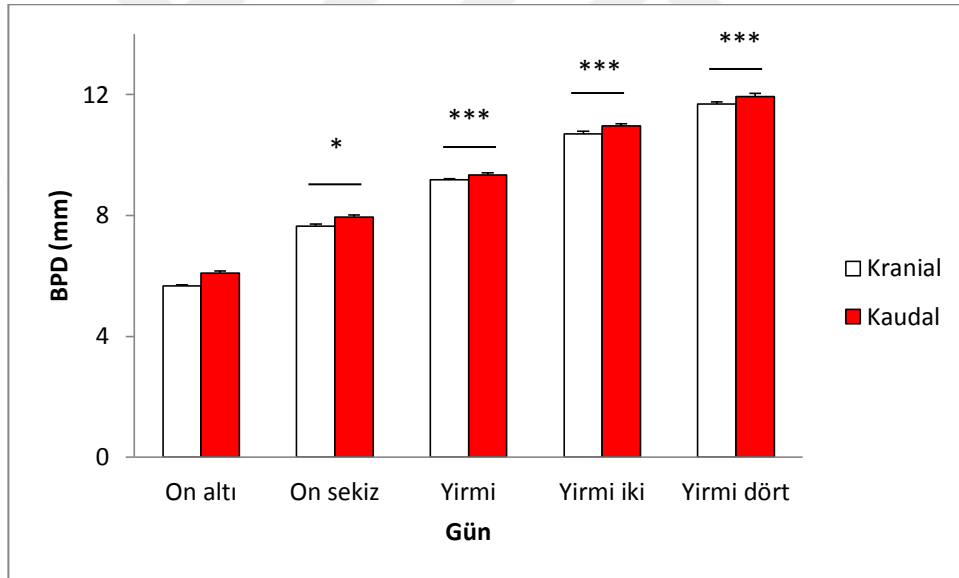
Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama BPD değerleri	BPD				$P_{\text{paired-t}}$ ya da Wilcoxon
	Kranial		Kaudal		
Gün	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
16	22	5,67±0,04 <sup>a</sup>	22	6,10±0,07 <sup>a</sup>	Ö.D.
18	22	7,64±0,07 <sup>b</sup>	22	7,94±0,08 <sup>b</sup>	*
20	22	9,19±0,03 <sup>c</sup> (M:9,20)	22	9,34±0,07 <sup>c</sup> (M:9,40)	***
22	22	10,70±0,08 <sup>d</sup>	22	10,96±0,08 <sup>d</sup>	***
24	22	11,68±0,08 <sup>e</sup>	22	11,94±0,10 <sup>e</sup>	***
$P_{\text{ANOVA}}$		***	$P_{\text{ANOVA}}$	***	

<sup>a,b,c,d,e</sup>: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. \*:  $p<0,05$ , \*\*\*:  $p<0,001$ , M: medyan, Ö.D.: Önemli Değil. ANOVA: Analysis of variance (varyans analizi).

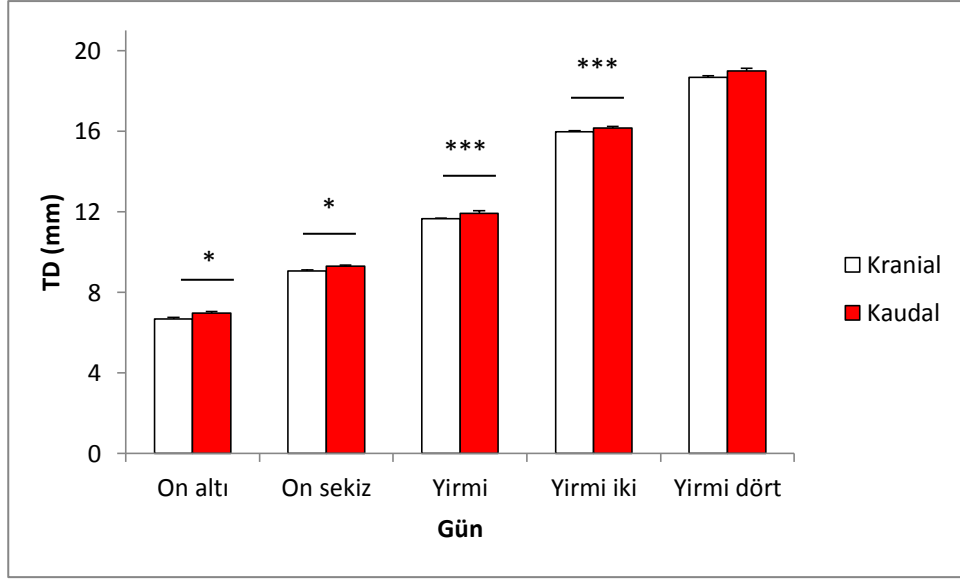
Tablo 3. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama TD değerleri

Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama TD değerleri	TD				P <sub>paired-t</sub> ya da Wilcoxon
	Kranial		Kaudal		
Gün	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
16	22	6,68±0,08 <sup>a</sup>	22	6,97±0,08 <sup>a</sup>	*
18	22	9,07±0,04 <sup>b</sup>	22	9,30±0,06 <sup>b</sup>	*
20	22	11,65±0,04 <sup>c</sup> (M:11,60)	22	11,91±0,13 <sup>c</sup> (M:12,10)	***
22	22	15,96±0,05 <sup>d</sup> (M: 16,00)	22	16,15±0,09 <sup>d</sup> (M:16,20)	***
24	22	18,67±0,08 <sup>e</sup>	22	19,00±0,11 <sup>e</sup>	Ö.D.
P <sub>ANOVA</sub>		***	P <sub>ANOVA</sub>	***	

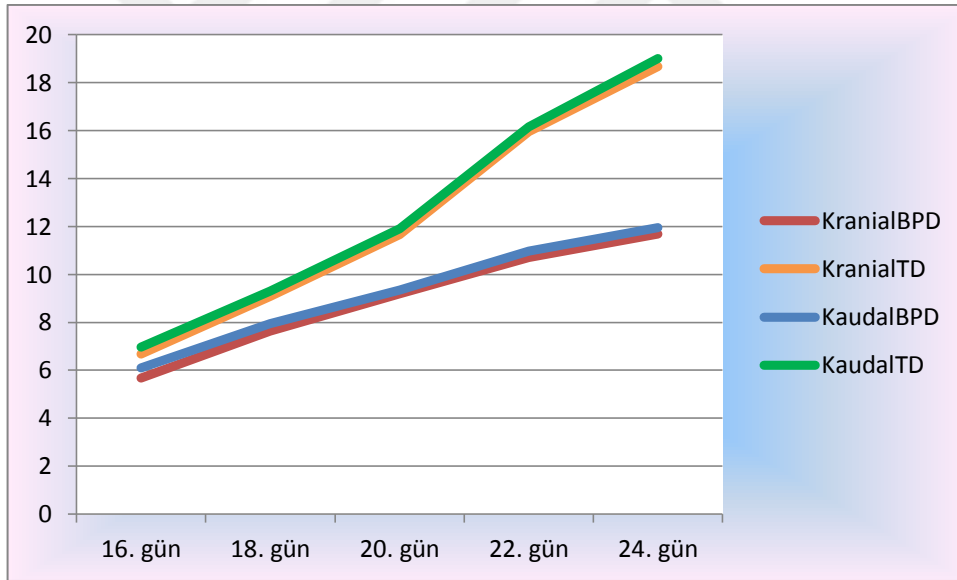
a,b,c,d,e: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. \*: p <0,05, \*\*\*: p<0,001, M: medyan, Ö.D.: Önemli Değil. ANOVA: Analysis of variance (varyans analizi).



Şekil 22. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama BPD değerleri. \*: p <0,05, \*\*\*: p<0,001. Sütun grafikteki değerler ortalama ± SEM'i ifade etmektedir.



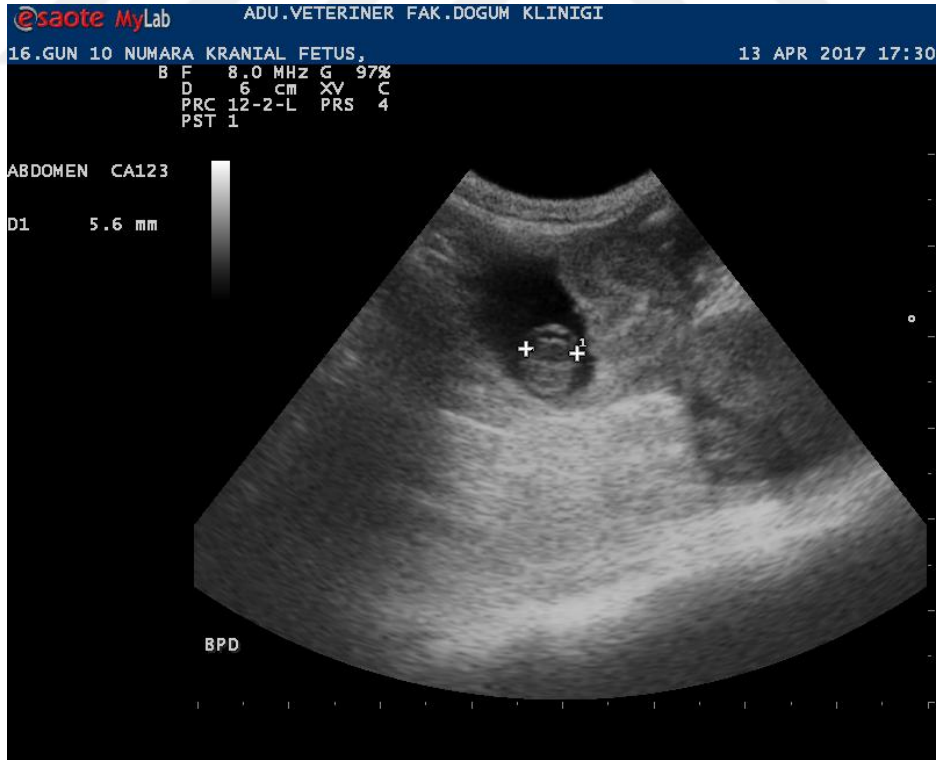
Şekil 23. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama TD değerleri. \*:  $p < 0,05$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ . Sütun grafikteki değerler ortalama  $\pm$  SEM'i ifade etmektedir.



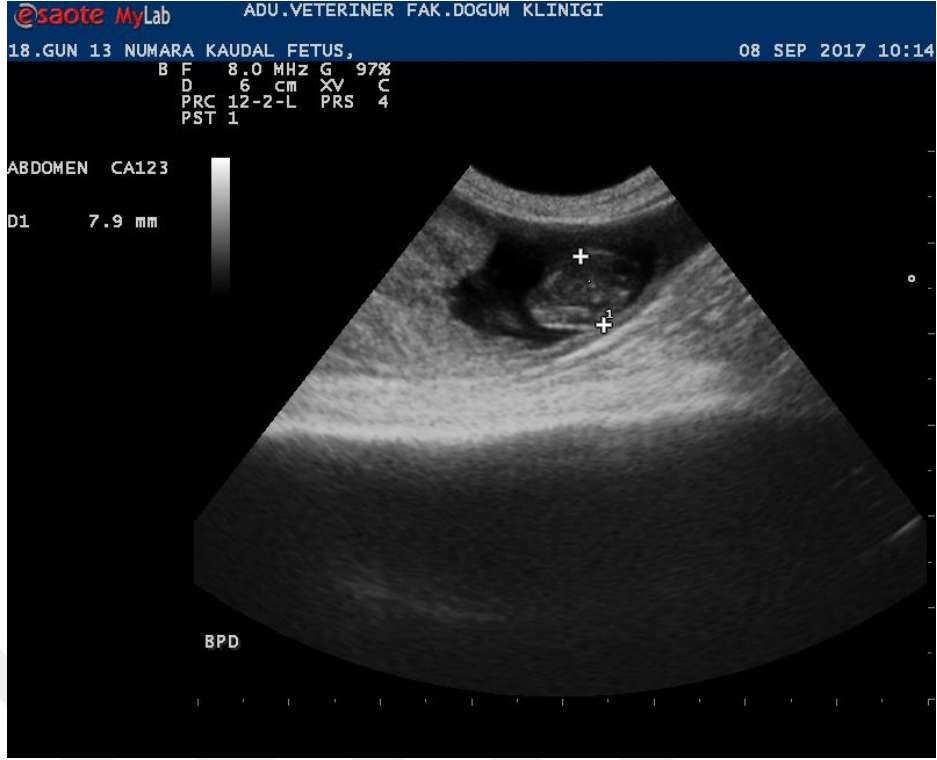
Şekil 24. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait zamana bağlı BPD ve TD değişim eğrisi



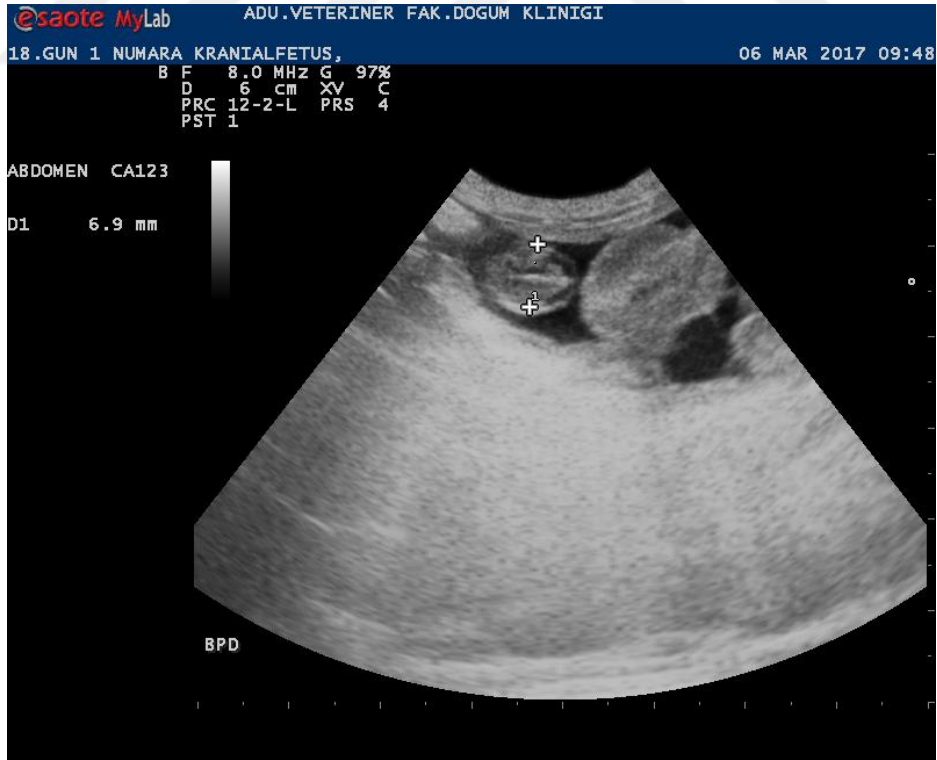
Şekil 25. Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 16. gün



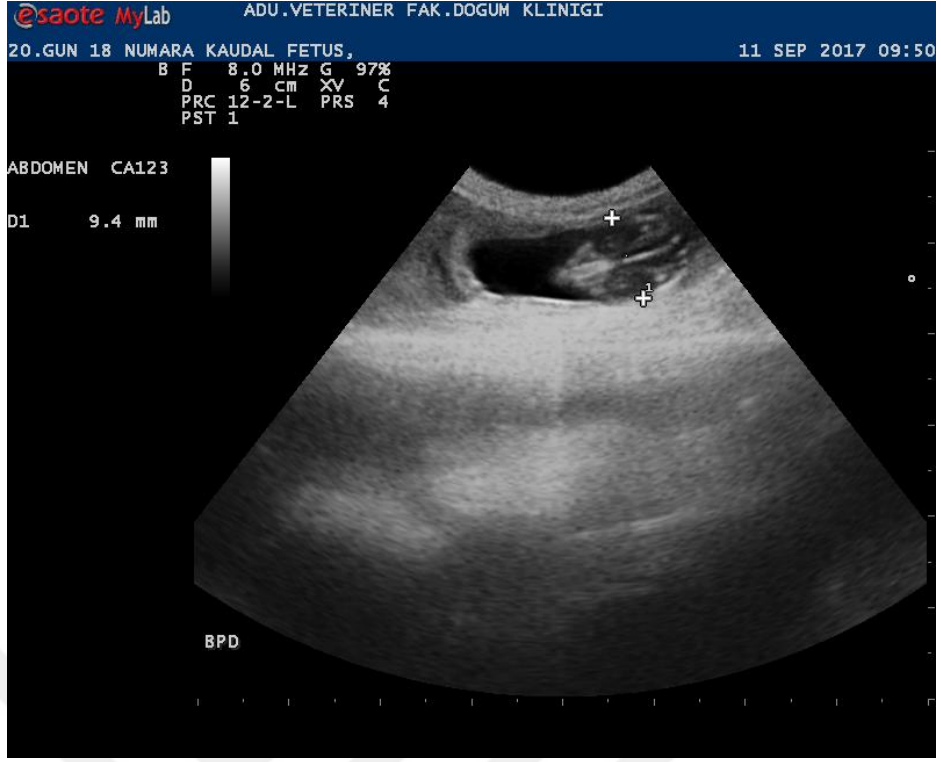
Şekil 26. Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 16. gün



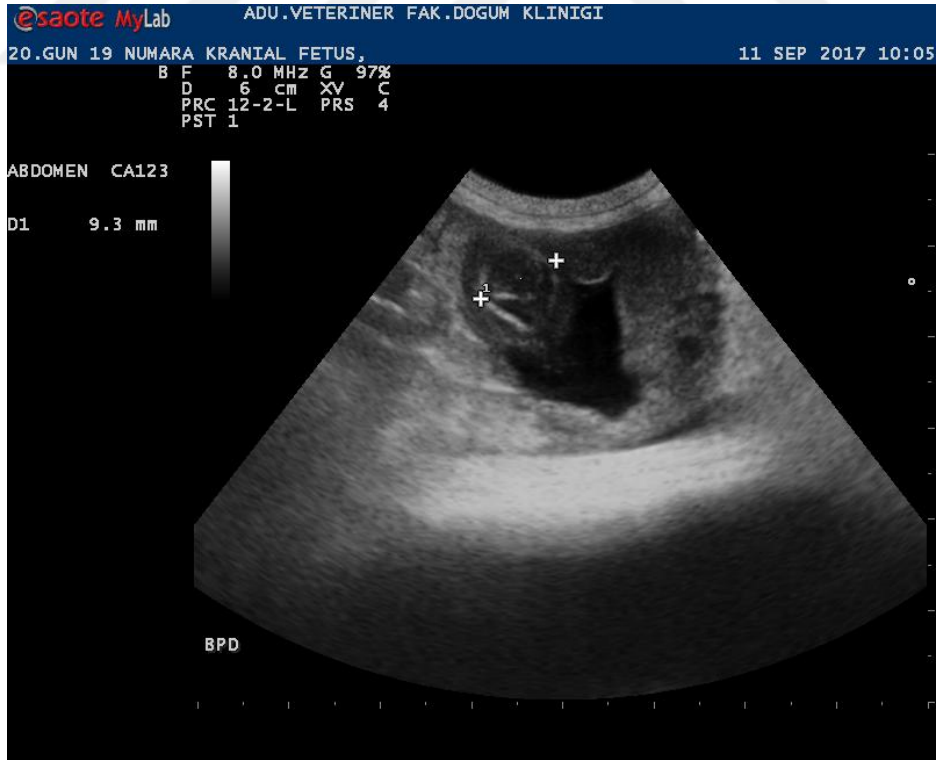
Şekil 27. Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 18. gün



Şekil 28. Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 18. gün



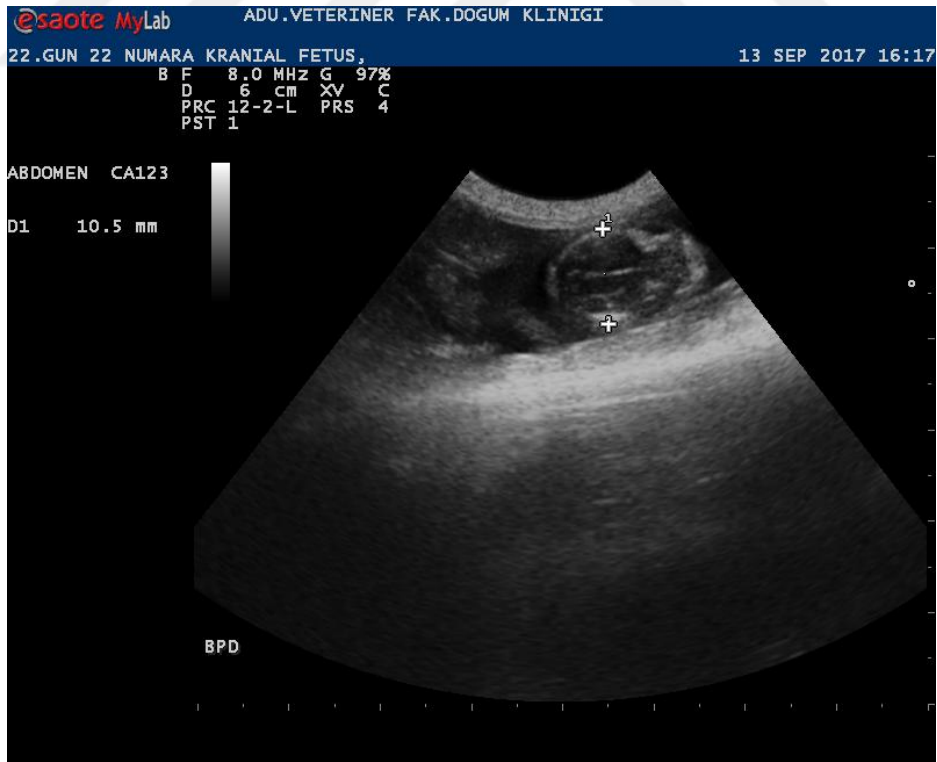
Şekil 29. Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 20. gün



Şekil 30. Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 20. gün

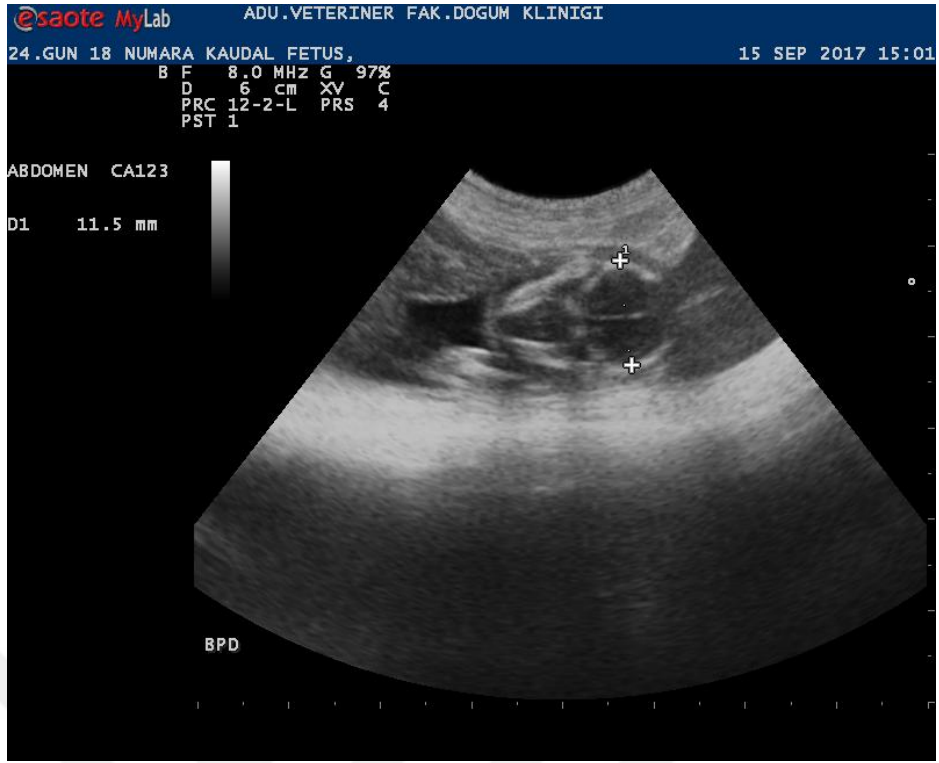


Şekil 31. Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 22. gün



Şekil 32. Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 22. gün

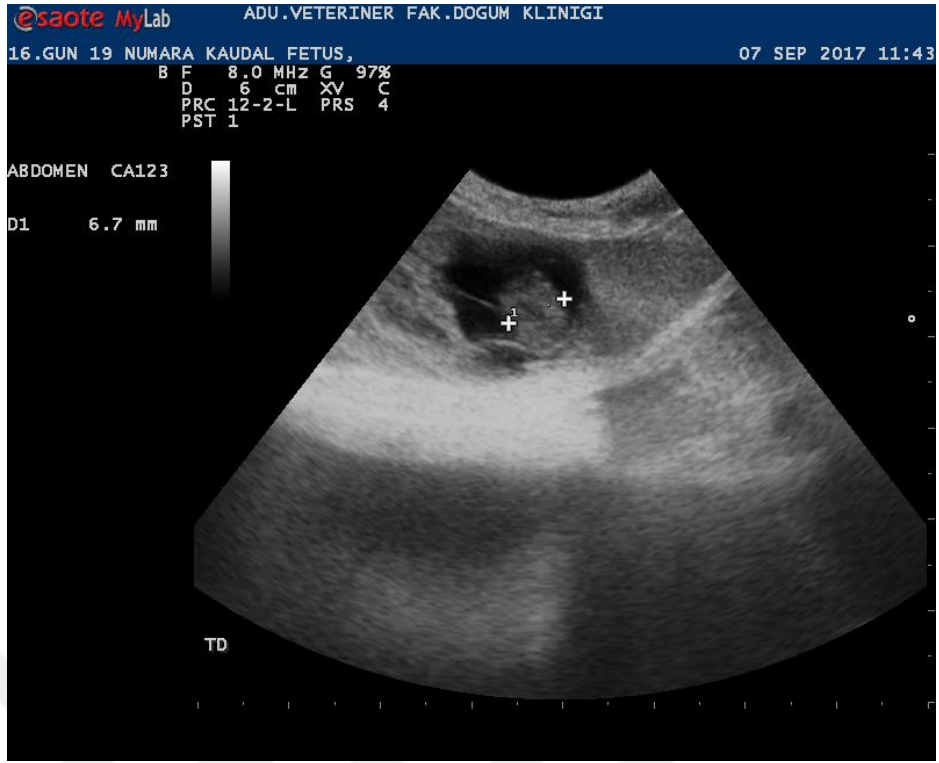




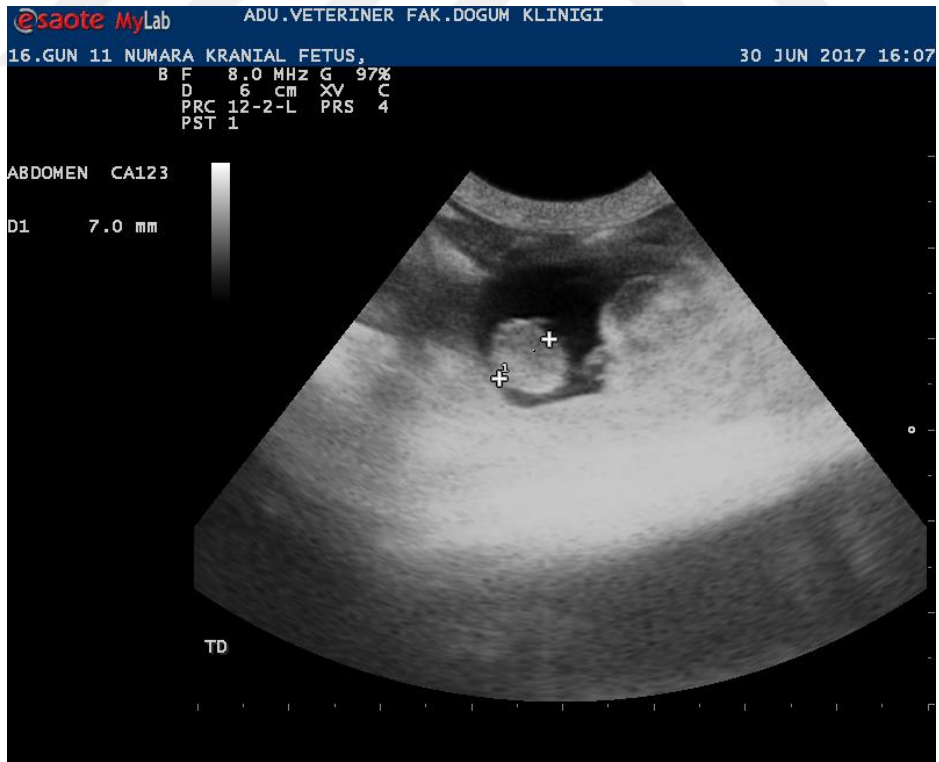
Şekil 33. Kaudal uçtaki fetüste BPD ölçümü, 24. gün



Şekil 34. Kranial uçtaki fetüste BPD ölçümü, 24. gün



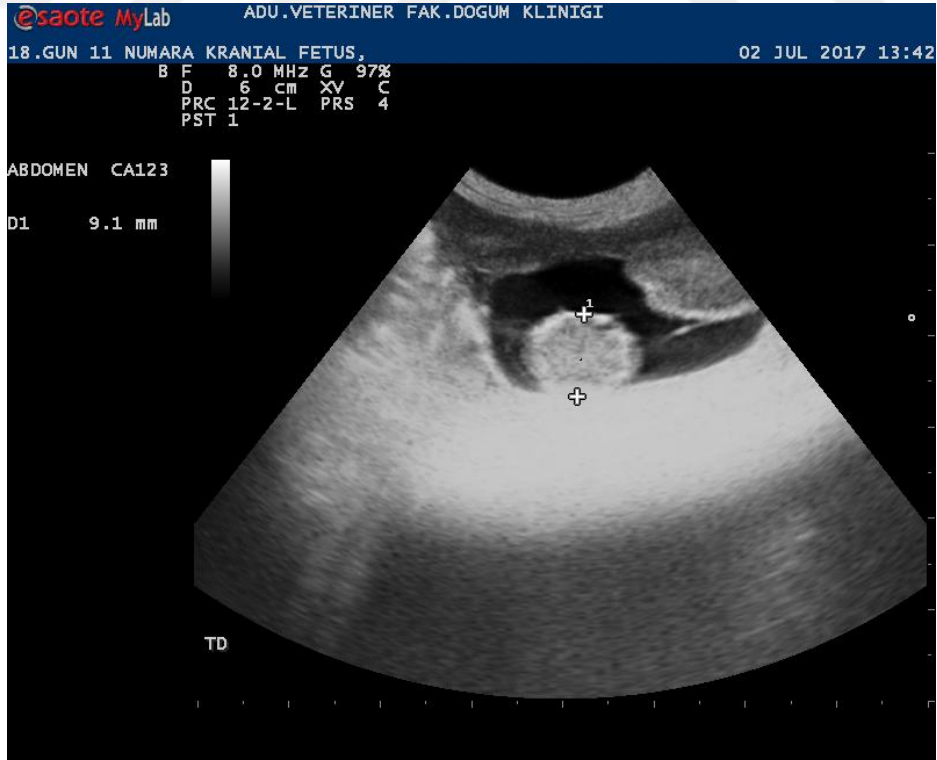
Şekil 35. Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 16. gün



Şekil 36. Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 16. gün



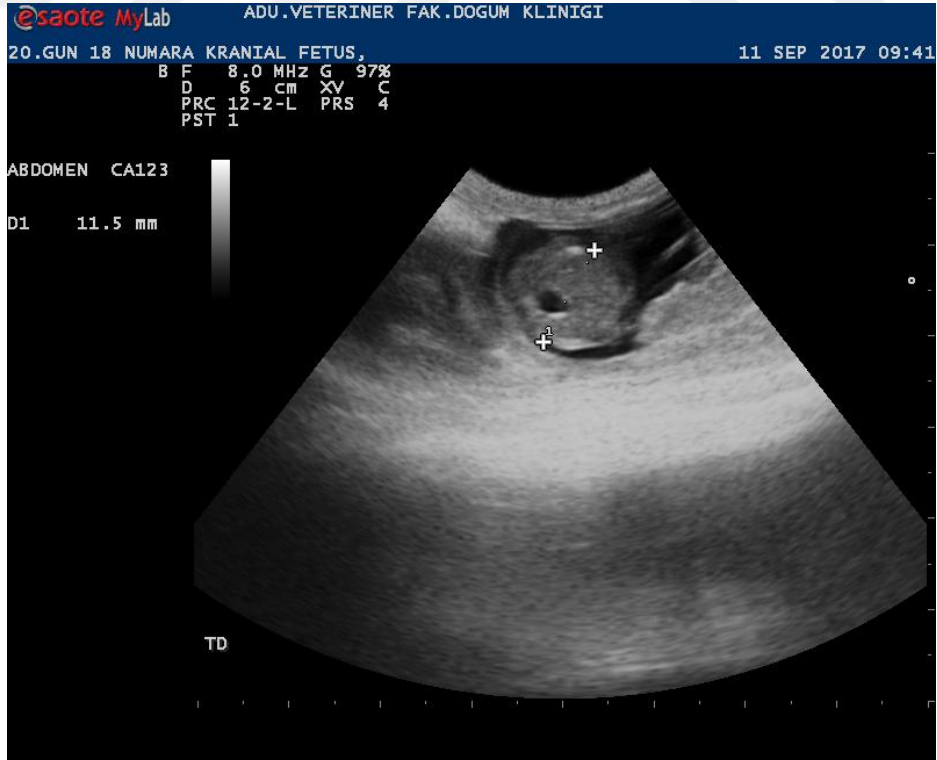
Şekil 37. Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 18. gün



Şekil 38. Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 18. gün



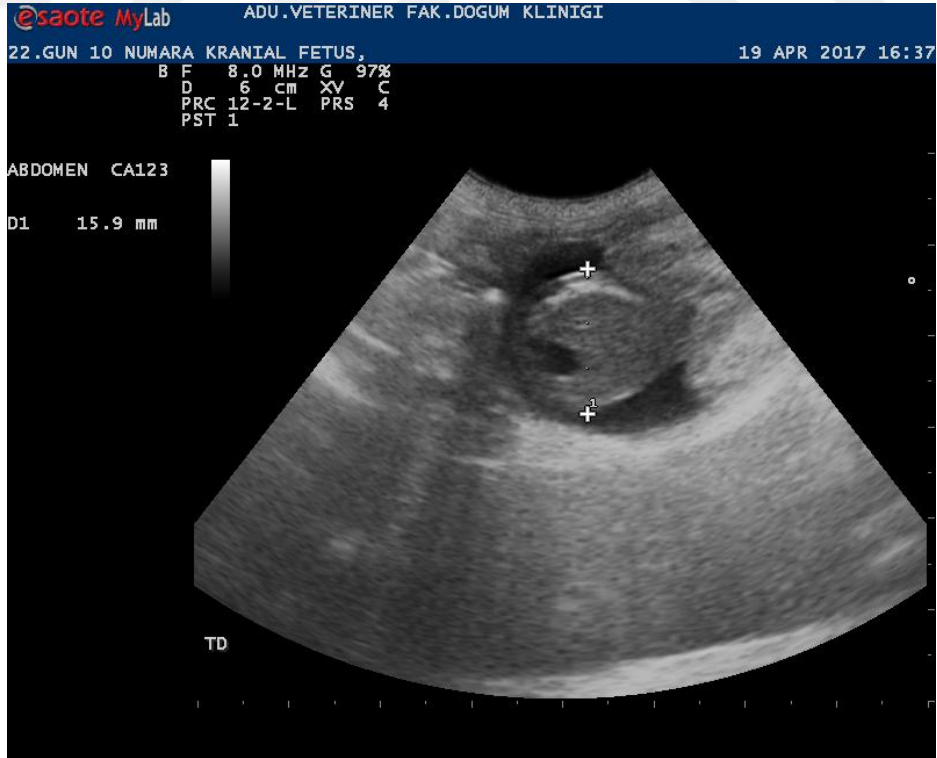
Şekil 39. Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 20. gün



Şekil 40. Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 20. gün



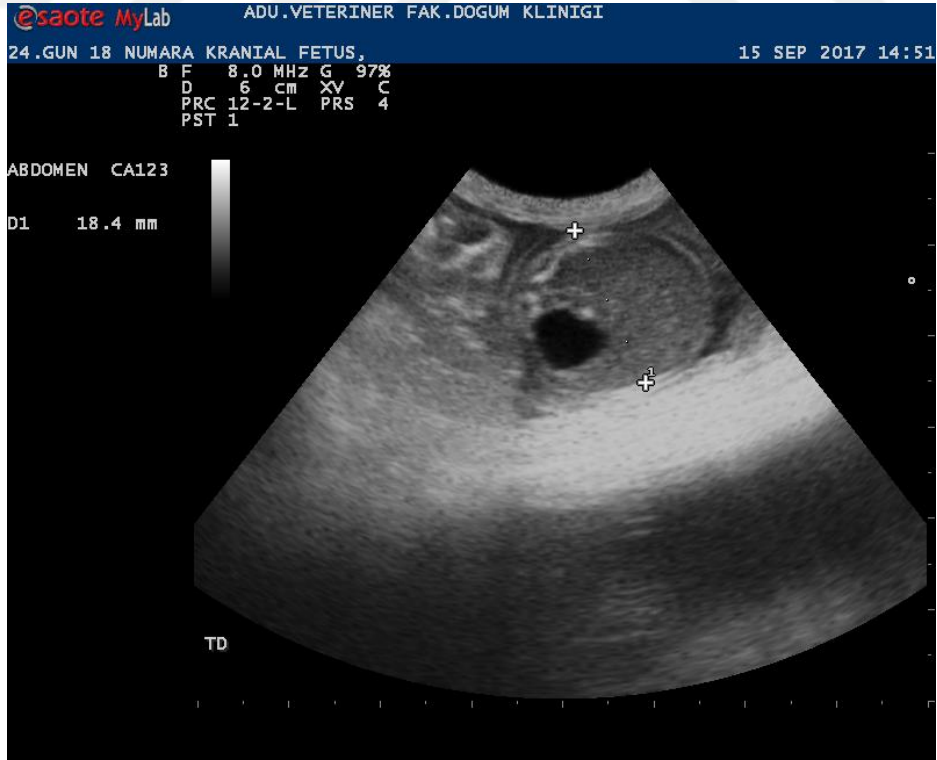
Şekil 41. Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 22. gün



Şekil 42. Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 22. gün



Şekil 43. Kaudal uçtaki fetüste TD ölçümü, 24. gün



Şekil 44. Kranial uçtaki fetüste TD ölçümü, 24. gün

### 4.3. Plasental Ortalama Grilik Değeri Bulguları

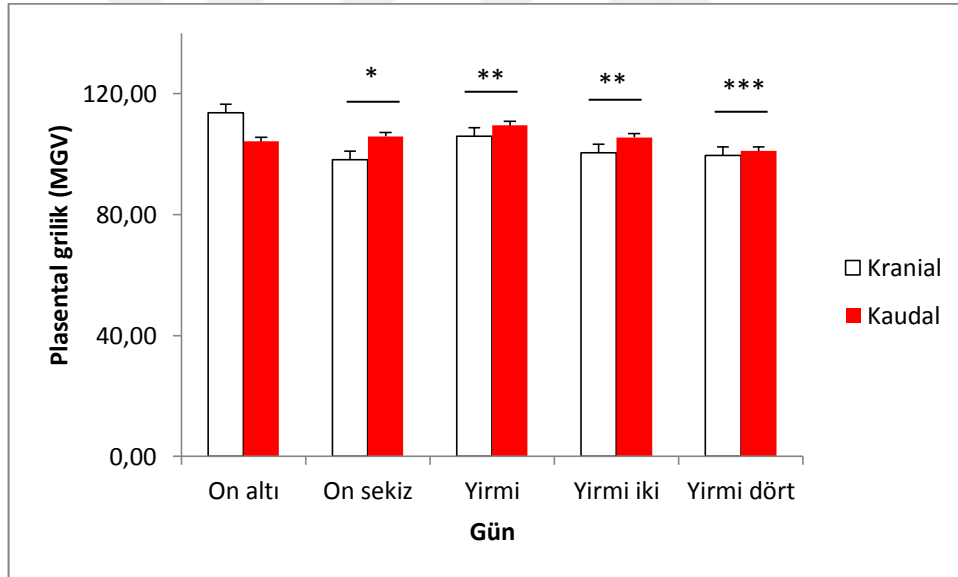
Gebelik süresince Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama plasental grilik değerleri sırasıyla 16. gün (113,64±4,17-104,22±5,70), 18. gün (98,14±5,00-105,87±4,12), 20. gün (105,95±5,13-109,48±6,24), 22. gün (100,47±4,82-105,54±5,73) ve 24. günlerde (99,61±5,93-101,04±4,66) ölçüldü (Tablo 4) (Şekil 45).

Her iki grup içerisinde plasental grilik değerin zamana bağlı istatistiki açıdan fark olmadığı tespit edildi ( $P>0,05$ ) (Şekil 46). Bununla birlikte, muayene günlerinde kranial ve kaudal fetüs arasındaki plasental ortalama grilik değerlerinin 16. gün hariç ( $P>0,05$ ) birbirinden farklı olduğu belirlendi. Ayrıca 16. günde kranial fetüs plasentasına göre daha hiperekoik olarak gözlemlendi (Şekil 47, Şekil 48). Bir sonraki muayene 18. günde yapılmış kaudal fetüslerin MGV değeri kranial fetüslere göre yüksek seyretmiş ve farklılık anlamlı bulunmuştur ( $P<0,05$ ). İkinci trimester sonu olan 18. günde kaudal fetüs plasentasına kranial fetüslerden daha hiperekoik olarak izlenmiştir (Şekil 49, Şekil 50). Üçüncü muayene 20. günde yapılmış bir önceki muayene gününe göre fark anlamlı olarak artmıştır ( $P<0,01$ ). Bu muayene gününde kaudal fetüslerin plasental görüntüsü kranial fetüslere göre bir önceki muayene gününe göre hiperekojenitesi artmıştır (Şekil 51, Şekil 52). Şaşırtıcı bir şekilde 22. gün muayenede kranial ve kaudal fetüsler arasında farklılık belirlenmiş ancak bir önceki muayene gününe göre bu farkın önemli olmadığı kaydedilmiştir ( $P<0,01$ ). Belirtilen muayene günü olan 22. günde 20. güne göre plasental grilik değerinin artmadığı ve aradaki hiperekoikliğin aynı düzey devam ettiği görülmüştür (Şekil 53, Şekil 54). Son muayene gününde önemlilik düzeyinin yüksek olduğu görülerek ( $P<0,001$ ) bir önceki muayene gününe kıyasla kaudal fetüsler kranial fetüslerden daha ekojen izlenmiş ve aradaki plasental grilik farkı azalmıştır (Şekil 55, Şekil 56).

Tablo 4. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama plasental grilik değerleri

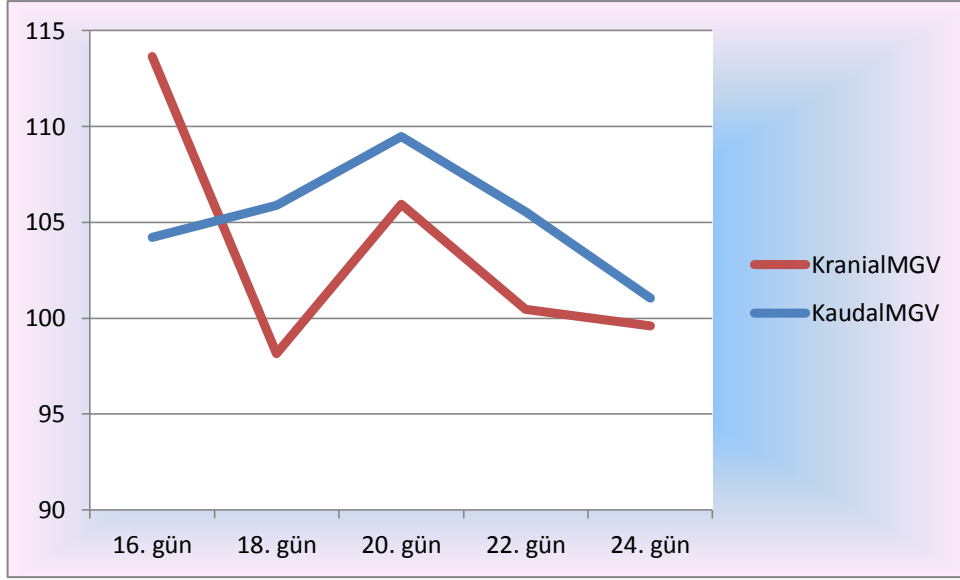
Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama plasental grilik değerleri	MGV (Plasental Grilik)				P <sub>paired-t</sub>
	Kranial		Kaudal		
Gün	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
16	22	113,64±4,17	22	104,22±5,70	Ö.D
18	22	98,14±5,00	22	105,87±4,12	*
20	22	105,95±5,13	22	109,48±6,24	**
22	22	100,47±4,82	22	105,54±5,73	**
24	22	99,61±5,93	22	101,04±4,66	***
P <sub>ANOVA</sub>		Ö.D.	P <sub>ANOVA</sub>	Ö.D.	

<sup>a,b,c,d,e</sup>: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. \*: p <0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001. M: medyan, Ö.D.: Önemli Değil. ANOVA: Analysis of variance (varyans analizi).

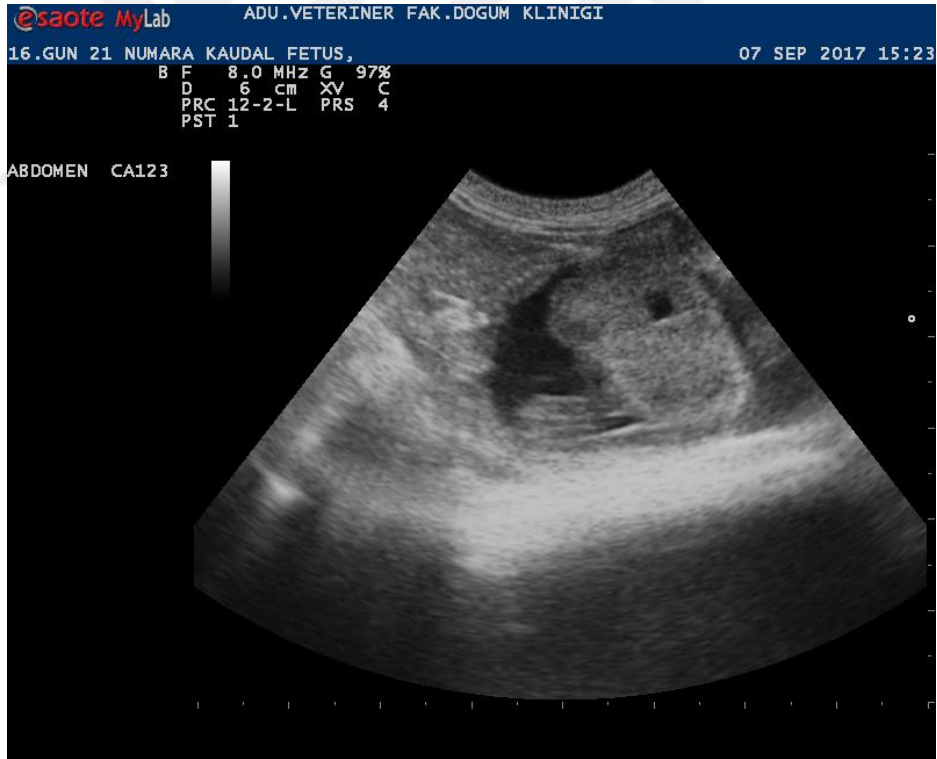


Şekil 45. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüs ortalama plasental grilik değerleri. \*: p <0,05, \*\*: p<0,01, \*\*\*: p<0,001. Sütun grafikteki değerler ortalama ± SEM'i ifade etmektedir.

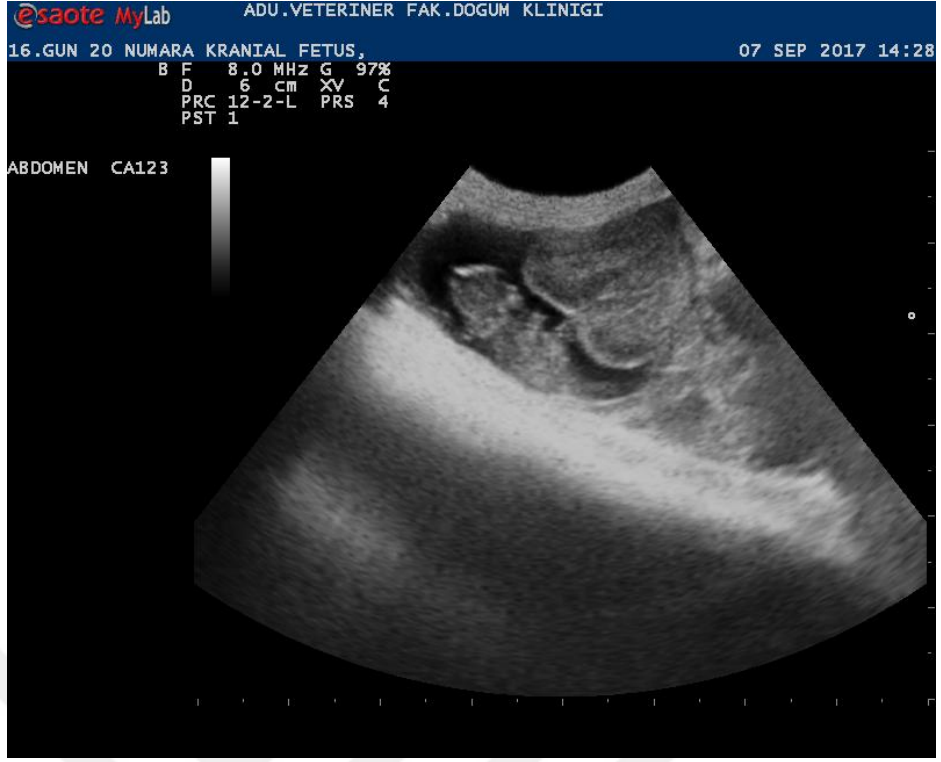




Şekil 46. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama plasental grilik değeri değişim eğrisi



Şekil 47. Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 16. gün



Şekil 48. Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 16. gün



Şekil 49. Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 18. gün



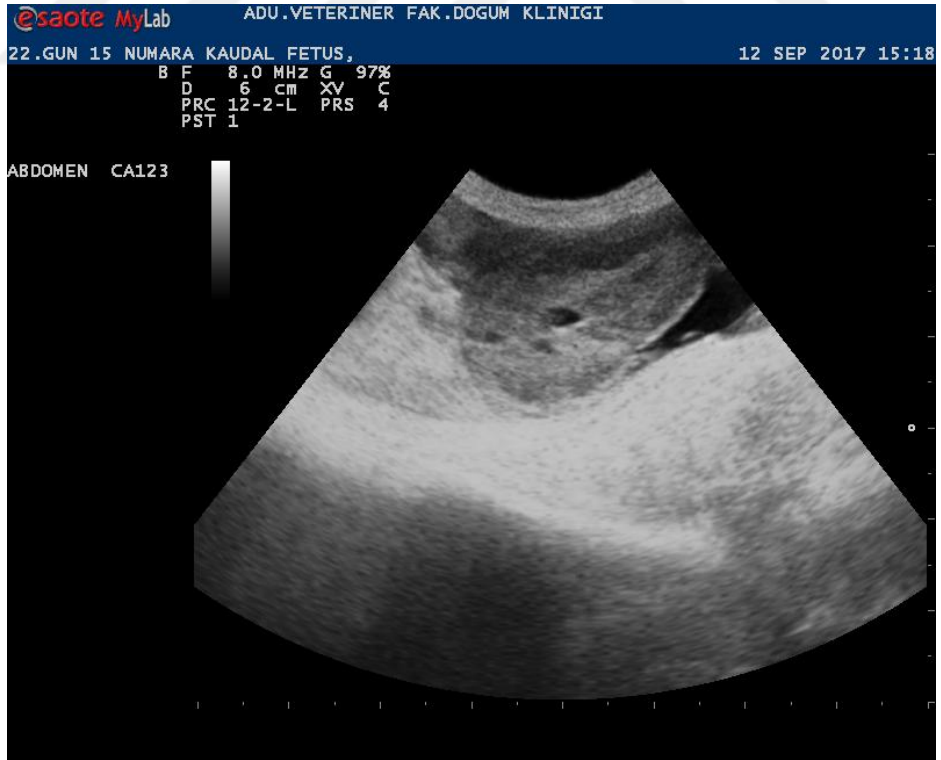
Şekil 50. Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 18. gün



Şekil 51. Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 20. gün



Şekil 52. Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 20. gün



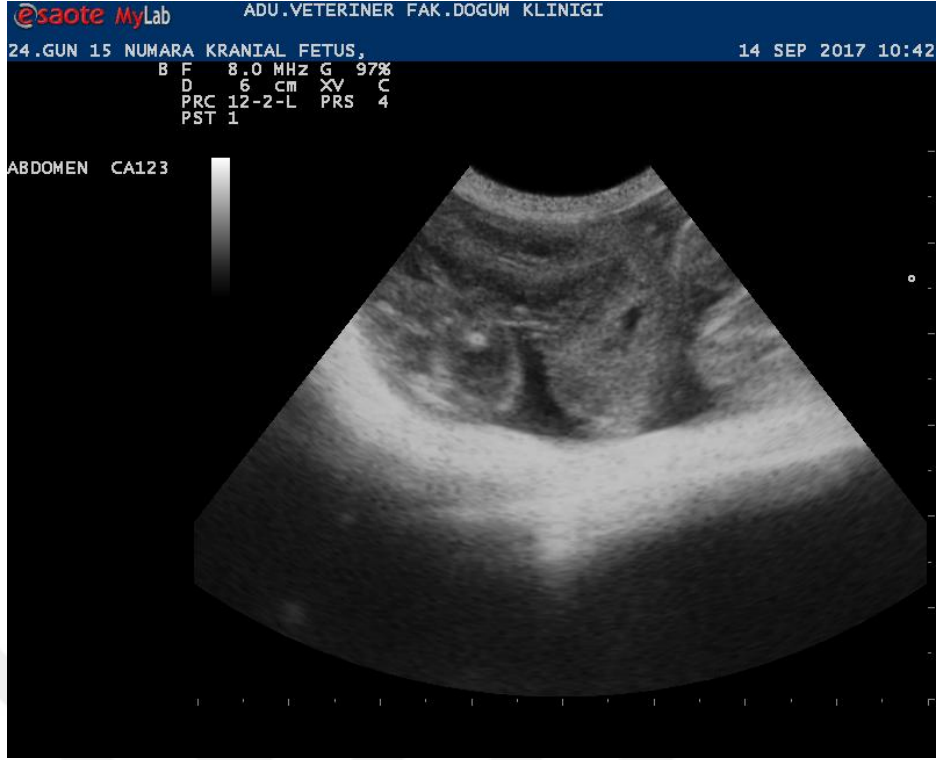
Şekil 53. Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 22. gün



Şekil 54. Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 22. gün



Şekil 55. Kaudal uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 24. gün



Şekil 56. Kranial uçtaki fetüste ortalama plasental grilik değeri ölçüm bölgesi, 24. gün

#### 4.4. Uterin Arter Doppler Bulguları

Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama uterin arter PI değerleri sırasıyla 16. gün ( $0,550 \pm 0,014$ - $0,560 \pm 0,009$ ), 18. gün ( $0,549 \pm 0,011$ - $0,550 \pm 0,012$ ), 20. gün ( $0,545 \pm 0,010$ - $0,573 \pm 0,008$ ), 22. gün ( $0,550 \pm 0,005$ - $0,577 \pm 0,006$ ) ve 24. günlerde ( $0,533 \pm 0,008$ - $0,562 \pm 0,007$ ) ölçüldü (Tablo 5) (Şekil 57). Aynı şekilde Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama uterin arter RI değerleri sırasıyla 16. gün ( $0,415 \pm 0,006$ - $0,429 \pm 0,006$ ), 18. Gün ( $0,418 \pm 0,007$ - $0,412 \pm 0,008$ ), 20. gün ( $0,407 \pm 0,008$ - $0,426 \pm 0,004$ ), 22. gün ( $0,415 \pm 0,004$ - $0,432 \pm 0,005$ ) ve 24. günde ( $0,400 \pm 0,006$ - $0,419 \pm 0,005$ ) kaydedildi (Tablo 6) (Şekil 58).

Grup 1 ve Grup 2 için UtA PI ve RI değerlerinde grup içerisinde zamana bağlı istatistikî açıdan fark olmadığı tespit edildi ( $P > 0,05$ ). Gruplar arası UtA pulsatilite ve rezistans değerleri karşılaştırıldığında PI değerlerinin sadece 18. gün ölçümlerinde farklılık göstermediği görüldü ( $P > 0,05$ ). Ancak Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslerde Grup 1 (Kranial)'e göre 20 ve 24. gün UtA PI ölçümlerinde belirgin artışın ( $P < 0,05$ ); 16. ve 22. günlerde daha da yüksek olduğu görüldü ( $P < 0,001$ ). Gruplar arası UtA RI değerleri incelendiğinde, Grup 2'de 16. günde belirgin bir artış; 18. günde belirgin bir azalma ( $P < 0,05$ ); 24. günde ise yine

belirgin bir artış ( $P<0,01$ ) gözlenirken; 20 ve 22. günlerde gruplar arası farklılığa rastlanmadı ( $P>0,05$ ).

Gruplar arası UtA PI değerleri Grup 2'deki fetüslerde Grup 1 fetüslerine kıyasla 16. günde yüksek bulunmuştur (Şekil 59, Şekil 60). Bu yükseklik 18. gün muayenede de kaydedilmiş ancak değerlerde farklılık gözlenmemiştir (Şekil 61, Şekil 62). Bir sonraki muayene 20. günde yapılmış ve bir önceki muayeneye göre gruplar arası PI değerleri arasındaki fark artmış ve Grup 2 fetüslerinin değerleri yüksek bulunmuştur (Şekil 63, Şekil 64). Bu yükseklik 22. gün muayenede de kaydedilmiş (Şekil 65, Şekil 66) ve 24. gün muayenede bu değer azalmıştır (Şekil 67, Şekil 68).

Tablo 5. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter PI değerleri

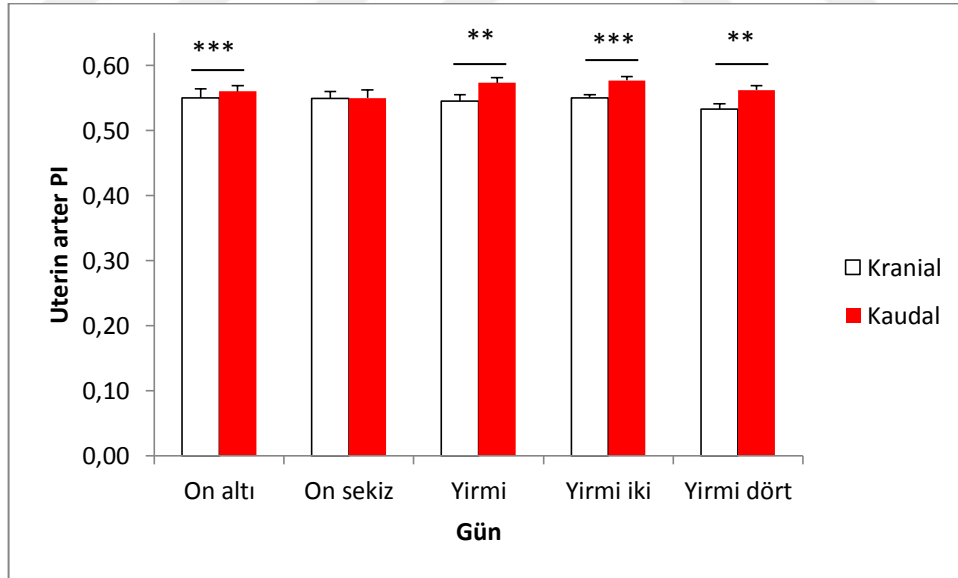
Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter PI değerleri	UtAPI				$P_{\text{paired-t}}$ ya da Wilcoxon
	Kranial		Kaudal		
Gün	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
16	22	0,550±0,014 (M: 0,530)	22	0,560±0,009 (M: 0,550)	***
18	22	0,549±0,011 (M: 0,530)	22	0,550±0,012 (M: 0,555)	Ö.D.
20	22	0,545±0,010 (M: 0,535)	22	0,573±0,008 (M: 0,570)	**
22	22	0,550±0,005 (M: 0,545)	22	0,577±0,006 (M: 0,570)	***
24	22	0,533±0,008 (M: 0,540)	22	0,562±0,007 (M: 0,565)	**
$P_{\text{ANOVA}}$		Ö.D.	$P_{\text{ANOVA}}$	Ö.D.	

<sup>a,b,c,d,e</sup>: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ , M: medyan, Ö.D.: Önemli Değil. ANOVA: Analysis of variance (varyans analizi).

Tablo 6. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter RI değerleri

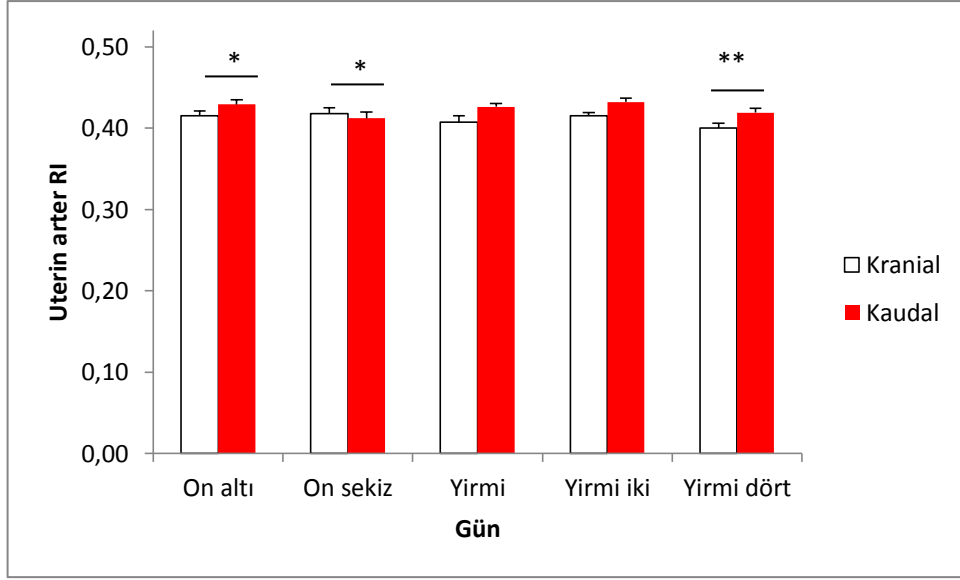
Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter RI değerleri	UtARI				P <sub>paired-t</sub> ya da Wilcoxon
	Kranial		Kaudal		
Gün	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
16	22	0,415±0,006 (M: 0,410)	22	0,429±0,006 (M:0,430)	*
18	22	0,418±0,007 (M: 0,415)	22	0,412±0,008 (M: 0,420)	*
20	22	0,407±0,008	22	0,426±0,004	Ö.D.
22	22	0,415±0,004	22	0,432±0,005	Ö.D.
24	22	0,400±0,006 (M: 0,410)	22	0,419±0,005 (M: 0,425)	**
P <sub>ANOVA</sub>		Ö.D.	P <sub>ANOVA</sub>	Ö.D.	

a,b,c,d,e: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. \*: p <0,05, \*\*: p<0,01, M: medyan, Ö.D.: Önemli Değil. ANOVA: Analysis of variance (varyans analizi).

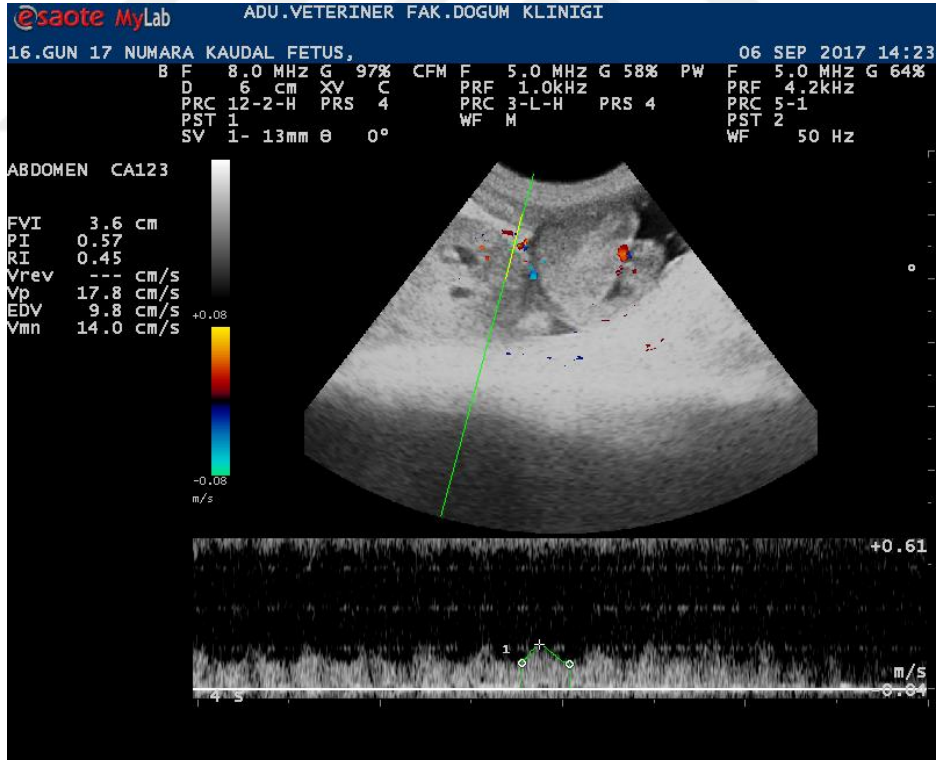


Şekil 57. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter PI değerleri. \*\*: p <0,01, \*\*\*: p<0,001. Sütun grafikteki değerler ortalama ± SEM'i ifade etmektedir.

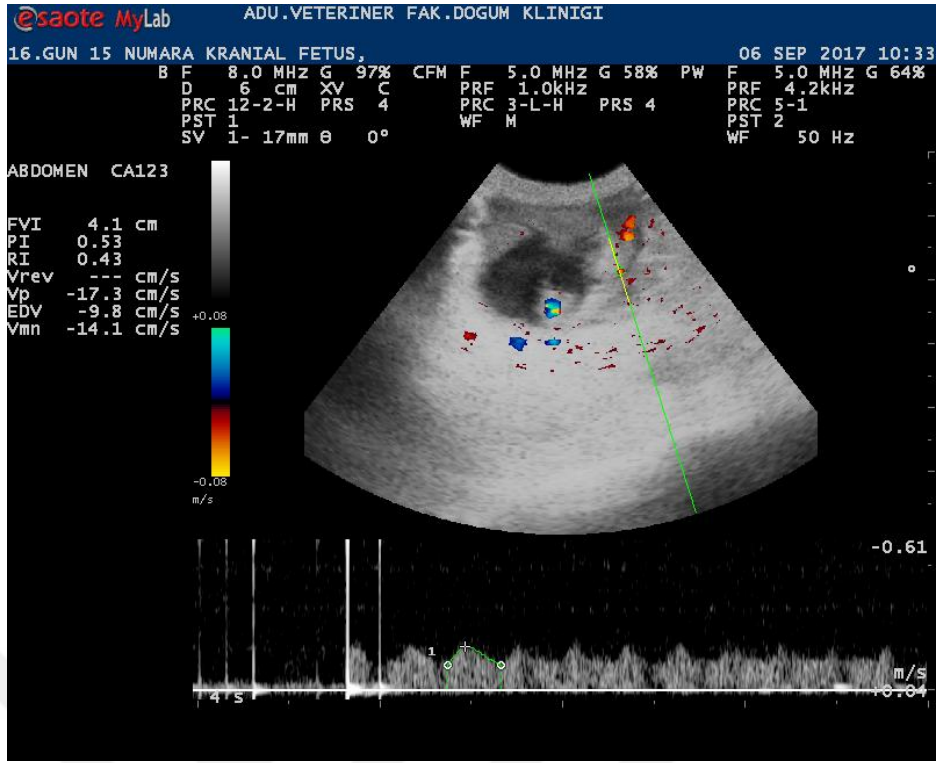




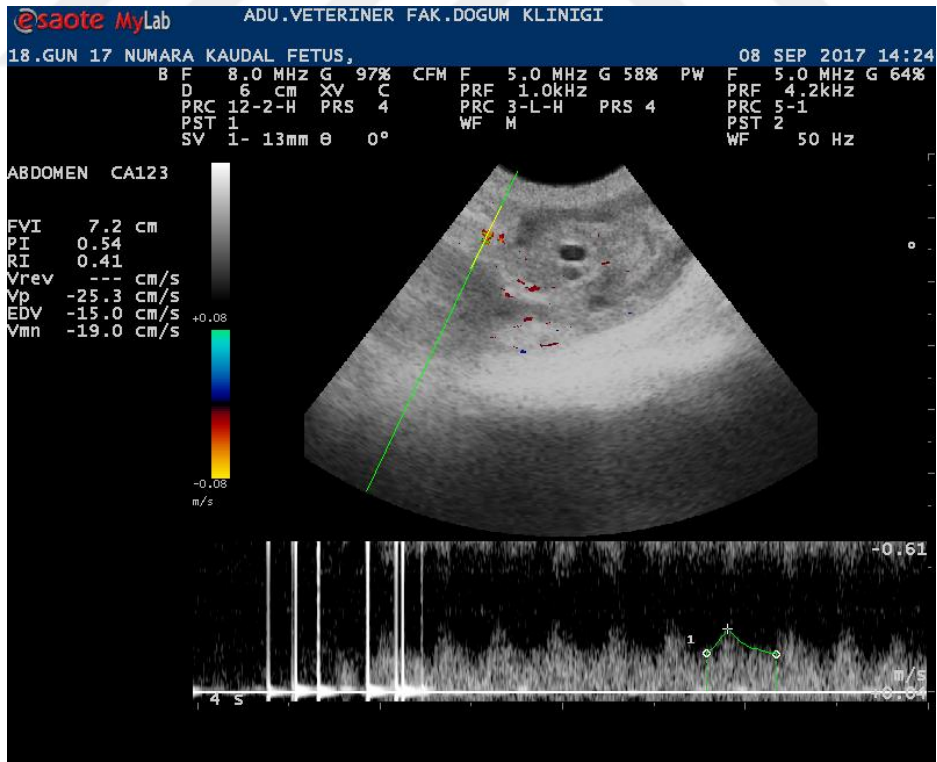
Şekil 58. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama uterin arter RI değerleri. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ . Sütun grafikteki değerler ortalama  $\pm$  SEM'i ifade etmektedir.



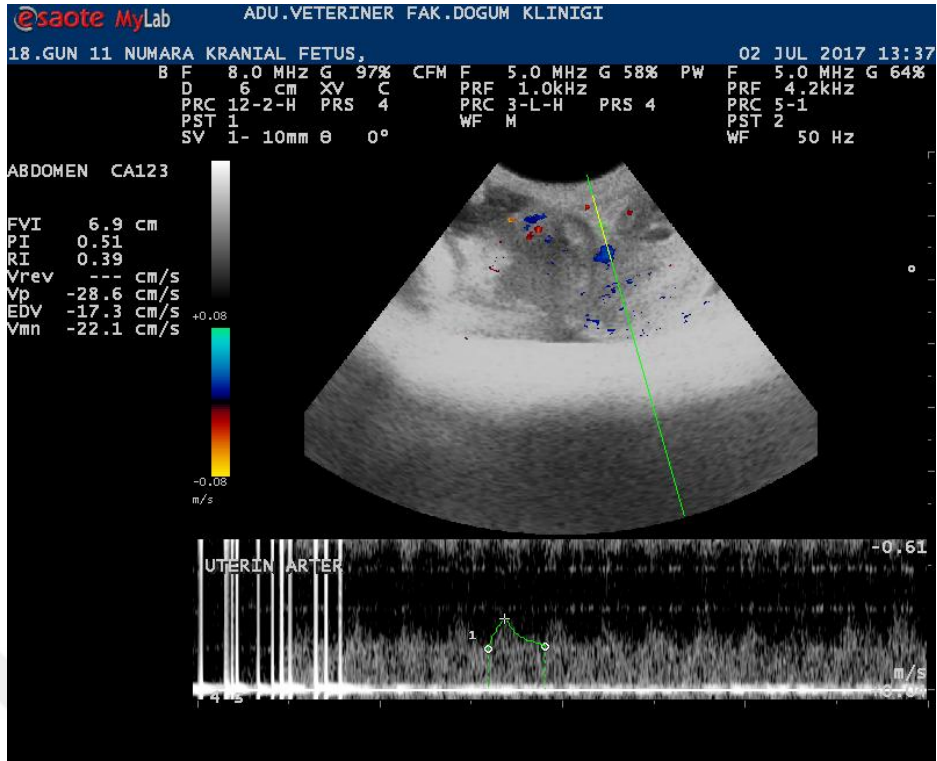
Şekil 59. Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün



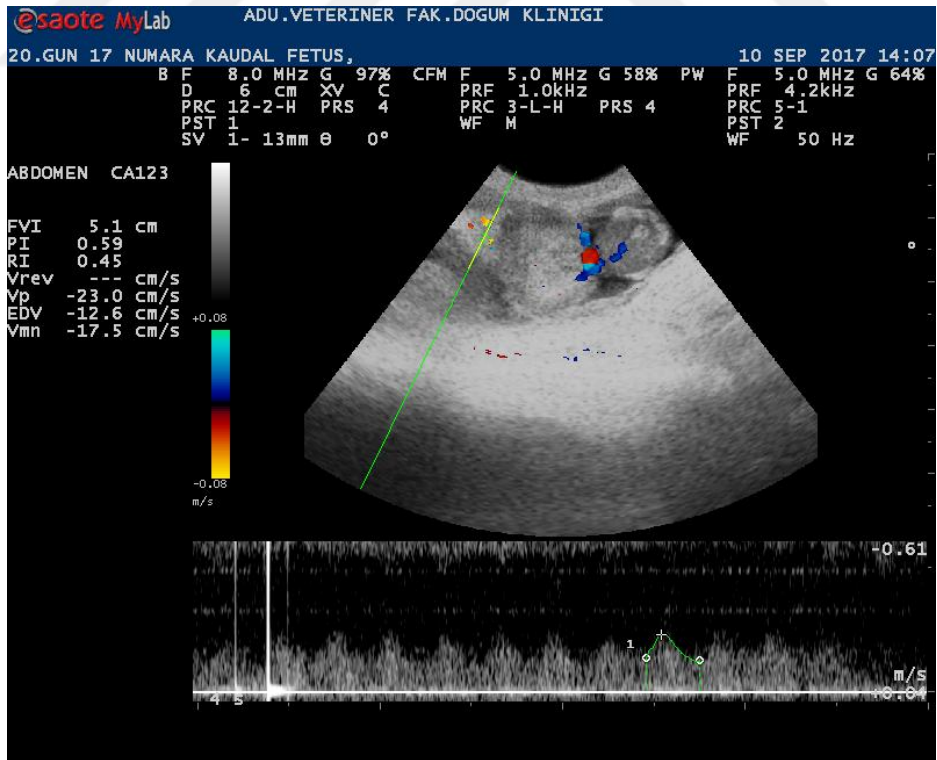
Şekil 60. Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün



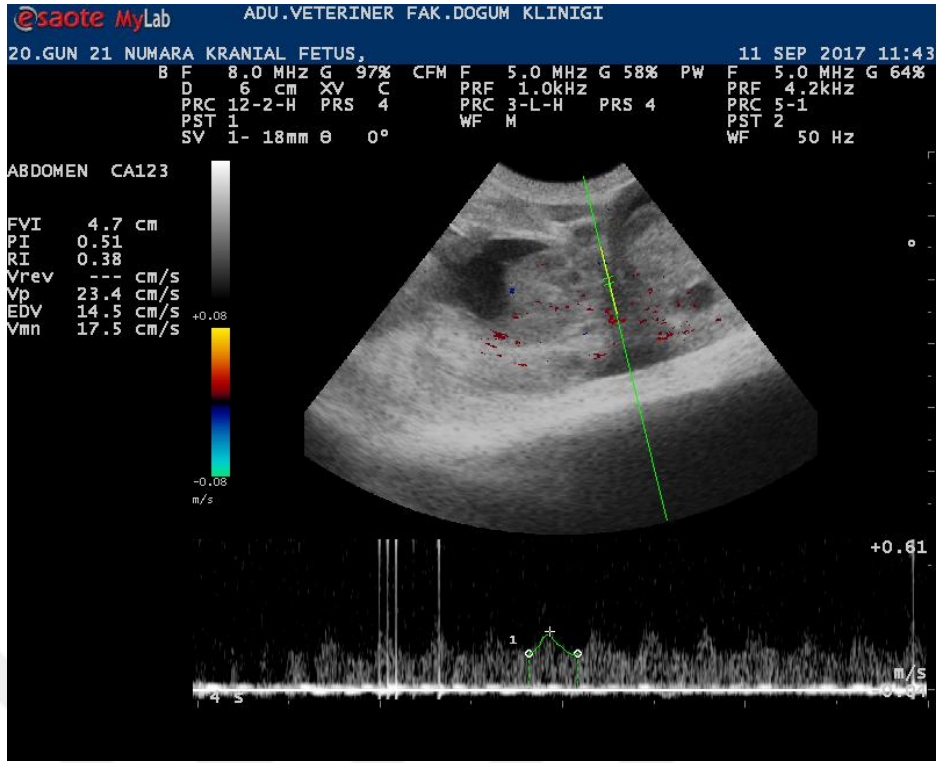
Şekil 61. Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün



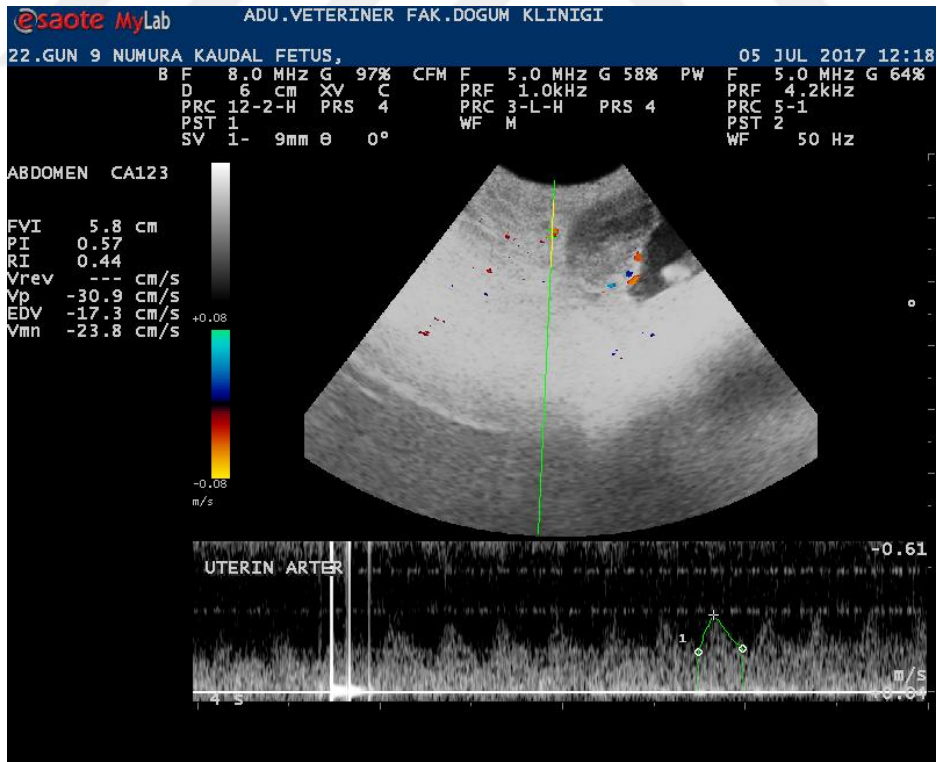
Şekil 62. Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün



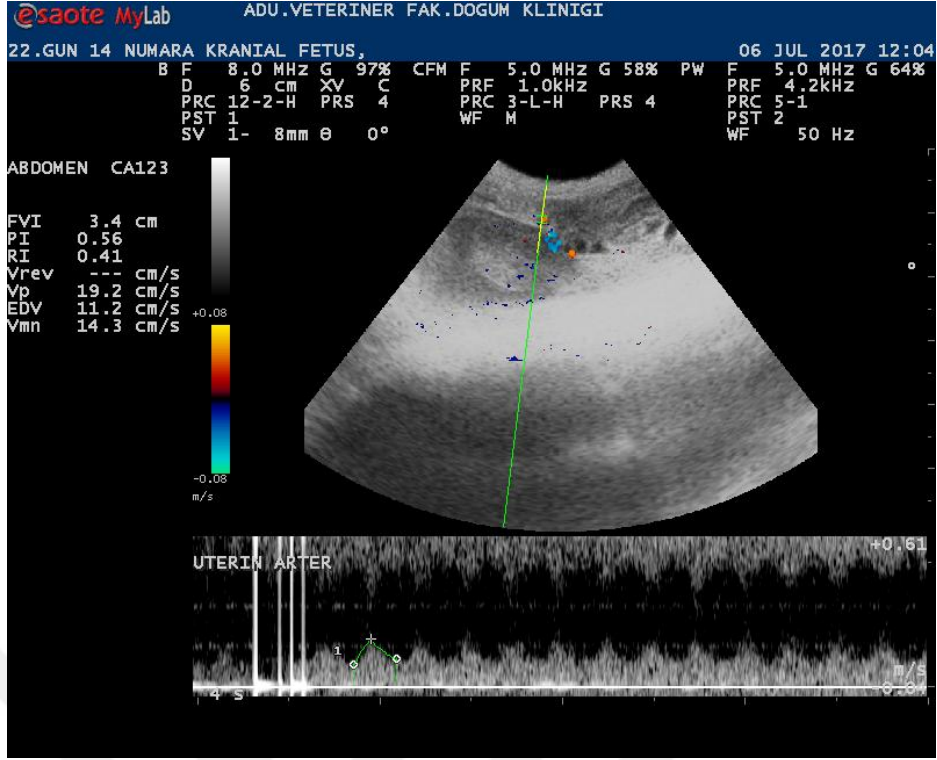
Şekil 63. Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün



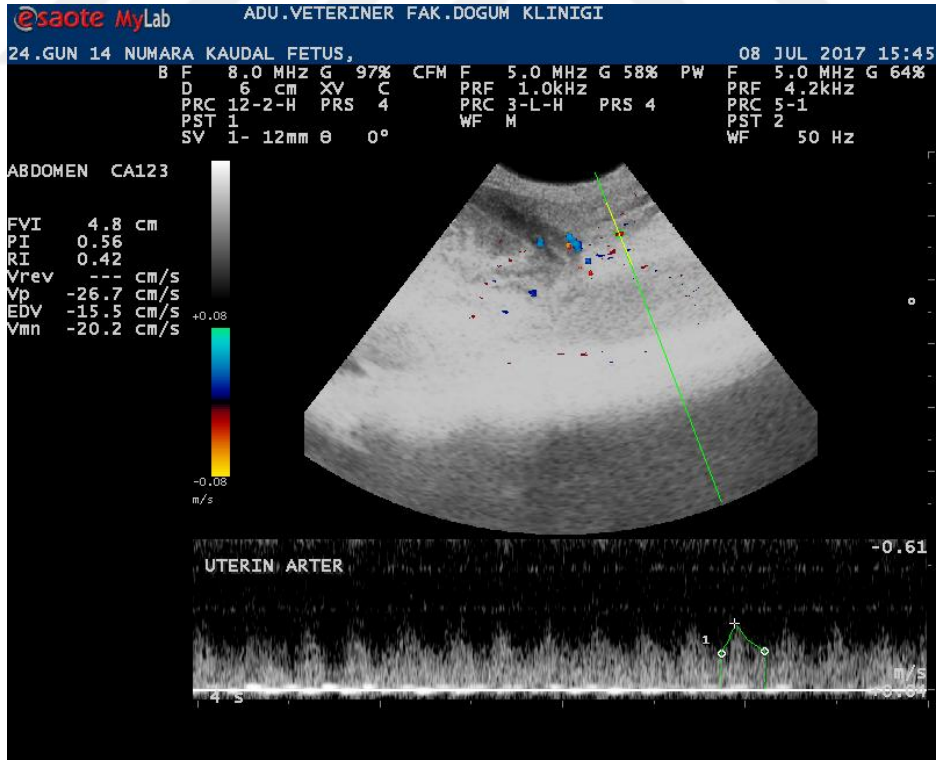
Şekil 64. Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün



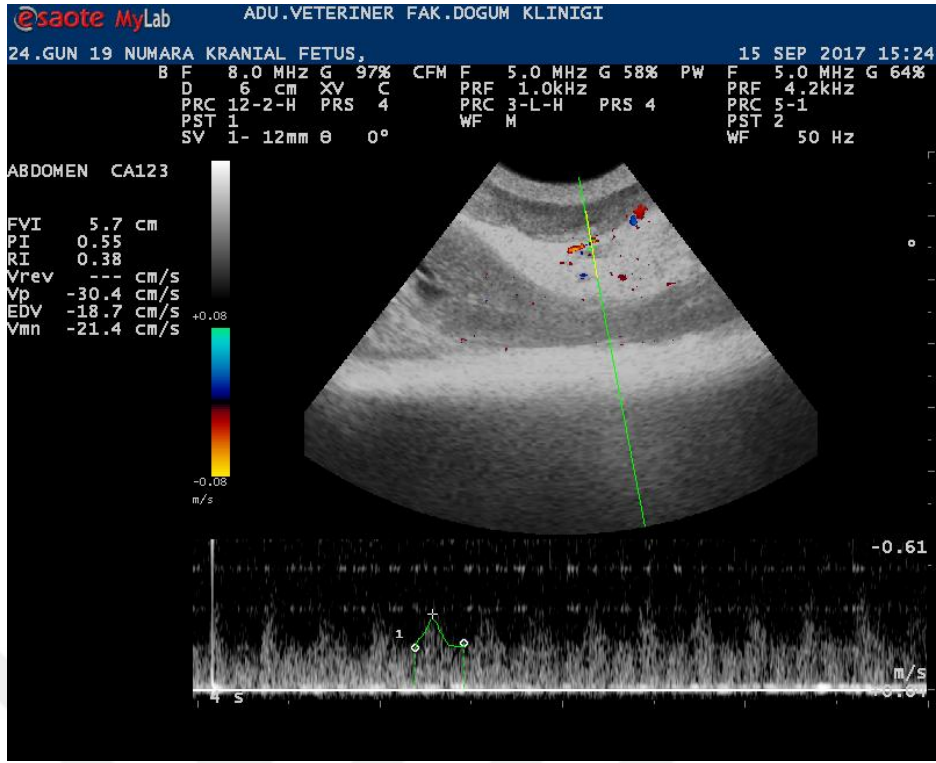
Şekil 65. Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün



Şekil 66. Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün



Şekil 67. Kaudal uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün



Şekil 68. Kranial uçtaki fetüste uterin arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün

#### 4.5. Umbilikal Arter Doppler Bulguları

Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama umbilikal arter PI değerleri sırasıyla 16. gün ( $1,585 \pm 0,015$ - $1,614 \pm 0,023$ ), 18. gün ( $1,675 \pm 0,017$ - $1,716 \pm 0,016$ ), 20. gün ( $1,728 \pm 0,014$ - $1,755 \pm 0,015$ ), 22. gün ( $1,620 \pm 0,012$ - $1,650 \pm 0,015$ ) ve 24. günlerde ( $1,390 \pm 0,012$ - $1,418 \pm 0,013$ ) ölçüldü (Tablo 7). Aynı şekilde Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama umbilikal arter RI değerleri sırasıyla 16. gün ( $1,000 \pm 0,000$ - $0,997 \pm 0,002$ ), 18. gün ( $0,928 \pm 0,007$ - $0,938 \pm 0,010$ ), 20. gün ( $0,868 \pm 0,007$ - $0,870 \pm 0,009$ ), 22. gün ( $0,842 \pm 0,007$ - $0,843 \pm 0,006$ ) ve 24. günde ( $0,775 \pm 0,005$ - $0,794 \pm 0,007$ ) kaydedildi (Tablo 8).

Her iki grup içerisinde iki umbilikal arter ölçüm değerinin zamana bağlı olarak önemli değişim gözlemlendi ( $P < 0,001$ ). Bu değişim umbilikal arter PI açısından; 16-18 ve 20. muayene günlerinde sürekli artmış, 22. muayene gününde azalmış 24. muayene gününde ise azalmaya devam etmiştir (Şekil 69). Umbilikal arter RI ise; muayene günlerinin tamamında sürekli azalmıştır (Şekil 70).

Gruplar arası umbilikal kord pulsatilite ve rezistans değerleri karşılaştırıldığında Grup 2 (Kaudal) UmA PI değerinin Grup 1 (Kranial)'deki fetüslere göre 16. günde yüksek olduğu

( $P<0,05$ ), bu artışın 18, 20, 22, 24. günlerde daha belirgin olduğu belirlendi ( $P<0,001$ ). Gruplar arası UmA RI değerleri incelendiğinde, Grup 1 ve Grup 2 arasında sadece 20. günde farklılık olduğu tespit edildi. Buna göre Grup 2 (Kaudal) 20. gün UmA RI değerinin daha yüksek olduğu görüldü ( $P<0,05$ ). Ayrıca Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal ve uterin arter PI ile RI değişim eğrisi grafikte sunulmuştur (Şekil 71, Şekil 72).

Gruplar arasında 16. günde kaudal fetüslerin kranial fetüslere göre umbilikal arter PI ölçüm değerleri yüksek bulunmuştur (Şekil 73, Şekil 74) bu yükseklik tüm muayene günlerinde devam ederek sırasıyla 18 ve 20. günlerde artmıştır (Şekil 75, Şekil 76, Şekil 77, Şekil 78). Diğer muayene günlerinde ise aradaki fark korunarak azalmıştır. Diğer yandan umbilikal arter RI değeri kaudal fetüslerde kranial fetüslere göre daima yüksek seyretmiş, bu yükseklik 16. gün en yüksek seyirde izlenmiş daha sonraki günlerde sürekli azalmıştır (Şekil 79, Şekil 80, Şekil 81, Şekil 82).

Tablo 7. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter PI değerleri

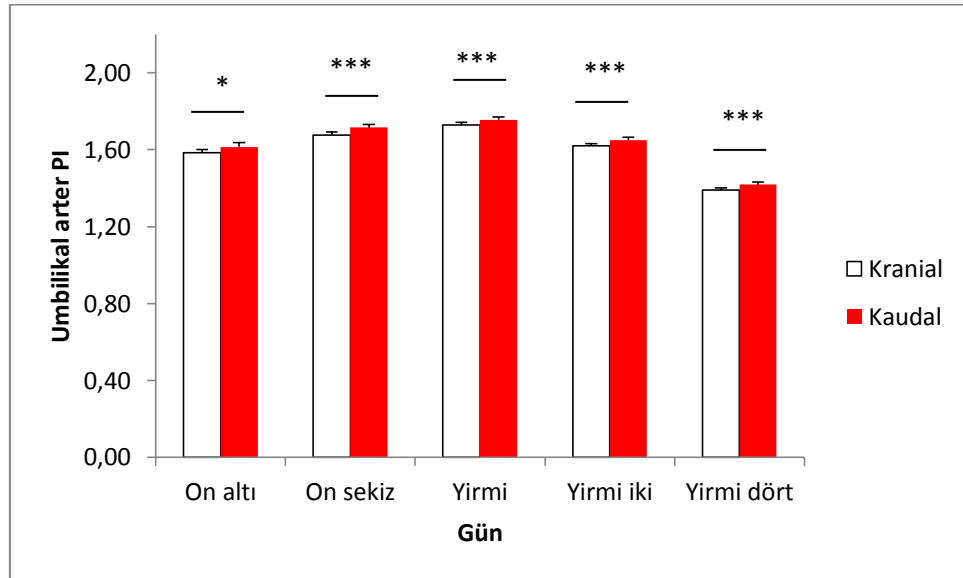
Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter PI değerleri	UmAPI				<b>P</b> <sub>paired-t ya da Wilcoxon</sub>
	Kranial		Kaudal		
<b>Gün</b>	<b>n</b>	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	<b>N</b>	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
<b>16</b>	22	1,585±0,015 <sup>a</sup> (M:1,61)	22	1,614±0,023 <sup>a</sup> (M:1,66)	*
<b>18</b>	22	1,675±0,017 <sup>b</sup> (M:1,70)	22	1,716±0,016 <sup>b</sup> (M:1,74)	***
<b>20</b>	22	1,728±0,014 <sup>c</sup> (M:1,74)	22	1,755±0,015 <sup>c</sup> (M:1,78)	***
<b>22</b>	22	1,620±0,012 <sup>a</sup>	22	1,650±0,015 <sup>a</sup>	***
<b>24</b>	22	1,390±0,012 <sup>d</sup>	22	1,418±0,013 <sup>d</sup>	***
<b>P<sub>ANOVA</sub></b>		***	<b>P<sub>ANOVA</sub></b>	***	

<sup>a,b,c,d,e</sup>: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. \*:  $p<0,05$ , \*\*\*:  $p<0,001$ , M: medyan, Ö.D.: Önemli Değil. ANOVA: Analysis of variance (varyans analizi).

Tablo 8. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter RI değerleri

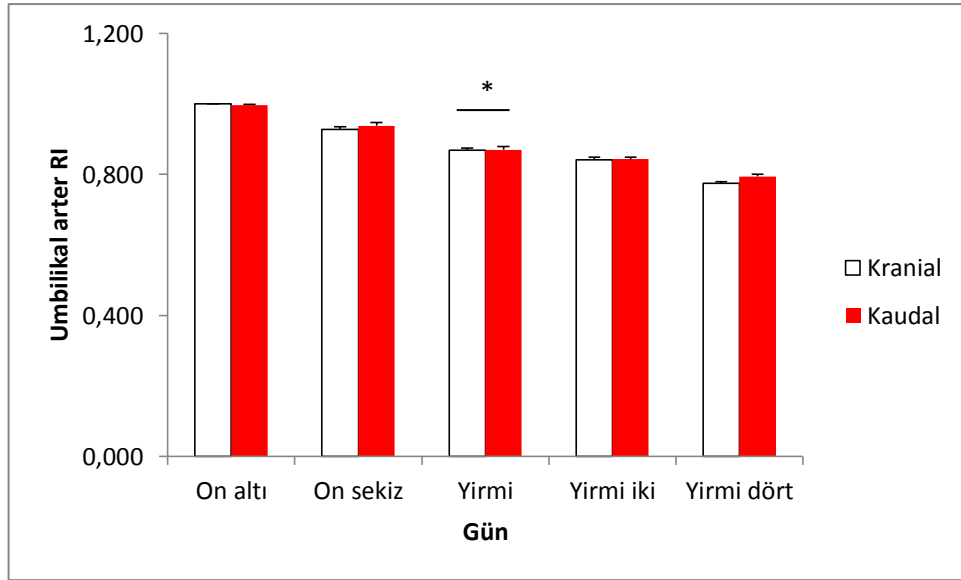
Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter RI değerleri	UmARI				P <sub>paired-t</sub> ya da Wilcoxon
	Kranial		Kaudal		
Gün	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$	
16	22	1,000±0,000 <sup>a</sup>	22	0,997±0,002 <sub>a</sub>	Ö.D.
18	22	0,928±0,007 <sup>b</sup> (M: 0,95)	22	0,938±0,010 <sub>b</sub> (M: 0,94)	Ö.D.
20	22	0,868±0,007 <sup>c</sup>	22	0,870±0,009 <sub>c</sub>	*
22	22	0,842±0,007 <sup>c</sup>	22	0,843±0,006 <sub>c</sub>	Ö.D.
24	22	0,775±0,005 <sup>d</sup>	22	0,794±0,007 <sub>d</sub>	Ö.D.
P <sub>ANOVA</sub>		***	P <sub>ANOVA</sub>	***	

a,b,c,d,e: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak farklılığı ifade etmektedir. \*: p <0,05, \*\*\*: p<0,001, M: medyan, Ö.D.: Önemli Değil. ANOVA: Analysis of variance (varyans analizi).

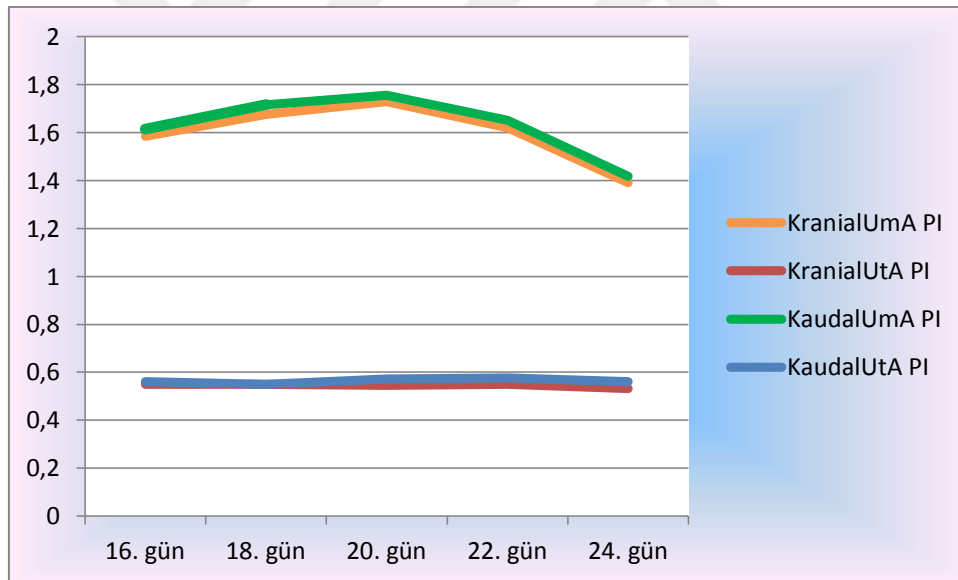


Şekil 69. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter PI değerleri. \*: p <0,05, \*\*\*: p<0,001. Sütun grafikteki değerler ortalama ± SEM'i ifade etmektedir.

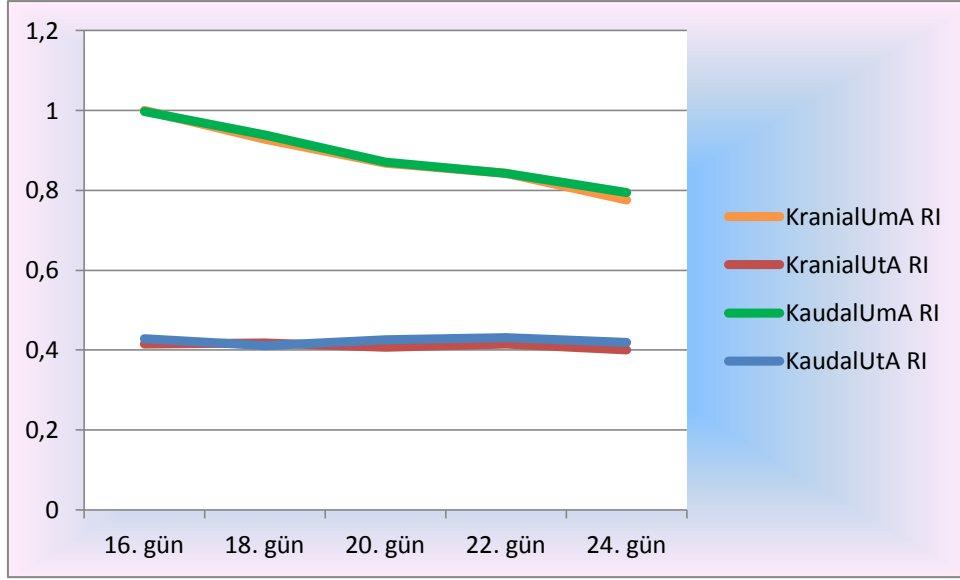




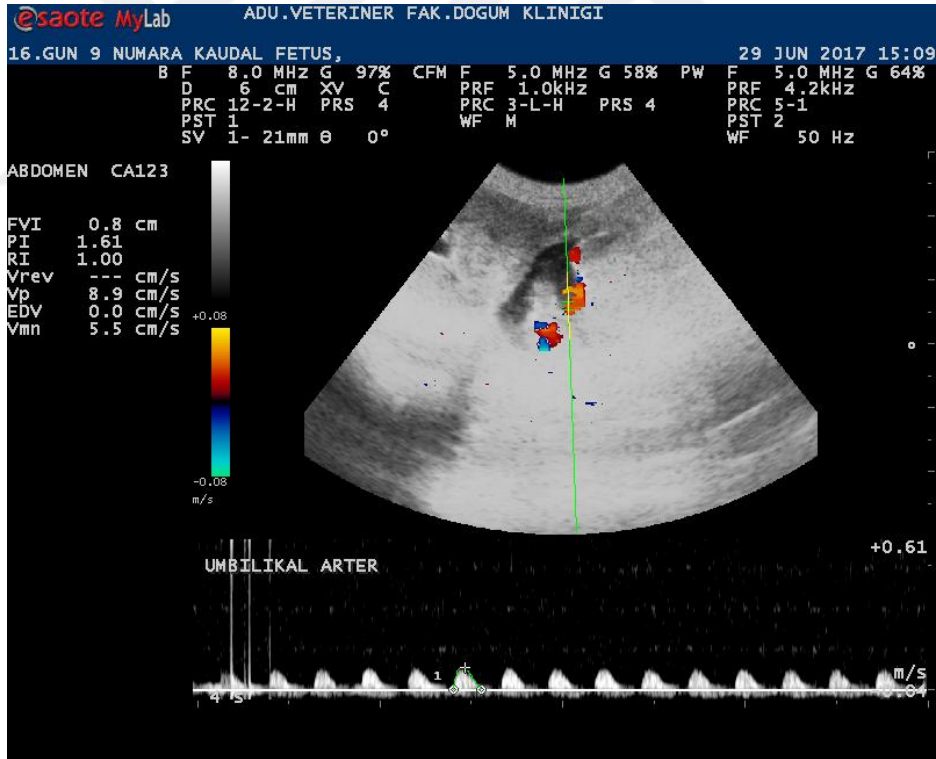
Şekil 70. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal arter RI değerleri. \*:  $p < 0,05$ . Sütun grafikteki değerler ortalama  $\pm$  SEM'i ifade etmektedir.



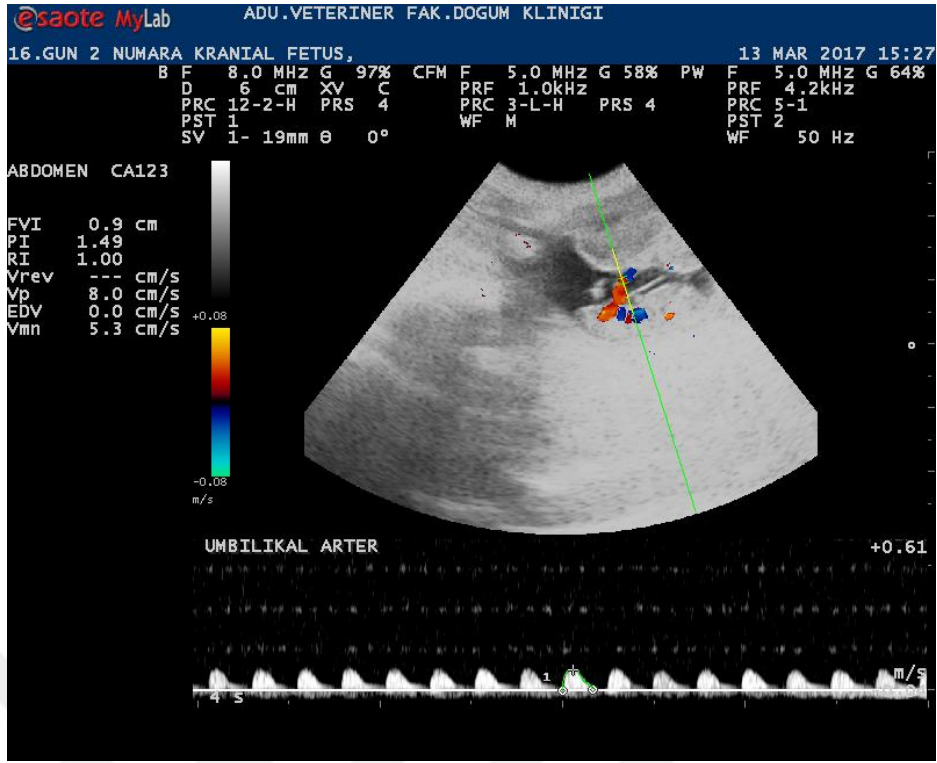
Şekil 71. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal ve uterin arter PI değişim eğrisi



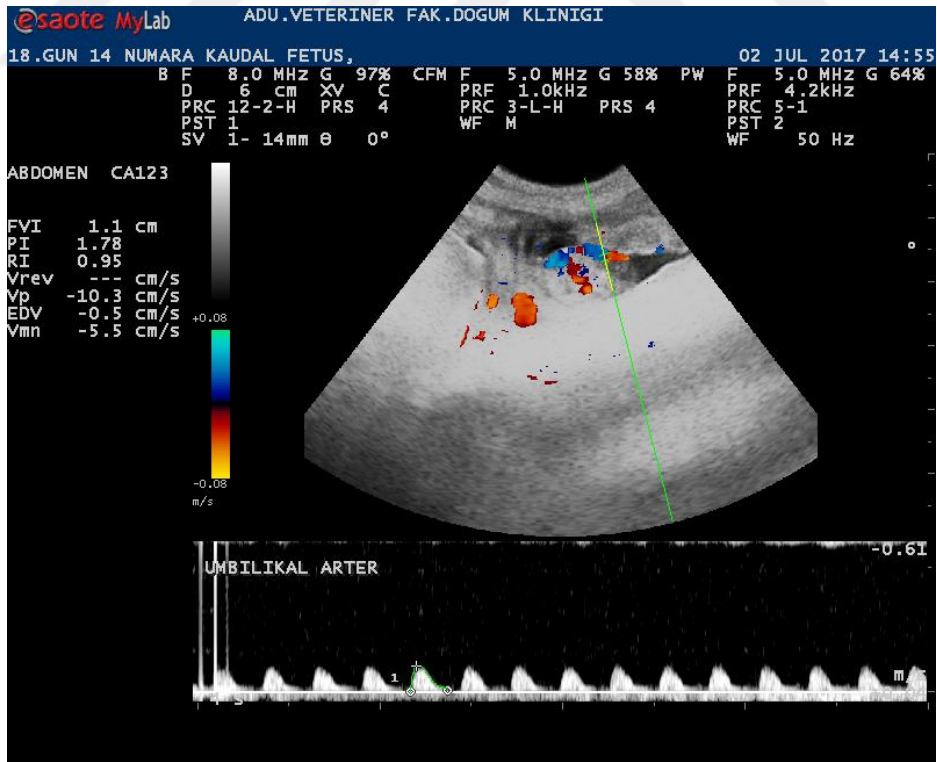
Şekil 72. Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal)'deki fetüslere ait ortalama umbilikal ve uterin arter RI değişim eğrisi



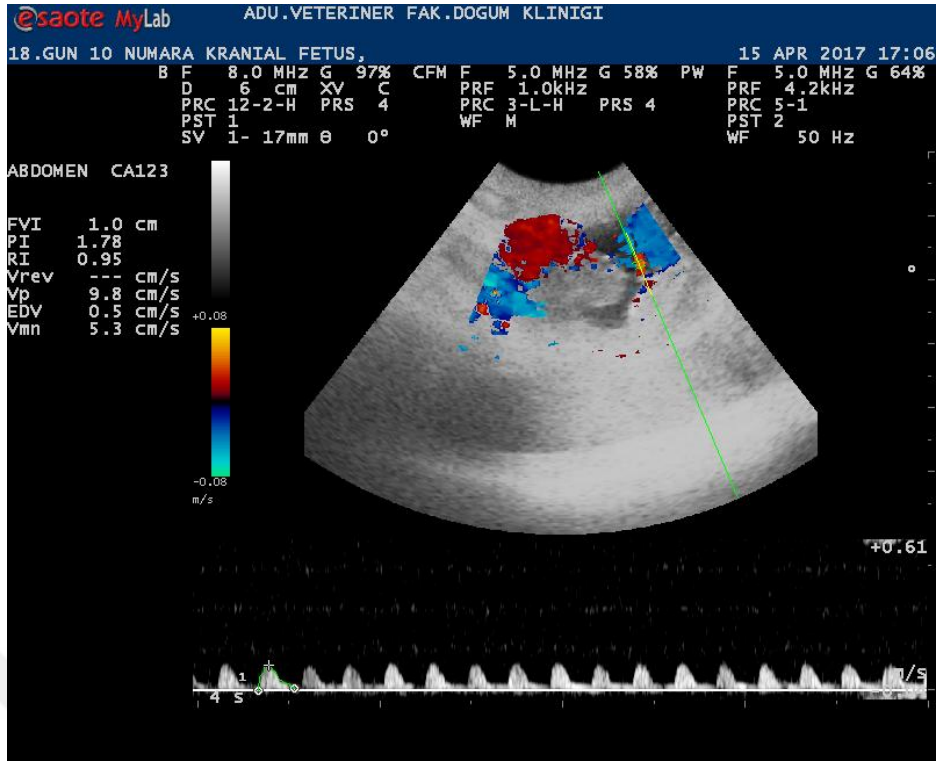
Şekil 73. Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün



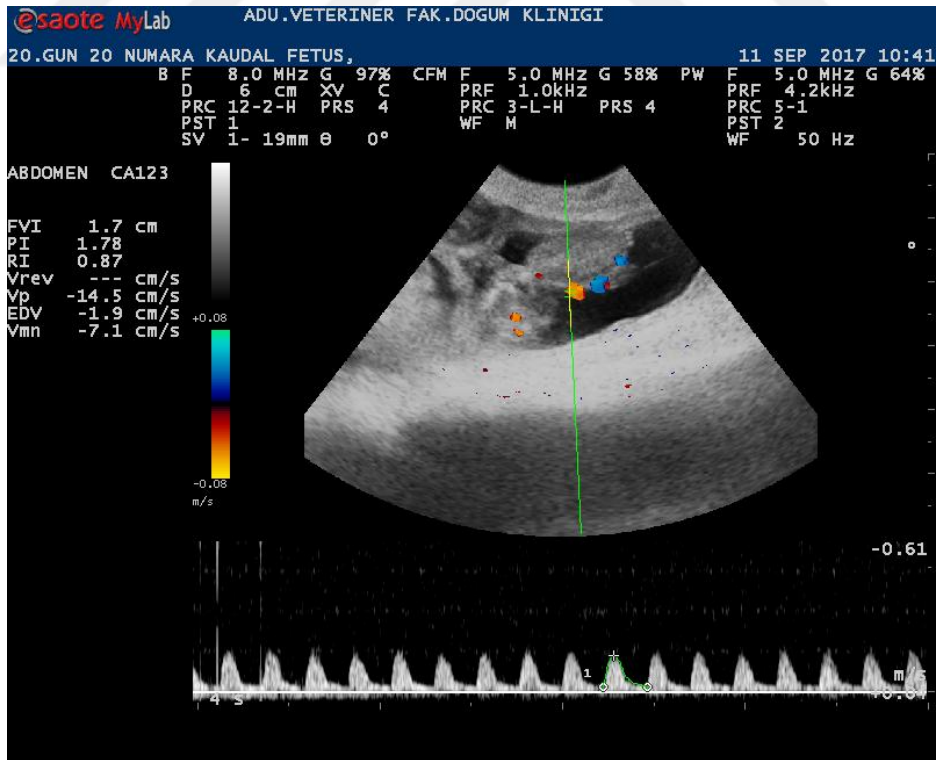
Şekil 74. Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 16. gün



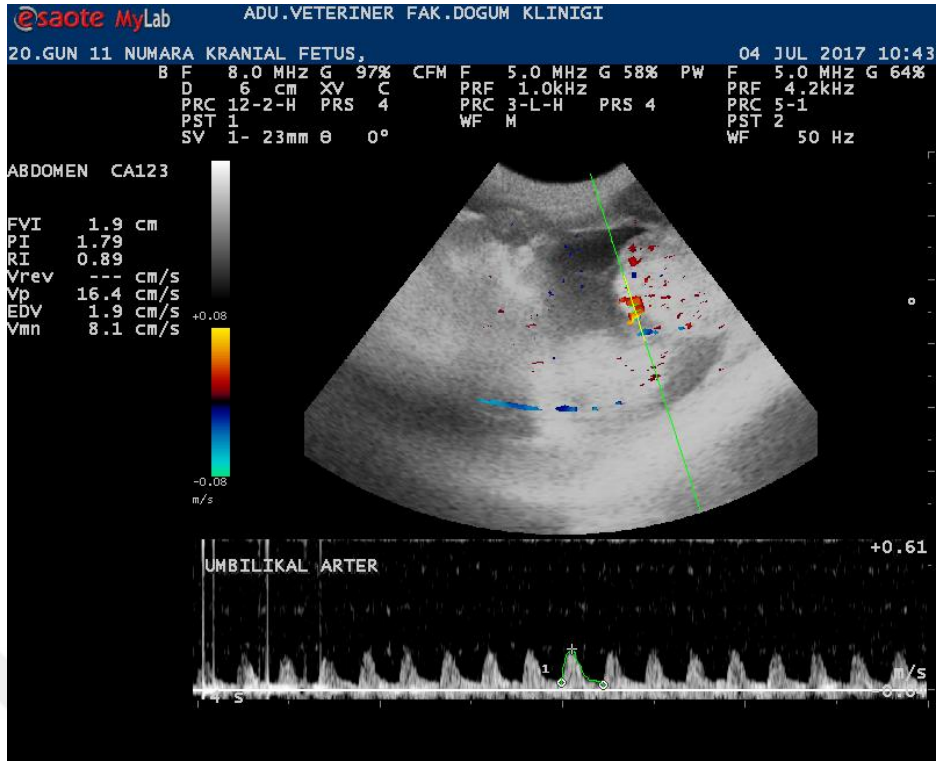
Şekil 75. Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün



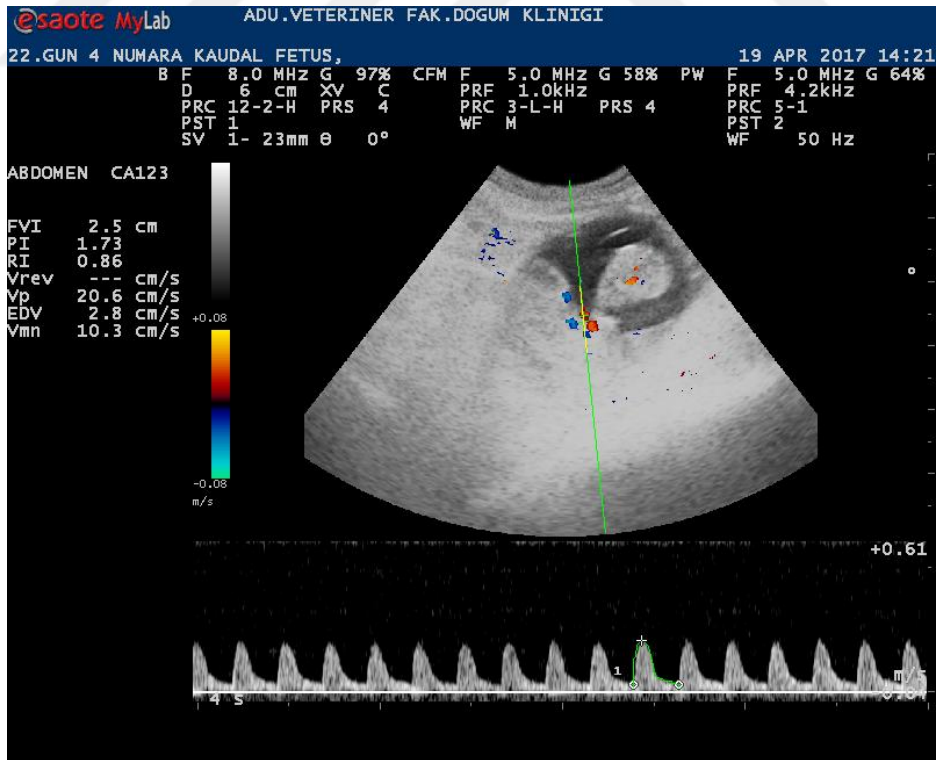
Şekil 76. Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 18. gün



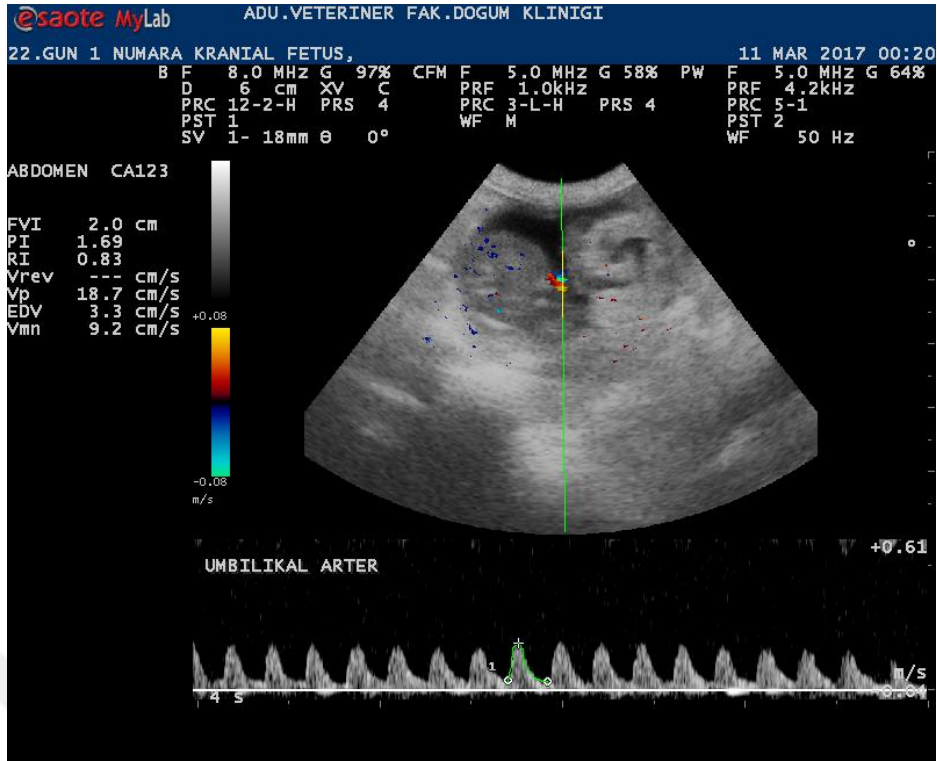
Şekil 77. Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün



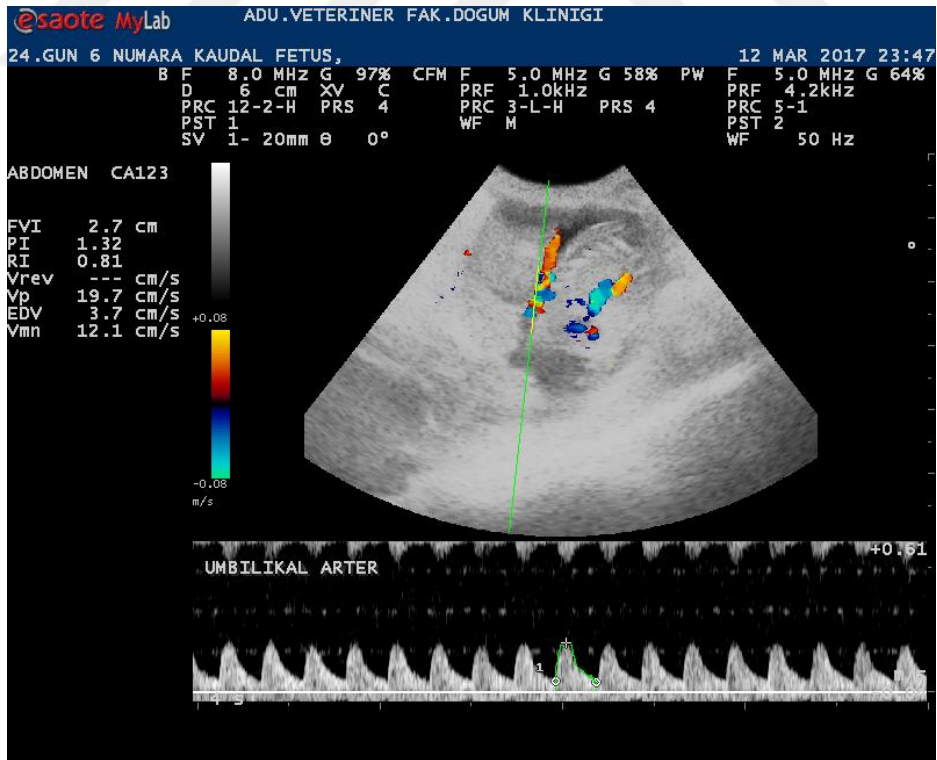
Şekil 78. Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 20. gün



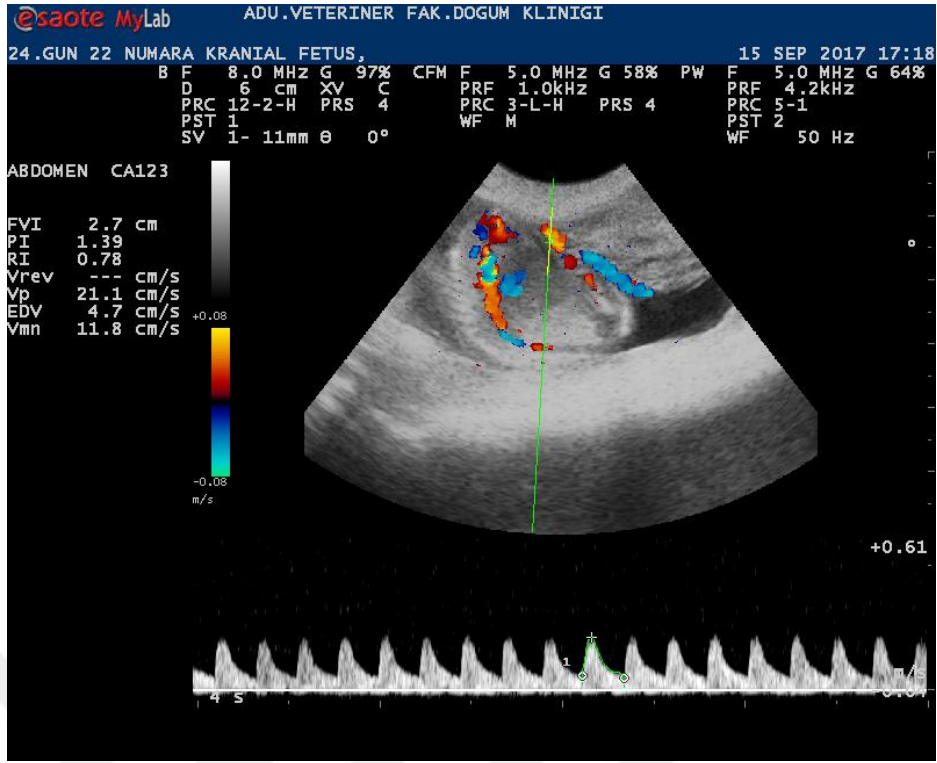
Şekil 79. Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün



Şekil 80. Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 22. gün



Şekil 81. Kaudal uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün



Şekil 82. Kranial uçtaki fetüste umbilikal arterden PI ve RI ölçümü, 24. gün

## 5. TARTIŞMA

Gebe kadınlarda fetal izlem kapsamında B-mod ve Doppler USG muayeneleri rutin hale geldiği halde, veteriner kliniklerinde B-mod ile sadece erken gebelik ve embriyonik/fetal kayıpların tanısına yönelik uygulamalar yapılmaktadır. Bu açıdan bakıldığında veteriner reproduksiyon alanında fetal izlem adına yapılan işlemler çok daha kısıtlı olduğu söylenebilir. Son yıllarda Doppler USG'nin veteriner reproduksiyon alanına giriş yapması ile farklı türdeki gebe hayvanlardan hemodinamik veriler toplanmaktadır (Bollwein ve ark, 2004; Panarace ve ark, 2006; Blanco ve ark, 2008; Brito ve ark, 2010; Polisca ve ark, 2010). Teknik açıdan daha üstün ve daha ucuz yeni cihazların üretimi sayesinde fetal büyüme eğrileri oluşturulabilir ve yakın gelecekte hayvanlardaki IUGR ve diğer fetal patolojilerinin tanı ve sağaltımına yönelik yeni adımlar atılabilir.

Tez çalışmasının materyalini oluşturan tavşanlarda çiftleşmenin klasik bir östrus siklusu içerisinde gerçekleşmemesi ve kısa gebelik süresi nedeniyle fetal gelişime dair veriler fazla değildir. Fetometrik ölçümlere ek olarak, fetomaternal damarlardaki kan akımının özellikleri farklı türlerde yayınlanmış olsa da (England ve ark, 1990; Bollwein ve ark, 2004; Beccaglia ve ark, 2008; Yılmaz ve ark, 2017); tavşan fetüslerindeki uygulamalar daha kısıtlıdır (Polisca ve ark, 2010; Turna ve Erdoğan, 2016; Erdoğan, 2018). Anılan bu araştırmalarda UtA ve UmA değerleri tek bir yavru üzerinden değerlendirilmiş ve tüm gebelik için bir örnek oluşturması yoluna gidilmiştir. Ancak uterusun farklı bölümlerindeki fetüslerin durumları karşılaştırılmamıştır. Sunulan tez çalışması ile araştırmacılar ve küçük hayvan klinisyenleri tarafından kullanılacak bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Klinik USG çalışmalarında anesteziye ihtiyaç duyulmasa da özellikle gebe hayvanların stres ve gürültüden uzak bir ortamda, travma yaratmayan manipülasyonlarla muayene edilmesi abort ve ölü doğum riskini azaltmak için etkili olacaktır (Bertram ve Hanson, 2002). Artmış fetal stres olgularında endojen ve ekzojen kaynaklı yüksek glukokortikoid düzeyi ispatlanmıştır (Murphy ve ark, 2006; Seckl ve Holmes, 2007). Chavatte-Palmer ve ark (2008), tavşanlarda artmış stres düzeyinin gebelik süresini etkilemese dahi fetoplental ve hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde baskı oluşturarak IUGR riskini artıracığından gebelik süresince en fazla 4 muayene yapılmasını önermektedir. Sunulan tez çalışmasında, muayene öncesi hazırlıklar bir gün öncesinden tamamlanmış, günün aynı saatlerine denk gelecek şekilde toplam 5 ardıl muayene karanlık ve sessiz bir ortamda



gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, gebelerdeki stresi minimize etmek için hafif ve küçük boyutlu mikrokonveks prob kullanılmıştır. Birkaç hayvanda muayene süresi üst limitte olmasına karşın herhangi bir komplikasyonla karşılaşılma ve doğumlar sorunsuz şekilde gerçekleşmiştir. Lineer problemlerde görüntü alanının daha büyük olmasının fetometride kolaylık sağladığı bildirilmesine rağmen (Miranda ve Domingues, 2010), temas yüzeyi daha küçük olan mikro konveks problemler stresi azaltmak adına daha uygun bir seçenektir. Sonuç olarak, kurgulanan izlem takvimi anneler üzerindeki stres yaratmamış ve gün aşırı 5 muayene herhangi bir komplikasyona yol açmamıştır.

Tavşanlarda çiftleşmeyi izleyen 7. gün 10-12 mm çapında embriyonik veziküllerin görülmesi gebelik tanısı için yeterlidir (Ypsilantis ve Saratsis, 1999; Gutierrez ve Zamora, 2004; Chavette-Palmer ve ark, 2008; Turna ve Erdoğan, 2016). Daha eski çalışmalarda ise bu uygulamaların 9. günde yapılmış olması (Inaba ve ark, 1986; Tainturier ve ark, 1986) eski tip cihazların teknik özellikleri ile ilişkilidir. Bu çalışmada ise embriyonik kayıplar göz önüne alınarak kesin tanı için 9-11. günlerde muayeneler gerçekleştirilmiştir. Fetometrik ölçümler, gebelik yaşının belirlenmesi ve fetal izlemde etkin şekilde rol oynar (Vecchio ve ark, 2007). Fetometrik parametreler arasında CRL, BPD ve TD en güvenilir olan ölçümler arasındadır (Degani, 2001; Zambelli ve ark, 2002; Beccaglia ve ark, 2008; Gündüz ve ark, 2010; Miranda ve Domingues, 2010). Genel olarak, ilk trimesterde CRL ölçümü sırasında tüm fetüs USG ekranına sığabilir, ancak ikinci ve üçüncü trimesterde bu mümkün olmadığından BPD ve TD ölçümleri tercih edilmelidir (White ve ark, 1985; Kahn, 1989). Çalışmamızda ikinci trimestere ait fetal gelişim özellikleri incelendiğinden fetometride sadece BPD ve TD değerleri kaydedilmiştir.

Tavşanlarda yürütülmüş benzer araştırmalarda gebeliğin ikinci trimesterinden başlamak üzere doğuma kadar günlük (Soroori ve ark, 2008), gün aşırı (Chavatte-Palmer ve ark, 2008) ve 3-4 gün aralıklarla (Turna ve Erdoğan, 2016) tek fetüs üzerinden yapılan BPD ölçümleri ile tez çalışmasındaki 16-18-20-22-24. günlerde alınan ölçümler Grup 1 (Kranial) ve Grup 2 (Kaudal) fetüslerinde (0,2-0,4 mm daha fazla) ayrı ayrı değerlendirildiğinde benzerlik göstermektedir. Aynı şekilde TD değerleri de önceki bulgularla paralellik göstererek Turna ve Erdoğan (2016)'ın sol kornu üzerinden en kaudal fetüs üzerinden TD ölçümü sonucunda kaydettikleri değerler çalışmamızda Grup 2 (Kaudal) fetüs ölçümleriyle örtüşmekte; ancak Grup 1 (Kranial) ölçümleri 0,2-0,4 mm daha düşük seyretmektedir. Kısırlarda (Hendriks ve ark, 2009), keçilerde (Lee ve ark, 2005; Karen ve ark, 2009), koyunlarda (Ali ve Hayder, 2007; Gündüz ve ark, 2010), köpeklerde (England ve ark, 1990; Luvoni ve Grioni, 2000) ve kedilerde (Zambelli ve ark, 2004; Beccaglia ve ark, 2008; Brito

ve ark, 2010) gebelik boyunca kaydedilen BPD ve TD değerlerindeki düzenli artış çalışmamızda elde edilen büyüme eğrileriyle benzer bir seyir göstermiştir. Fetometrik değerlerde görülen düzenli artış çalışma grubunda fetal gelişimin sağlıklı bir şekilde ilerlediğini göstermektedir.

İlk iki trimesterde fetal BPD değerinin gövdeye göre göreceli olarak daha büyük olduğu, gebeliğin son günlerinde ise bu farkın azaldığı bilinmektedir (Deter ve ark, 1981). Tavşanlarda BPD'deki en belirgin artış gebeliğin 17-19. günleri arasındadır (Chavatte-Palmer ve ark, 2008; Soroori ve ark, 2008). Benzer şekilde çalışmamızda her iki lokasyondaki fetüs grubu kendi arasında gebeliğin 16 ve 18. gün ölçümlerinde BPD değeri arasındaki artış diğer muayene günlerine göre yüksek bulunmuştur. Bu artış 18 ve 20. gün ölçümleri ve 20-22. gün ölçümlerinde gittikçe azalarak 22-24. gün ölçümlerinde aradaki fark en düşük düzeyde gözlenmiştir. Bu açıdan bakıldığında fetal artış hızının ikinci trimesterin sonunda maksimum düzeye eriştiği görülmektedir.

Fetal büyüme genetik faktörler, uterin ve plasental kapasite, yavru sayısı ve gebelik dönemi gibi çok çeşitli faktörlerle ilişkilidir (Knight ve ark, 1977; Wu ve ark, 2006). Fare, tavşan ve domuz gibi çoğul gebelik gösteren türlerde fetüsler uterus içerisinde kendilerine ayrılan alanlarda bağımsız olarak gelişir (Wu ve ark, 2006). Yavrunun uterus içerisindeki lokasyonuna bağlı olarak fetal gelişim absolut ve relatif özellikli etkilere maruz kalmaktadır (Knight ve ark, 1977). Absolut fetal lokasyon etkisi fetüslerin her bir kornu boyunca kranialden kaudale olan dizilimine dayanır. Relatif fetal lokasyonda ise, aynı kornu içerisindeki farklı cinsiyetteki kardeşlerin birbirleri ile olan etkileri söz konusudur. Buna göre, fare fetüslerinde komşu kardeşlerin cinsiyetine bağlı olarak, intrauterin yaşamda farklı endokrin etkilere maruz kalabilir ve postnatal reproduktif özellikleri değişiklik gösterebilir (Saal ve ark, 1990). Bu etkileşim farelerde (Saal ve ark, 1990; Saal ve Dhar, 1992), gerbillerde (Clark ve ark, 1991), domuzlarda (Wise ve Christenson, 1992) ve tavşanlarda (Banszegi ve ark, 2009) ispatlanmıştır.

Absolut fetal lokasyona bağlı olarak, kornu uçlarında (ovaryum ya da servikse yakın) implante olan tavşan, domuz ve fare fetüslerinin ağırlıkları aynı kornudaki diğer kardeşlerinden daha yüksektir (Rosahn ve Greene, 1936; Dziuk, 1992; Saal ve Dhar, 1992; Drake ve ark, 2008; Argente ve ark, 2003). Bu durum uterus arter ve veninde kan akışının iki yönlü olduğunu göstermektedir. Uterus arteri içindeki kan akışı hem kranial (ovaryuma yakın) hem de kaudal (servikse yakın) uçlardan fetüslere gelmekte ve uterus veni aracılığıyla kraniale yakın yerleşen plasental kan kranial yönde, kaudale yakın yerleşen plasental kan kaudal yönde uterin dolaşımı terk etmektedir (Saal ve Dhar, 1992). Absolut lokasyonun

intrauterin ve postnatal gelişim üzerindeki etkileri cinsiyetten bağımsızdır (Bautista ve ark, 2015) ve relatif lokasyon etkisine göre daha baskındır (Rohde Parfet ve ark, 1990).

Geçmiş dönemlerde bu etkinin yansımaları daha çok postnatal gelişimleri üzerinden incelenmiştir (Drummond ve ark, 2000; Holst ve ark, 2002; Rödel ve ark, 2008), reproduktif USG'nin yaygınlaşması ile doğum öncesi gelişim de değerlendirilmiştir (Saal ve Dhar, 1992; Turner ve Trudinger, 2000). Buna göre, kornu uçlarında (kranial ve kaudal) lokalize olan plasentanın vasküler yapısına bağlı olarak ilgili fetüsün perfüzyonu daha yüksektir ve dolayısıyla diğer fetüslerden daha büyük olacaktır (Saal ve Dhar, 1992). Benzer şekilde, kadınlarda plasentanın anterior, posterior ya da fundal yerleşimine bağlı olarak çeşitli patolojilerin insidensinde artışlar olabileceğini, dolayısıyla plasental yerleşim yerinin fetal gelişimde etkili olduğu (Zia, 2013); doğum ağırlığının anterior lokasyonlu plasentasyonda en yüksek, fundal lokasyonlu plasentasyonda ise en düşük olduğunu bildirmiştir (Khalif, 2018).

Kobay yavrularında absolut lokasyon etkisini postnatal gözlemlerle destekleyen farklı sonuçlara ulaşılmıştır (McKeown ve MacMohan, 1956; Egund ve Carter, 1974). Buna göre kobaylarda servikal uca daha yakın olan fetüslerin (kaudal) iyi kanlandığı için daha yüksek doğum ve plasenta ağırlığına sahip olduğu görülmüştür (Egund ve Carter, 1974). Yapılan anjiyografi çalışmasında (Egund ve Carter, 1974) gebe olmayan hayvanlarda ovaryum ve uterus arterleri aynı çapta olmakla birlikte gebelik sırasında uterus arterinin çapı ovaryum arterine göre 0,5 mm kadar genişlediği tespit edilmiştir. Sunulan tez çalışmasında kaudal uçtaki fetüslerin gelişiminin daha fazla olması servikse yakın yavruların a. vajinalisten köken alan a. uterina'nın daha kalın çapta olması ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Geçmiş çalışmalarda da vurgu yapıldığı üzere fetüsün perfüzyon düzeyi gıda alımı ile doğru orantılı olacağından bu bölgedeki yavruların fetometrik değerlerinin yüksek olması uyumludur.

Yine kranial uçtaki yavruların doğum sonrası yaşama gücünün daha yüksek olduğu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Rosahn ve Greene, 1936; Stuckhardt ve ark, 1981; Flake ve ark, 1987; Argente ve ark, 2003). Bir diğer kobay çalışmasında ise, alınan BPD ölçümleri incelendiğinde kaudal uçtaki fetüslerin baş çapının kranial uçtaki fetüslerden daha yüksek olduğu gözlenmiştir (Turner ve Trudinger, 2000). Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olan bu bilgiler ışığında uç lokasyon gösteren fetüslerin gelişim farklılıklarının ikinci trimesterin ortalarından itibaren izlenebileceği görülmüştür. Tavşanlarda ve diğer hayvanlarda TD değerinin intrauterin lokasyon farklılığına bağlı prenatal ultrasonografik değişimlerini izleyen çalışmaya rastlanmamış ve çalışmamız bu kapsamda ilki oluşturmuştur. Absolut lokasyon etkisinin dayandığı farklı mekanizmaların varlığı hala araştırılmaktadır. Düşük perfüzyona bağlı plasental fonksiyonlarında azalma fetal büyümeyi ve hatta canlılığı azaltan

ana mekanizma olarak kabul edilmektedir (Argente ve ark, 2006). Domuzlarda, kornuların orta segmentinde fetal yoğunluğun yüksek olması fetüs başına düşen birim alanı daralttığından yavruların gelişimi daha yavaştır (Dziuk, 1992; Drake ve ark, 2008). Buna bağlı olarak kornunun kranial ve kaudal uçlarındaki (nispeten daha geniş alanda yerleşen) yavruların ölçümlerinin daha yüksek oluşunu açıklamaktadır.

Çoğul gebelik gösteren türlerde fetal izlem çalışmalarında fetüslerin karıştırılma ihtimali de önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kobaylarda servikal uca en yakın iki fetüsün gelişimi karşılaştırıldığında belirgin bir farklılığa rastlanmaması (Schumann ve ark, 2014), çoğul gebelik gösteren türlerde fetal izlem açısından bir kolaylık olarak değerlendirilebilir. Küçük boyutlu kemirgenlerdeki USG muayenelerinde operatörün servikal uçtaki yavrunun ayırımında yaşayabileceği zorluk düşünüldüğünde en yakınındaki komşu fetüsün de benzer gelişim özelliğinde olması bir avantaj olacaktır.

Servikal uçtaki fetüslerin daha büyük olmasının olası etkilerine yönelik kısıtlı araştırma bulunmakla birlikte, buldukları konum gereği bu durum doğumun başlatılmasında aktif rol oynaması ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Farklı türlerde doğumun ilk sinyalleri fiziksel alan ve gıda yetersizliğine bağlı yükselişe geçen fetal stres hormonlarıdır. Fetal hipotalamus, hipofiz ve adrenal bez doğumu başlatan mekanizmanın ilk basamağını oluşturur. Fetal kanda artış gösteren glukokortikoid, maternal plasentada östrojen sentezini uyarır. Östrojen lüteolitik etkili prostaglandin  $F_2\alpha$ 'nın serbest kalmasını sağlayarak, progesteron konsantrasyonunun düşmesine neden olur. Progesteron seviyesinin azalması uterusu oksitosine karşı duyarlı hale getirerek sancı olarak tanımlanan uterus kontraksiyonları oluşur (Jackson, 2004). Bu açıdan bakıldığında servikse en yakın olan fetüsün gelişimini kardeşlerinden önce tamamlaması sonucu fiziksel koşullar ve gıda desteği yetersiz gelecektir. Bu durumda servikal uçtaki yavrunun stres eşiği daha düşük olacağından doğum sürecini başlatması mümkün olabilir. Çalışmamızda kaudal uçtaki fetüslerde gözlenen somatik farklılığın doğum sırasında sorun yaratacak boyutlarda olmayıp tüm doğumların sorunsuz şekilde gerçekleşmiştir. Fizyolojik sınırlar içerisindeki bu büyüklük farkının doğumu başlatma ile ilişkili olması gelecekte bir araştırma konusu olarak düşünülebilir.

Gebelik süresince varlığını gösteren ve anneden yavruya gelen çeşitli hormon ve gıda maddelerinin selektif transferinden sorumlu bir organ olan plasentanın (Collins ve ark, 2013) değerlendirilmesinde boyut, lokasyon ve ekotekstürel özelliklerinin incelenmesi oldukça eski yıllara dayanmaktadır (King, 1973). Plasentanın homojen görünümü üçüncü trimesterde değişime uğrar ve küçük boyutlarda anekoik kan gölleri veya hiperekoik özellikli kalsiyum birikimleri gözlenir (Seadati ve ark, 2013; Shipp, 2013). Ekotekstür değerlendirme

parametrelerinden biri olan ortalama grilik değeri, hedef dokuların ekojenite düzeyini veren nicel bir ölçüm dr (Pierson ve Adams, 1995). Beşeri alanda plasental MGV ile gebelik haftası ve maternal yaşı arasında gebeliğin birinci trimesteri de dahil bir korelasyon bildirilmiştir (Paula ve ark, 2009; Pala ve ark, 2015). Gebeliğin ikinci ve son trimesterinde kadınlarda yapılmış olan plasental MGV lmleri, önce olgunlaşan ve ilerleyen süreçte de yaşlanan plasentadaki kalsifikasyon düzeyini ifade eder (Paula ve ark, 2009). Preeklampsili kadınlarda artan plasental kalsifikasyonlar organ disfonksiyonunun bir parçası olarak değerlendirilir (Frank ve Kaufmann, 2000). Bununla birlikte plasental grilik değerinin gelişimin kısıtlandığı durumlarda değişime uğramadığını bildiren çalışma bulguları da bulunmaktadır (lkmen ve ark, 2014). Sunulan tez çalışmasında her iki çalışma grubunda da gebeliğin 20-24. günler arasında ekojenite değerlerinin istatistiksel olarak ispatlanmasa da matematiksel olarak giderek azaldığı, yani plasental dokunun hipoekojenik bir eğilim gösterdiği grlmştir. Bu durum kadın plasentasındaki değişimden farklılık göstermektedir. Kemirgenler üzerinde yapılmış kısıtlı çalışma sonuçları incelendiğinde ise, farelerde gebeliğin 2. trimesterinde gözlenen kalsiyum depolarının azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Akırav ve ark, 2005). Ancak ilerleyen gebelik dönemlerinde yapılmış benzer bir çalışma bulgusuna rastlanmamıştır. Ek olarak, çalışmamızda alınan rneklemeleerde plasental gller ekarte edilerek grilik ölçümleri yapılmış olsa da, çıplak gözle farkedilemeyen mikro düzeydeki kan gllerinin varlığı ekojenitedeki azalma eğilimi üzerinde etkili olabilir.

Gebeliğin 16-24. günleri arasındaki plasental görüntülerde çıplak gözle belirgin bir değişiklik saptanamamıştır. Ancak alışmamızdaki izlem sresinin kısa ve dokunun küçük boyutlu olmasına karşın, bilgisayar destekli görüntü analizlerinde absolut intrauterin lokasyon etkisinin plasentanın ekotekstr üzerinde de etkili olduğu grlmştir.

Araştırmacılar u noktalardaki fetüslara ait plasentaların ortada lokalize olan kardeşlerine kıyasla plasental perfüzyon oranlarının daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (Zia, 2013). Arteriyel kan basıncı ve çeşitli ilaçların fet-maternal kompleks içerisindeki etkileşimi göz önüne alındığında (Norman ve ark, 2006) fetüs ve plasentanın benzer özellikler göstermesi beklenen bir durumdur. Buna göre kaudal uçtaki yavruya ait plasentanın ekojenitesinin daha yüksek olması ( $P<0,05$ ) servikse yakın olan yavruların plasentalarının görevlerini daha erken tamamlayarak yaşlanma sürecine geçiş yapması bunun sonucunda da fetal stresin ilk olarak bu yavrularda başlaması şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamız 16. gün ölçümlerinde iki grup arasında bir fark gözlenmezken 18. günde ilk farklılık kaydedilmiş ( $P<0,05$ ), 20 ve 22. günde farklılık artmış ( $P<0,01$ ) ve son muayene günü olan 24. günde en anlamlı farklılık llmştir ( $P<0,001$ ). Bu açıdan değerlendirildiğinde kaudal fetslerdeki

gelişim önceliğinin plasental yaşlanma bulguları ile desteklenmesi aynı batın içerisindeki yavrulardan servikal uca yakın olanların gebeliğin gidişatını belirlemede söz sahibi olduğu sonucuna varılabilir. Bu sonuçlara dayanarak gebeliğin orta dönemlerinden itibaren plasental grilik değerinin gebelik izlemlerinde değerlendirilebilecek kolay ve etkin bir parametre olabileceği sonucuna varılmıştır.

Gebelik izleminde fetometrik ve ekotekstürel incelemelerin yanında fetomaternal dokuların kan akım özelliklerinin değerlendirilmesi gebe takibinde önem taşır (Rivaz ve ark, 2013). Plasental kan akımındaki yetersizlikler ve diğer patolojiler progressif nitelikte olup (Thompson ve Trudinger, 1990), başlayan patolojik durum süreklilik arz eder. Arteriyel dalga formları kardiak siklus, kardiak çıkış ve aortik duvar esnekliğine bağlıdır (Evans ve ark, 1980). Uterin arter dalga formuna etki eden östrojen, progesteron ve androjen maternal damarsal fonksiyonların bir yansıması olduğu ileri sürülmüştür (Everett ve Lees, 2012). Tavşanların utero-plasental arterlerinde gözlemlenen kan akımı, düşük dirençli damarların tipik özelliklerini göstermektedir (Polisca ve ark, 2010). Aynı durum farklı plasentasyon tipine sahip gebe köpeklerde (Nautrup, 1998; Di Salvo ve ark, 2006), kedilerde (Scotti ve ark, 2008) ve benzer plasentasyon tipine sahip kadınlarda (Nicolaidis ve ark, 2004) gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda UtA PI ve RI değerlerinin gebelik boyunca çok az değişiklik göstermesi Polisca ve ark (2010)'nın sonuçları ile uyumludur. Ayrıca UtA PI Doppler indekslerinin aynı günlerdeki ölçümleri kaudal fetüslerde daha yüksek bulunmuştur ( $P<0,01$ ). Kornuların servikse yakın kısımlarında perfüzyon düzeyi daha yüksektir ve bu durum yavru gelişimine destek sağlar (Concannon ve ark, 2001). Kaudal fetüslerde ölçülen yüksek değerler ilgili servikse yakın uterus kornusunun daha vaskularize olması nedeniyle kaudal fetüslerin ölçümünün kranial fetüslere göre daha yüksek değerlerde olduğu düşünülmektedir.

Plasentasyon yapıları farklı olan gebe köpek (Freitas ve ark, 2016) ve kedilerde (Pereira ve ark, 2012) gebeliğin ikinci haftasından doğuma kadar uterin arterden Doppler ölçümü yapılmış ve ölçüm değerleri çok az değişiklik göstermiştir. Di Salvo ve ark (2006) gebe köpeklerde uterin arter PI değerinin doğuma kadar sürekli azaldığını sadece 6. haftada arttığını kaydetmişlerdir. Çalışmamızda UtA Doppler indeks ölçümlerinde Grup 1 ve Grup 2'de sadece 20-22. gün muayenelerinde (gebeliğin 3. haftasında) artış meydana gelmiş diğer muayene günlerinde sürekli olarak hafif bir düşme eğilimi görülmüştür. Her ne kadar tavşan ve karnivorların plasenta yapıları farklı olsa da UtA artış zamanı/gebelik süresi oranlarının benzer zamanlarda olması bu iki türün gebelik süresince Doppler ölçümlerinin ayrıntılı incelenmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Diğer türlerde yapılan çalışmalarda gebelik boyunca utero-plasental arter PI değeri bizonlarda (Singh ve ark, 2018) ve koyunlarda (Yılmaz ve ark, 2017), RI değeri kısraklarda (Bollwein ve ark, 2003) ve kedilerde (Brito ve ark, 2010) çok az değişiklik göstermiş ve çalışmamızla doğrudan ilişkili olmasa da UtA Doppler takibi açısından fikir vermiştir.

Gebeliğin ikinci yarısında başlamak üzere, UtA Doppler indekslerinin köpek (Nautrup, 1998; Miranda ve Domingues, 2010; Blanco ve ark, 2011), kedi (Scotti ve ark, 2008; Blanco ve ark, 2014), kısrak (Bollwein ve ark, 2004), inek (Bollwein ve ark, 2002; Panarace ve ark, 2006) ve farelerde gebelik boyunca düzenli azalma gösterdiği (Mu ve Adamson, 2006) bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda UtA damar direncinin azalması; arterin artan perfüzyonu ve fetüsün somatik gelişimi ile ilişkilidir (Miranda ve Domingues, 2010). İndekslerdeki azalma plasentasyon sırasında trofoblastın endometriyuma eş zamanlı invazyonu ve arterlerin muskoelastik tabakasının kaybı sonucudur (Wright ve Royston, 1997). Yapılan diğer çalışmalarda bu damar direncinin artması; uterus içi gelişme geriliği (Owen ve Ogston, 1997), maternal hipertansiyon (Gudmundsson ve Marsal, 1991), abort (Blanco ve ark, 2016) ve perinatal ölümün (Dubiel ve ark, 2003) göstergesi olduğuna işaret etmişlerdir.

Utero-plasental arter kan akışında tanımlanan çentiklenme (Lees ve ark, 2003) gebelik süresince kısraklarda (Bollwein ve ark, 2004), köpeklerde (Miranda ve Domingues, 2010) ve kedilerde (Brito ve ark, 2010) sistol sonrası kısa bir süre kan akım hızında bir azalma olarak gösterilmiş; uterin arter PI ve RI değerlerinin azalması ve diyastolik akımın görülmesi ile birlikte tamamen gözden kaybolmuştur (Thaler ve ark, 1992). Mu ve Adamson (2006) gebe farelerde 9-15. günler arası diyastolik çentiklenme gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda gebe tavşanlarda UtA'de çentiklenme, gebeliğin hangi dönemlerinde olması gerektiği veya kaybolma zamanı ile ilgili kaynağa rastlanmamış; bununla birlikte 16-24. günler arası patolojik karakterde çentiklenme olgusuna rastlanmamıştır. Bu durum sağlıklı gebelik bulgusu olarak değerlendirilmiştir.

Umbilikal arteriyel dolaşım fetal damarlar hakkında bilgi vermekte ve fetüsler için birincil izleme aracı olarak önerilmektedir (Kuenzel, 1992; Baschat, 2010; Troisi ve ark, 2018). Uterin arterdeki kan akımına paralel olarak, UmA Doppler indeksleri de düzenli bir azalma eğilimindedir (Nautrup, 1998; Di Salvo ve ark, 2006; Scotti ve ark, 2008; Miranda ve Domingues, 2010; Pereira ve ark, 2012; Blanco ve ark, 2014; Umamageswari ve ark, 2018). Erken dönemde sadece sistolik akım görülürken, üçüncü trimesterde diyastolik akım da traselerde izlenir (Polisca ve ark 2010; Turna ve Erdoğan 2016). Sunulan çalışmada da UmA pulsatilitesinde 20. günden itibaren azalma eğilimi görülmüştür. Aynı şekilde rezistans değeri de 16-24. günler arasında düzenli olarak azalmıştır. Sunulan tez çalışmasında literatüre

uyumlu olarak, UmA dalga formu 20. güne kadar yalnızca sistolik akım gösterirken, 20-22 ve 24. günlerde ise diyastolik akım da kaydedilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca umbilikal arter PI ölçümünde kaudal fetüslar kranial fetüslara göre daha yüksek seyretmiş ancak RI ölçüm değerinde iki grup arasında fazla bir değişkenlik gözlenmemekle birlikte 16. gün muayene hariç diğer günlerde kaudal fetüs üzerindeki ölçümler daha yüksek kaydedilmiştir. Ayrıca UmA RI değerinde Grup 1 ve Grup 2 arasında sadece 20. gün ölçümlerinde farklılık kaydedilmiş ( $P<0,05$ ) ve bu günde diyastolik akımın görülmesi tavşan gebeliğinde fetal takip için izlenmesi gereken muayene günü olduğunu düşündürmüştür. Gebelik süresince artmış RI değeri önemli bir fetal stres belirteci olup, çalışmamızda optimum şartlar oluşturulmuş ve buna paralel RI ölçümlerinde gruplar arasında farklılık şekillenmemiştir. Literatür taramalarında intrauterin lokasyon farklılıklarının değerlendirilmesi yayınına rastlanmamış ve çalışmamız bu anlamda literatüre önemli bilgiler katmıştır.

Genel bir yaklaşımla yüksek PI ve RI değerleri vasküler yataktaki yüksek direnci, düşük PI ve RI değerleri de vasküler yataktaki düşük direnci yansıtabilir. Gebeliğin ilk iki trimesterinde umbilikal arterde diyastolik kan akımı yokluğu ve PI ve RI değerlerinin yüksek olması; yüksek plasenta direncinin göstergesi olarak ifade edilmiş, fetal plasentanın tamamen gelişmesiyle (fetal/plasental dolaşımın ilerlemesi) pulsallite ve rezistivite azalmıştır (Di Salvo ve ark. 2006; Scotti ve ark. 2008). Belirtilen zamanlarda diyastolik akımın olmaması ile birlikte PI ve RI değerinin artması, fetal anomali veya uterus içi sınırlı gelişim belirteci olarak düşünülmüştür (Seyam ve ark, 2002; Blanco ve ark, 2011). Bu sebeple gebeliğin 21. günü olası bir IUGR açısından kritiktir (Lopez-Tello ve ark, 2015). Ancak sağlıklı fetüslerde 20. günden itibaren gözlenmeye başlanan diyastolik akım sayesinde düşük dirençli bir akım ve yüksek perfüzyon sağlanır, dolayısıyla fetüslere besin ve oksijen kesintisiz şekilde aktarılabilir (Symond ve Clarke, 1996). Çalışmamız süresince hiçbir fetüste diastolik akım yokluğu ve yüksek Doppler indeksine rastlanılmamış, beklenen zamanda diastolik akım gözlenmiştir.

Gebe köpek ve kedilerde fetal umbilikal arter PI değerinin gebeliğin 6. haftasına kadar arttığı, daha sonra doğuma kadar azaldığı, RI değerinin ise sürekli azalma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (Nautrup, 1998; Pereira ve ark, 2012; Blanco ve ark, 2014; Freitas ve ark, 2016). Ayrıca gebeliğin 6. haftasına kadar umbilikal arterden alınan Doppler ölçümleri sadece sistolik akım şeklinde olduğu bu haftadan itibaren diyastolik akımın görüldüğü belirtilmiştir (Nautrup, 1998; Di Salvo ve ark, 2006; Freitas ve ark, 2016). Gebe köpeklerde ikinci trimester sonu üçüncü trimester başlangıcında görülen diyastolik akım ve PI değerindeki bu



seyir çalışmamız Grup 1 ve Grup 2 tavşanlarında görülen gebelik süreleriyle paralellik göstermiş ve iki tür arasında plasentasyon farklılığı olsa da daha kapsamlı çalışmaların yapılabileceğini düşündürmüştür.

Ayrıca farklı türlerde de fetal umbilikal arterden PI ve RI ölçümü yapılmış; koyunlarda (Erdoğan ve ark, 2016; Yılmaz ve ark, 2017; Troisi ve ark, 2018) ve keçilerde (Serin ve ark, 2010; Elmetwally ve Tillmann, 2018) gebeliğin erken döneminde UmA dalga formlarının monofazik seyrettiği, gebeliğin son üç ayında diyastolik akımın ortaya çıktığı belirtilmiş ve ölçümler sonucunda RI değerinin azalma eğilimi göstermiştir. Plasentasyon yapısı farklı olsa da diyastolik akımın görülme zamanı çalışmamızda gebelik dönemiyle benzer olarak değerlendirildiğinde uyumlu bulunmuştur. Singh ve ark (2018) bizonlarda, Turner ve Trudinger (2000) kobaylarda, Mu ve Adamson (2006) farelerde, gebelik boyunca umbilikal arterden ölçülen RI değerinin doğuma kadar azaldığını bildirmişlerdir. Kemirgenlerde plasentasyon yapısının tavşanlarla benzer olması nedeniyle UmA RI değeri çalışmamız bulgularımızla paraleldir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sunulan tez çalışmasında elde edilen bulguların incelenmesi ve geçmiş literatür bilgi ile karşılaştırılması sonrasında varılan sonuçlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Tavşanlarda gebelik tanısını takiben gün aşırı olmak kaydıyla toplamda 5 adet B-mod ve Doppler USG muayenesinin herhangi bir komplikasyona sebep olmadığı,
- 2- Her iki lokasyondaki fetüs grubu için somatik artış hızının ikinci trimesterin sonunda maksimum düzeye eriştiği,
- 3- Kaudal uçta yer alan fetüslerin kranialde yer alanlara oranla daha yüksek fetometrik değerlere sahip olduğundan somatik gelişim düzeyleri arasında fark gözlemlendiği,
- 4- Tavşan fetüsleri için absolut lokasyon etkisinin prenatal USG uygulamaları ile tespit edilebildiği,
- 5- Gebeliğin 16-24. günleri arasındaki B-mod plasental görüntülerde çıplak gözle değişiklik saptanmasa dahi bilgisayar destekli görüntü analizlerinde belirgin bir farklılık saptandı. Bu bağlamda absolut lokasyon etkisinin plasentanın ekotekstür incelemeleri ile de gözlenebileceği,
- 6- Kaudal uçtaki fetüslerde görülen yüksek fetometri ve MGTV değerine dayanarak, servikse en yakın olan fetüsün doğum sürecini başlatacak stres sinyalleri üzerinde etkili olabileceği,
- 7- Hemodinamik açıdan incelendiğinde UtA Doppler indeksleri Kaudal fetüslerde çoğunlukla daha yüksek olup, bu durum yüksek perfüzyon özellikleri ile ilintili olabileceği,
- 8- Tavşan fetüslerinde UmA kan akımının gebeliğin 20. gününden itibaren bifazik özellik kazanması ve pulsatil/rezistans değerleri açısından gruplar arası farklılıkların gözlenmesi nedeniyle kritik bir zaman dilimi olduğu,
- 9- Kaudal fetüslerdeki perfüzyon farklılığının UmA pulsatil değerleri üzerinden de izlenebileceği, ancak bu durumun gruplar arası damar direnci (dolayısıyla fetal stres) üzerinde etki yaratmadığı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GKR, Maltau JM, Kiserud T.** Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data. *Prenatal Diagnosis* 2005, 25, 99-111.
- Aiumlamai S, Fredriksson G, Nilfors L.** Real-time ultrasonography for determining the gestational age of ewes. *Veterinary Record* 1992, 131, 560-562.
- Akirav C, Lu Y, Mu J, Qu DW, Zhou YQ, Slevin J et al.** Ultrasonic detection and developmental changes in calcification of the placenta during normal pregnancy in mice. *Placenta* 2005, 26, 129-137.
- Alaçam E.** Üreme Organlarının Tümörleri. In: Alaçam E (ed), Köpek ve Kedilerde Üreme Süreci ve Sorunları. Medisan, Ankara, 2008, 121-126.
- Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E.** What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1998, 41, 114-125.
- Ali A, Hayder M.** Ultrasonographic assessment of embryonic, fetal and placental development in Ossimi sheep. *Small Ruminant Research* 2007, 73, 277-282.
- Alkan Z.** Veteriner Radyoloji (1 st ed), Terapi, Ankara, 1999.
- Argente MJ, Santacreu MA, Climent A, Blasco A.** Influence of available uterine space per fetus on fetal development and prenatal survival in rabbits selected for uterine capacity. *Livestock Science* 2006, 102, 83-91.
- Argente MJ, Santacreu MA, Climent A, Blasco A.** Relationships between uterine and fetal traits in rabbits selected on uterine capacity. *Journal of Animal Science* 2003, 81, 1265-1273.
- Banszegi O, Altbacker V, Bilko A.** Intrauterine position influences anatomy and behavior in domestic rabbits. *Physiology & Behavior* 2009, 98, 258-262.
- Barker DJ.** Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2006, 49, 270-283.
- Baschat AA.** Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med.* 2010, 38(3), 239-246.
- Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner LCP, Weiner P, Harman CR.** Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2000, 16, 407-413.

- Batchelor GR.** The laboratory rabbit. In: Poole T (ed), *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*. 7 th ed. Blackwell Publishing, Oxford, 1999, 395-408.
- Bautista A, Rödel HG, Monclus R, Juarez-Romero M, Cruz-Sanchez E, Martinez-Gomez M, Hudson R.** Intrauterine position as a predictor of postnatal growth and survival in the rabbit. *Physiology & Behavior* 2015, 138, 101-106.
- Beaudoin S, Barbet P, Bargy F.** Developmental stages in the rabbit embryo: guidelines to choose an appropriate experimental model. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2003, 18, 422-427.
- Beccaglia M, Anastasi P, Grimaldi E, Rota A, Faustini M, Luvoni GC.** Accuracy of the prediction of parturition date through ultrasonographic measurement of fetal parameters in the queen. *Veterinary Research Communication* 2008, 32(1), 99-101.
- Bekyürek T.** Laboratuvar hayvanlarında üreme ve sorunları. In: Alaçam E (ed), *Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite*. 7 th ed. Medisan, Ankara, 2010, 355-381.
- Bell DJ.** The European wild rabbit. In: Poole T (ed), *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory Animals*. 7 th ed. Blackwell Publishing, Oxford, 1999, 389-394.
- Bell DJ, Webb NJ.** Effects of climate on reproduction in the European wild rabbit *Oryctolagus cuniculus*. *Journal of Zoology* 1991, 224, 639-648.
- Bennett B.** Store's Guide to Raising Rabbits (3 rd ed), Storey Communications Inc, USA, 2001, 288.
- Bertmann J, Diaz L, Weber F, Stolla R, Bollwein H.** Changes in uterine blood flow and endometrial echostructure during the early pregnancy of cows. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 2004, 91, 11.
- Bertram CE, Hanson MA.** Prenatal programming of postnatal endocrine responses by glucocorticoids. *Reproduction* 2002, 124, 459-467.
- Bingham CM, Wilson PR, Daivies AS.** Real-time ultrasonography for pregnancy diagnosis and estimation of fetal age in farmed red deer. *Veterinary Record* 1985, 126, 102-106.
- Blanco PG, Arias D, Rube A, Barrena JP, Corrada Y, Gobello C.** An experimental model to study resistance index and systolic/diastolic ratio of uterine arteries in adverse canine pregnancy outcome. *Reproduction in Domestic Animals* 2009, 44, 164-166.
- Blanco PG, Arias DO, Gobello C.** Doppler ultrasound in canine pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2008, 27, 1745-1750.
- Blanco PG, Rodriguez R, Olguín S, Rube A, Tortora M, Gobello C.** Doppler ultrasonographic assessment of maternal and fetal arteries during normal feline gestation. *Animal Reproduction Science* 2014, 146, 63-69.

- Blanco PG, Rodriguez R, Rube A, Arias DO, Tortora M, Díaz JD, Gobello C.** Doppler ultrasonographic assessment of maternal and fetal blood flow in abnormal canine pregnancy. *Animal Reproduction Science* 2011, 126, 130-135.
- Blanco PG, Tortora M, Rodriguez R, Arias D, Gobello C.** Ultrasonographic assessment of maternal cardiac function and peripheral circulation during normal gestation in dogs. *The Veterinary Journal* 2011, 190, 154-159.
- Blanco PG, Vercellini R, Rube A, Rodriguez R, Arias DO, Gobello C.** Evaluation of feline uterine and umbilical arteries blood flow in a pharmacologically induced abnormal gestation model. *Theriogenology* 2016, 86, 2323-2327.
- Bollwein H, Baumgartner U, Stolla R.** Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow in cows during pregnancy. *Theriogenology* 2002, 57, 2053-2061.
- Bollwein H, Mailerl J, Mayer R, Stolla R.** Transrectal color Doppler sonography of the a. uterina in cyclic mares. *Theriogenology* 1998, 49, 1483-1488.
- Bollwein H, Mayer R, Stolla R.** Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow during early pregnancy in mares. *Theriogenology* 2003, 60, 597-605.
- Bollwein H, Meyer HH, Maierl J, Weber F, Baumgartner U, Stolla R.** Transrectal Doppler sonography of uterine blood flow. *Theriogenology* 2000, 53, 1541-1552.
- Bollwein H, Weber F, Woschee I, Stolla R.** Transrectal Doppler sonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares. *Theriogenology* 2004, 61, 499-509.
- Bonafos LD, Kot K, Ginther OJ.** Physical characteristics of the uterus during the bovine estrous cycle and early pregnancy. *Theriogenology* 1995, 43, 713-721.
- Bosze Z, Houdebine LM.** Application of rabbits in biomedical research: a review. *World Rabbit Science* 2006, 14, 1-14.
- Brito AB, Miranda SA, Ruas MR, Santos RR, Domingues SFS.** Assessment of feline fetal viability by conceptus echobiometry and triplex Doppler ultrasonography of uterine and umbilical arteries. *Animal Reproduction Science* 2010, 122, 276-281.
- Brown SD, Zurakowski D, Rodriguez DP, Dunning PS, Hurley RJ, Taylor GA.** Ultrasound diagnosis of mouse pregnancy and gestational staging. *Comparative Medicine* 2006, 56, 262-271.
- Brown TG.** Direct contact ultrasonic scanning technique for the visualisation of abdominal masses. In: Smyth CH (Ed), International Conference on Electronics. Illiffe and Sons, London, 1960, 358-366.

**Brüssow K, Kurth J, Vernunft A, Becker F, Tuchscherer A, Kanitz W.** Laparoscopy guided Doppler ultrasound measurement of fetal blood flow indices during early to mid-gestation in pigs. *Journal of Reproduction and Development* 2012, 58(2), 243-247.

**Burns PN.** The physical principles of Doppler and spectral analysis. *Journal of Clinical Ultrasound* 1987, 15, 567-590.

**Carr DJ, Aitken RP, Milne JS, David AL, Wallace JM.** Ultrasonographic assessment of growth and estimation of birthweight in late gestation fetal sheep. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2011, 37(10), 1588-1595.

**Carr DJ, Aitken RP, Milne JS, David AL, Wallace JM.** Fetoplacental biometry and umbilical artery Doppler velocimetry in the overnourished adolescent model of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012, 207, 141, 6-15.

**Carter AM.** Animal model of human placentation: a review. *Placenta* 2007, 28, 41-47.

**Casper R, Haas J, Hsieh T, Bassil R, Mehta C.** Recent advances in in vitro fertilization. *F1000Research* 2017, 6, 1-9.

**Cengiz M, Kanca H, Salar S, Bastan A, Kucukaslan I, Alkan H, Karakas K, Hayirli A.** Endometrial echotexture parameters in Turkish Saanen Goats (Akkeci) during oestrus and early pregnancy. *Animal Reproduction Science* 2014, 146, 27-33.

**Chavatte-Palmer P, Laigre P, Simonoff E, et al.** In utero characterisation of fetal growth by ultrasound scanning in the rabbit. *Theriogenology* 2008, 69, 859-869.

**Chesne P, Adenot PG, Viglietta C, Baratte M, Boulanger L, Renard JP.** Cloned rabbits produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature Biotechnology* 2002, 20, 366-369.

**Chudleigh T, Thilaganathan B.** *Obstetric Ultrasound* (3 rd ed), Churchill Livingstone, London, 2004, 223-235.

**Clark M, Crews D, Galef B.** Sex-steroid levels of pregnant and fetal Mongolian gerbils. *Physiology & Behavior* 1991, 49, 239-243.

**Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS.** Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2008, 178, 701-711.

**Collins SL, Stevenson GN, Noble JA, Impey L.** Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Searching for an early pregnancy 3-D morphometric ultrasound marker to predict fetal growth restriction. *Placenta* 2013, 34, 85-89.

- Concannon PW, Tsutsui T, Shille V.** Embryo development hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility* 2001, 57, 169-179.
- Crino JP, Ehsanipoor RM.** First-trimester ultrasound: guidelines. In: Abramowicz JS (ed), *First-Trimester Ultrasound*. 1 st ed. Springer International Publishing, Switzerland, 2016, 91-98.
- Curran S, Ginther OJ.** M-mode ultrasonic assessment of equine fetal heart rate. *Theriogenology* 1995, 44, 609-617.
- Curry TS, Dowdey JE, Murry RC.** Ultrasound. In: Curry TS, Dowdey JE, Murray RC (eds), *Christensen's Physics of Diagnostic Radiology*. 4 th ed. Williams & Wilkins, Philadelphia, 1990, 323-371.
- Çağlıyan E.** Çoğul gebeliklerde yönetim. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics* 2015, 8(4), 49-52.
- Davies KL, Bartlewski PM, Pierson RA, Rawlings NC.** Computer assisted image analyses of corpora lutea in relation to peripheral concentrations of progesterone: a comparison between breeds of sheep with different ovulation rates. *Animal Reproduction Science* 2006, 96, 165-175.
- Degani S.** Fetal biometry: clinical, pathological, and technical considerations. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2001, 56(3), 159-167.
- Delorme S, Zuna I.** Quantitative Auswertverfahren in der B-Bild und FarbDoppler sonographie. *Ultraschall Klein Prax* 1995, 10, 50-61.
- Denton KM, Flower RL, Stevenson KM, Anderson WP.** Adult rabbit offspring of mothers with secondary hypertension have increased blood pressure. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2003, 41, 634-639.
- Deter R, Harrist R, Hadlock F, Carpenter R.** The use of ultrasound in the assessment of normal fetal growth - a Review. *Journal of Clinical Ultrasound* 1981, 9, 481-493.
- Di Salvo P, Bocci F, Polisca A.** Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in the bitch. *Research in Veterinary Science* 2006, 81, 382-388.
- Dickey RP.** Doppler ultrasound investigation of uterine and ovarian blood flow in infertility and early pregnancy. *Human Reproduction Update* 1997, 3, 467-503.
- Domingues SFS, Caldas-Bussiere MC, Martins ND, Carvalho RA.** Ultrasonographic imaging of the reproductive tract and surgical recovery of oocytes in *Cebus paella* (capuchin monkeys). *Theriogenology* 2007, 68, 1251-1259.

- Donald I, Brown TG.** Demonstration of tissue interfaces within the body by ultrasonic echosounding. *British Journal of Radiology* 1961, 34, 539-545.
- Donald I, Macvicar J, Brown TG.** Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958, 1, 1189.
- Drake A, Fraser D, Weary DM.** Parent-offspring resource allocation in domestic pigs. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 2008, 62, 309-319.
- Drummond H, Vazquez E, Sanchez-Colon S, Martinez-Gomez M, Hudson R.** Competition for milk in the domestic rabbit: survivors benefit from littermate deaths. *Ethology* 2000, 106, 511-526.
- Dubiel M, Breborowicz GH, Gudmundsson S.** Evaluation of fetal circulation redistribution in pregnancies with absent or reversed diastolic flow in the umbilical artery. *Early Human Development* 2003, 71, 149-156.
- Dziuk P.** Survival of peas, peaches and prenatal pigs. *Perspectives in Biology and Medicine* 1992, 35, 357-360.
- Edelman SK.** Understanding Ultrasound Physics (3rd ed), WB Saunders, Philadelphia, 2004, 118.
- Edler I, Hertz CH.** The use of ultrasonic reflectoscope for the continuous recording of movements of heart walls. *Clinical physiology and functional imaging* 2004, 25, 5-40.
- Egund N, Carter AM.** Uterine and placental circulation in the guinea pig: An angiographic study. *Journal of Reproduction and Fertility* 1974, 40, 401-410.
- Eixarch E, Hernandez-Andrade E, Crispi F, Illa M, Torre I, Figueras F, Gratacos E.** Impact on fetal mortality and cardiovascular Doppler of selective ligation of uteroplacental vessels compared with undernutrition in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *Placenta* 2011, 32, 304-309.
- Eller P, Hochegger K, Wehinger A, Tancevski I, Schgoer W, Ritsch A, Patsch JR.** Hepatic ENPP1 expression is induced in diabetic rabbits. *Mammalian Genome* 2006, 17, 886-891.
- Elmetwally MA, Tillmann SM.** Simultaneous umbilical blood flow during normal pregnancy in sheep and goat fetuses using non-invasive colour Doppler ultrasound. *Animal Reproduction Science* 2018, 15(2), 148-155.
- Enders AC, Carter AM.** What can comparative studies of placental structure tell us?-A review. *Placenta* 2004, 25, 3-9.



- England GCW, Edward AW, Porter DJ.** Studies on canine pregnancy using B-mode ultrasound: development of the conceptus and determination of gestational age. *Journal of Small Animal Practice* 1990, 31, 324-329.
- Erdoğan G.** Gebe Tavşanlarda Deneysel Ketozis Olgularında Fetal Umbilikal Arter Doppler Uygulamalarının Diagnostik Etkinliğinin İncelenmesi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2018, 15, 2, 103-109.
- Erdoğan G, Çetin H, Ceylan A, Serin İ, Beceriklisoy HB.** Comparison of foetal growth in singleton and twin pregnancies by B-mode and Doppler ultrasonography in Karya ewes. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 2016, 40, 616-621.
- Evans DH, Barrie WW, Asher MJ, Bentley S, Bell PRF.** The relationship between ultrasonic pulsatility index and proximal arterial stances in a canine model. *Circulation Research* 1980, 46, 470-475.
- Everett TR, Lees CC.** Beyond the placental bed: placental and systemic determinants of the uterine artery Doppler waveform. *Placenta* 2012, 33, 893-901.
- Feliciano MA, Nepomuceno AC, Crivalero RM, Oliveira ME, Coutinho LN, Vicente WR.** Foetal echoencephalography and Doppler ultrasonography of the middle cerebral artery in canine foetuses. *Journal of Small Animal Practice* 2013, 54, 149-152.
- Fischer B, Chavatte-Palmer P, Viebahn C, Navarrete Santos A, Duranthon V.** Rabbit as a reproductive model for human health. *Reproduction* 2012, 144, 1-10.
- Flake AW, Villa RL, Adzick NS, Harrison MR.** Transamniotic fetal feeding. II. A model of intrauterine growth retardation using the relationship of “natural runting” to uterine position. *Journal of Pediatric Surgery* 1987, 22, 816-819.
- Frank HG, Kaufmann P.** Nonvillous parts and trophoblast invasion. In: Benirschke K, Kaufmann P (eds), *Pathology of the Human Placenta*. Springer-Verlag, New York, 2000, 171-272.
- Frank PH, Russell LD, Ronald BH.** Fetal biparietal diameter: A critical re-evaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine* 1982, 1, 97-104.
- Freitas LA, Mota GL, Silva HVR, Carvalho CF, Silva LDM.** Can maternal-fetal hemodynamics influence prenatal development in dogs? *Animal Reproduction Science* 2016, 172, 83-93.
- Gabor G, Sasser RG, Kastelic JP, Mezes M, Falkay G, Bozo S, Csik JV, Barany I, Hidas A, Szasz JF, Boros G.** Computer analysis of video and ultrasonographic images for evaluation of bull testes. *Theriogenology* 1998, 50, 223-228.

- Gelişen O, Yıldırım B.** Çoğul gebelikler. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics* 2008, 1(2), 31-38.
- Ghi T, Prefumo F, Fichera A. et al.** Development of customized fetal growth charts in twins. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2017, 216, 1-17.
- Ghidini A.** Idiopathic fetal growth restriction: a pathophysiologic approach. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1996, 51, 376-382.
- Ghidini A, Locatelli A.** Monitoring of fetal well-being: role of uterine artery Doppler. *Seminars in Perinatology* 2008, 32, 258-262.
- Giannico AT, Garcia DA, Gil EM, Froes TR.** The use of Doppler evaluation of the canine umbilical artery in prediction of delivery time and fetal distress. *Animal Reproduction Science* 2015, 154, 105-112.
- Gosling RG, King DH.** Ultrasound angiology. In: Marcus AW, Adamson L (eds), *Arteries and Veins*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1975, 61-98.
- Griffin PC, Bienen L, Gillin CM, Mills SL.** Estimating pregnancy rates and litter size in snowshoe hares using ultrasound. *Wildlife Society Bulletin* 2003, 31, 1066-1072.
- Griffin PG, Ginther OJ.** Dynamics of uterine diameter and endometrial morphology during the estrous cycle and early pregnancy in mares. *Animal Reproduction Science* 1991, 25, 133-142.
- Griffin PG, Ginther OJ.** Research application of ultrasonic imaging in reproductive biology. *Journal of Animal Science* 1992, 70, 953-972.
- Gudmundsson S, Marsal K.** Blood velocity waveforms in the fetal aorta and umbilical artery as predictors of fetal outcome. *American Journal of Perinatology* 1991, 8, 1-6.
- Gutierrez HE, Zamora FMM.** Ultrasonography study of rabbits pregnancy. In: Proceedings of the 8th World Rabbit Congress. Puebla, Mexico WRC 2004, 276-280.
- Gündüz MC, Turna O, Ucmak M, et al.** Prediction of gestational week in Kivircik ewes using fetal ultrasound measurements. *Agricultural Journal* 2010, 5, 110-115.
- Haberkorn U, Layer G, Zuna I, Gebraemlack T, Kaick G.** Der Einfluss unterschiedlicher Fettvorlaufstrecken auf das Ultraschall-B-Bild. *Ultraschall Klein Prax* 1991, 6, 21-25.
- Hack K, Glanc P.** Normal first trimester of pregnancy. In: Abramowicz JS (ed), *First-Trimester Ultrasound*. 1 st ed. Springer International Publishing, Switzerland, 2016, 99-130.
- Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman- Esseboom C, Visser GHA.** Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008, 115, 58-67.

- Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB et al.** Fetal biparietal diameter: Rational choice of plane of section for sonographic measurement. *American Journal of Roentgenology* 1982, 138, 871-874.
- Haibel GK.** Real-time ultrasonic fetal head measurement and gestational age in dairy goats. *Theriogenology* 1988, 30, 1053-1057.
- Halliday HL.** Neonatal management and long-term sequelae. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2009, 23, 871-880.
- Hedrick WR, Hykes DL, Starchman DE.** *Ultrasound Physics and Instrumentation* (4 th ed), Mosby Yearbook, Chicago, 2004.
- Hendriks WK, Colenbrander B, van der Weijden GC, Stout TA.** Maternal age and parity influence ultrasonographic measurements of fetal growth in Dutch Warmblood mares. *Animal Reproduction Science* 2009, 115, 110-123.
- Herzog K, Bollwein H.** Application of Doppler ultrasonography in cattle reproduction. *Reproduction in Domestic Animals* 2007, 42, 51-58.
- Herzog K, Kiossis E, Bollwein H.** Examination of cyclic changes in bovine luteal echotexture using computer-assisted statistical pattern recognition techniques. *Animal Reproduction Science* 2008, 106, 289-297.
- Hodges R, Endo M, La Gerche A, et al.** Fetal echocardiography and pulsed-wave Doppler ultrasound in a rabbit model of intrauterine growth restriction. *Journal of Visualized Experiments* 2013, 29, 1-8.
- Holst D, Hutzelmeyer H, Kaetzke P, Khaschei M, Rödel HG, Schrutka H.** Social rank, fecundity and lifetime reproductive success in wild European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Behavioral Ecology and Sociobiology* 2002, 51, 245-254.
- Huizinga CT, Engelbregt MJ, Rekers-Mombarg LT, et al.** Ligation of the uterine artery and early postnatal food restriction—animal models for growth retardation. *Hormone Research* 2004, 62, 233-240.
- Ichizuka K, Ando S, Ichihara M et al.** Application of high-intensity focused ultrasound for umbilical artery occlusion in a rabbit model. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2007, 30, 47-51.
- Inaba T, Mori J, Torii R.** Use of echography in rabbits for pregnancy diagnosis. *Journal of The Japanese Society of Veterinary Science* 1986, 48(5), 1003-1006.
- Irion GL, Clark KE.** Relationship between the ovine fetal umbilical artery blood flow waveform and umbilical vascular resistance. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1990, 163, 222-229.

- Jackson PGG.** Handbook of Veterinary Obstetrics (2nd ed), Elsevier Limited, China, 2004, 1-2.
- Johnson ML, Dunne MD, Mack LA et al.** Evaluation of fetal intracranial anatomy by static and real-time ultrasound. *Journal of Clinical Ultrasound* 1980, 8, 311-318.
- Kahn W.** Sonographic fetometry in the bovine. *Theriogenology* 1989, 31, 1105-1121.
- Karen AM, Fattouh EM, Abu-Zeid SS.** Estimation of gestational age in Egyptian native goats by ultrasonographic fetometry. *Animal Reproduction Science* 2009, 114, 167-174.
- Kauffold J, Bussche BV, Failing K, Wehrend A, Wendt M.** Use of B mode ultrasound and grey-scale analysis to study uterine echogenicity in the pig. *Journal of Reproduction and Development* 2010, 56, 444-448.
- Kaulfuss KH, Uhilich K, Gille U.** Ultrasonic examination of the placentome developmental in sheep. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1998, 105, 162-167.
- Kersten AM, Meijsser FM, Metz JH.** Effects of early handling on later open-field behaviour in rabbits. *Applied Animal Behaviour Sciences* 1989, 24, 157-167.
- Kevorkova O, Ethier-Chiasson M, Lafond J.** Differential expression of glucose transporters in rabbit placenta: effect of hypercholesterolemia in dams. *Biology of Reproduction* 2007, 76, 487-495.
- Khalif KA.** Study of the Placental Location in the Third Trimester Using Ultrasound, PhD thesis, National Ribat University College of Graduate Studies and Scientific Research, Sudan, 2018, 48.
- King AM.** Development, advances and applications of diagnostic ultrasound in animals. *The Veterinary Journal* 2006, 171, 408-420.
- King DL.** Placental Migration Demonstrated by Ultrasonography. *Radiology* 1973, 109(1), 167-170.
- Knight JW, Bazer FW, Thatcher WW, Franke DE, Wallace HD.** Conceptus development in intact and unilaterally hysterectomized-ovariectomized gilts: Interrelations among hormonal status, placental development, fetal fluids and fetal growth. *Journal of Animal Science* 1977, 44, 620-637.
- Köster K, Poulsen Nautrup C, Gunzel-Apel AR.** A Doppler ultrasonographic study of cyclic changes of ovarian perfusion in the Beagle bitch. *Reproduction* 2001, 122, 453-461.
- Kuenzel W.** Die Blutflußgeschwindigkeit und der Blutfluß in den Gefäßen der Nabelschnur und in der Aorta des Feten während der Schwangerschaft. *Gynaekologe* 1992, 5, 292-296.

- Landy HJ, Weiner S, Corson SI.** The 'vanishing twin': ultrasonographic assessment of fetal disappearance in the first trimester. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1991, 155, 14-19.
- Lee Y, Lee O, Cho J, Shin H, Choi Y, Shim Y, Choi Y, Shim Y, Choi W, Shin H, Lee D, Lee G, Shin S.** Ultrasonic measurement of fetal parameters for estimation of gestational age in Korean black goats. *The Journal of Veterinary Medical Science* 2005, 67, 497-502.
- Lees C, Deane C, Albaiges G.** Doppler ultrasound-basics. In: Less C, Deane C, Albaiges G (eds), *Making Sense of Obstetric Doppler Ultrasound*. London, Arnold, 2003, 1-17.
- Lidfors L, Edström T.** The laboratory rabbit. In: Hubrecht R, Kirkwood J (eds), *The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*. 8 th ed. Blackwell Publishing, Oxford, 2010, 399-417.
- Liu X, Dai Q, Hart EJ, Barrett DMW, Rawlings NC, Pierson RA, Bartlewski PM.** Ultrasonographic characteristics of ovulatory follicles and associated endocrine changes in cyclic ewes treated with medroxyprogesterone acetate (MAP)-releasing intravaginal sponges and equine chorionic gonadotropin (eCG). *Reproduction in Domestic Animals* 2007, 42, 393-401.
- Lopez-Tello J, Barbero A, González-Bulnes A, Astiz S, Rodríguez M, Formoso-Rafferty N et al.** Characterization of early changes in fetoplacental hemodynamics in a diet-induced rabbit model of IUGR. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2015, 13, 1-8.
- Loughna P, Chitty L, Evans T, Chudleigh T.** Fetal size and dating: Charts recommended for clinical obstetric practice. *Ultrasound* 2009, 17(3), 161-167.
- Luvoni GC, Grioni A.** Determination of gestational age in medium and small size bitches using ultrasonographic fetal measurements. *Journal of Small Animal Practice* 2000, 41, 292-294.
- Mandrizzato G, Antsaklis A, Botet F, et al.** Intrauterine restriction (IUGR). *Journal of Perinatal Medicine* 2008, 36, 277-281.
- Maulik D, Yarlagadda P, Downing G.** Doppler velocimetry in obstetrics. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1990, 17, 163-186.
- Maulik D.** Basic principles of Doppler ultrasound as applied in obstetrics. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1989, 32, 628-644.
- Mcardle AM, Denton KM, Maduwegedera D, Moritz K, Flower RL, Roberts CT.** Ontogeny of placental structural development and expression of the renin-angiotensin system and 11beta-HSD2 genes in the rabbit. *Placenta* 2009, 30, 590-598.

- McKeown T, MacMahon B.** The influence of litter size and litter order on length of gestation and early postnatal growth in the guinea-pig. *Journal of Endocrinology* 1956, 13, 195-200.
- McMillen IC, Robinson JS.** Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiological Reviews* 2005, 85(2), 571-633.
- Mehta V, Abi Nader K, Waddington S, David AL.** Organ targeted prenatal gene therapy: how far are we? *Prenatal Diagnosis* 2011, 31, 720-734.
- Miranda SA, Domingues SF.** Conceptus ecobiometry and triplex Doppler ultrasonography of uterine and umbilical arteries for assessment of fetal viability in dogs. *Theriogenology* 2010, 74, 608-617.
- Moise KJ, Saade G, Knudsen L, Valdeztorres A, Belfort MA et al.** Ultrasound-guided cardiac blood-sampling of the rabbit fetus. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1994, 9, 331-336.
- Montoudis A, Simoneau L, Brissette L, Forest J-C, Savard R, Lafond J.** Influence of a maternal cholesterol-enriched diet on [1-14C]-linoleic acid and L-[4,5-3H]-leucine entry in plasma of rabbit offspring. *Life Sciences* 2004, 74, 1751-1762.
- Moreno C, Chavez JCS, Bickhardt K.** Fetal heart rate and real-time ultrasonic fetometry for determination of fetal age in sheep. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 1996, 103, 478-480.
- Moreno JC, Chavez CS, Bickhardt K.** Fetal heart rate and real-time ultrasonic fetometry for determination of fetal age in sheep. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 1996, 103, 478-480.
- Mu J, Adamson SL.** Developmental changes in hemodynamics of uterine artery, utero- and umbilicoplacental, and vitelline circulations in Mouse throughout gestation. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2006, 291, 421-428.
- Mu J, Slevin JC, Qu D, McCormick S, Adamson SL.** In vivo quantification of embryonic and placental growth during gestation in mice using micro-ultrasound. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008, 6, 34.
- Mulic-Lutvica A, Eurenus K, Axelsson O.** Longitudinal study of Doppler flow resistance indices of the uterine arteries after normal vaginal delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007, 86, 1207-1214.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL.** Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocrine Reviews* 2006, 27, 141-169.
- Myers K, Parer I, Wood D, et al.** The rabbit in Australia. In: Thompson HV, King CM (eds), *The European Rabbit: The History and Biology of a Successful Coloniser*. Oxford University Press, Oxford, 1994, 108-157.

- Nautrup CP.** Doppler ultrasonography of canine maternal and fetal arteries during normal gestation. *Journal of Reproduction and Fertility* 1998, 112, 301-314.
- Nelson TR, Pretorius DH.** The Doppler signal: where does it mean? *American Journal of Roentgenology* 1988, 151, 439-447.
- Newnham JP, Kelly RW, Roberts RV, et al.** Fetal and maternal Doppler flow velocity waveforms in normal sheep pregnancy. *Placenta* 1987, 8, 467-476.
- Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K.** Placental and Fetal Doppler. CRC Press, Taylor & Francis Group, New York, 2004, 35–66.
- Norman C, Smith A, Smith PM.** Obstetrics and Gynaecological Ultrasound Made Easy (2nd ed). Edinburgh, Elsevier Limited, Philadelphia, 2006, 122.
- Owen P, Ogston S.** Standards for the quantification of serial changes in Doppler resistance indices umbilical arteries. *Early Human Development* 1997, 49, 39-47.
- Özkaya U, Özkan S, Özeren S, Çorakçı A.** Doppler examination of uteroplacental circulation in early pregnancy: Can it predict adverse outcome? *Journal of Clinical Ultrasound* 2007, 35, 382-386.
- Pala HG, Ülkümen BA, Uyar Y, et al.** Three-dimensional placental volume and mean grey value: normal ranges in a Turkish population and correlation with maternal serum biochemistry and Doppler parameters. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2015, 35(3), 259-262.
- Panarace M, Garnil C, Cane L, Rodriguez E, Medina M.** EchoDoppler ultrasonographic assessment of resistance and velocity of blood flow in the ductus venosus throughout gestation in fetal lambs. *Theriogenology* 2008, 70, 648-654.
- Panarace M, Garnil C, Marfil M, Jauregui G, Lagioia J, Luther E, Medina M.** Transrectal Doppler sonography for evaluation of uterine blood flow throughout pregnancy in 13 cows. *Theriogenology* 2006, 66, 2113-2119.
- Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH.** The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2004, 18, 383-396.
- Paula CFS, Ruano R, Campos JADB, Zugaib M.** Quantitative analysis of placental vasculature by three-dimensional power Doppler ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks of gestation. *Placenta* 2009, 30, 142-148.
- Pere MC, Etienne M.** Uterine blood flow in sows: Effects of pregnancy stage and litter size. *Reproduction Nutrition Development* 2000, 40, 369-382.

- Pereira BS, Pinto JN, Freire LMP, Campello CC, Domingues SFS, Silva LDM.** Study of the development of uteroplacental and fetal feline circulation by triplex Doppler. *Theriogenology* 2012, 77, 989-997.
- Pierson RA, Adams GP.** Computer-assisted image analysis, diagnostic ultrasonography and ovulation induction: strange bedfellows. *Theriogenology* 1995, 43, 105-112.
- Polisca A, Scotti L, Orlandi R, Brecchia G, Boiti C.** Doppler evaluation of maternal and fetal vessels during normal gestation in rabbits. *Theriogenology* 2010, 73, 358-366.
- Pozor MA, Sheppard B, Hinrichs K, Kelleman AA, Macpherson ML, Runcan E, Choi YH, Diaw M, Mathews PM.** Placental abnormalities in equine pregnancies generated by SCNT from one donor horse. *Theriogenology* 2016, 86(6), 1573-1582.
- Puschel B, Daniel N, Bitzer E, et al.** The rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): a model for mammalian reproduction and early embryology. *Cold Spring Harbor Protocols* 2010, 1, 1-5.
- Raeth U, Schlaps D, Limberg B, Zuna I, Lorenz A, Kaick G, Lorenz WJ, Kommerell B.** Diagnostic accuracy of computerized B-scan texture analysis and conventional ultrasonography in diffuse parenchymal and malignant liver disease. *Journal of Clinical Ultrasound* 1985, 13, 87-99.
- Reddy UM, Filly RA, Copel JA.** Prenatal imaging: ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstetrics & Gynecology* 2008, 112, 145-157.
- Reichle JK, Haibel GK.** Ultrasonic biparietal diameter of second trimester pygmy goat fetuses. *Theriogenology* 1991, 35, 689-694.
- Reynolds LP, Caton JS, Redmer DA.** Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *The Journal of Physiology* 2006, 572, 51-58.
- Reynolds LP, Ferrell CL.** Transplacental clearance and blood flows of bovine gravid uterus at several stages of gestation. *American Journal of Physiology* 1987, 253, 735-739.
- Rivaz M, Meyer NL, Uhlmann RA, Mari G.** Fetal izlem: Gebeliğin Doppler ile değerlendirilmesi ve biyofizik, In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D (eds), Tanısal Ultrasonografi (4. Baskı), Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, 1472-1498.
- Rohde Parfet KA, Lamberson WR, Rieke AR, Cantley TC, Ganjam VK, Saal FS, Day BN.** Intrauterine position effects in male and female swine: Subsequent survivability growth rate, morphology and semen characteristics. *Journal of Reproduction & Infertility* 1990, 68, 179-185.
- Rosahn, PD, Greene SN.** The influence of intrauterine factors on the fetal weight of rabbits. *Journal of Experimental Medicine* 1936, 63(6), 901-921.



- Rosati P, Guariglia L.** Transvaginal fetal biometry in early pregnancy. *Early Human Development* 1997, 49, 91-96.
- Rödel HG, Prager G, Stefanski V, von Holst D, Hudson R.** Separating maternal and litter-size effects on early postnatal growth in two species of altricial small mammals. *Physiology & Behavior* 2008, 93, 826-834.
- Russo FM, Toelen J, Eastwood MP, Jimenez J, Miyague AH, Vande Velde G, Dekoninck P, Himmelreich U, Vergani P, Allegaert K, Deprest J.** Transplacental sildenafil rescues lung abnormalities in the rabbit model of diaphragmatic hernia. *Thorax* 2016, 71, 517-525.
- Saal FS, Dhar MG.** Blood flow in the uterine loop artery and loop vein is bidirectional in the mouse: Implications for transport of steroids between fetuses. *Physiology & Behavior* 1992, 52, 163-171.
- Saal FS, Quadagno DM, Even MD, Keisler LW, Keisler DH, Khan S.** Paradoxical effects of maternal stress on fetal steroids and postnatal reproductive traits in female mice from different intrauterine positions. *Biology of Reproduction* 1990, 43, 751-761.
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W.** Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011, 37, 116-126.
- Santos J, Fonseca E, Melis J, Miglino MA.** Morphometric analysis of fetal development of *Cavia porcellus* (Linnaeus, 1758) by ultrasonography-Pilot study. *Theriogenology* 2014, 81, 896-900.
- Schroder HJ.** Models of fetal growth restriction. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003, 110, 29-39.
- Schumann K, Guenther A, Göritz F, Jewgenow K.** Characterization of fetal growth by repeated ultrasound measurements in the wild guinea pig (*Cavia aperea*). *Theriogenology* 2014, 82, 490-494.
- Schwarze A, Nelles I, Krapp M, et al.** Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low risk pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2005, 271, 46-52.
- Scotti L, Di Salvo P, Bocci F, Pieremati C, Polisca A.** Doppler evaluation of maternal and foetal vessels during normal gestation in queen. *Theriogenology* 2008, 69, 1111-1119.

- Scully S, Evans ACO, Carter F, Duffy P, Lonergan P, Crowe MA.** Ultrasound monitoring of blood flow and echotexture of the corpus luteum and uterus during early pregnancy of beef heifers. *Theriogenology* 2015, 83(3), 449-458.
- Seadati N, Najafian M, Cheraghi M, Mohammadi B.** Placental location at second trimester and pregnancy outcomes. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation* 2013, 2(2), 32-34.
- Seckl JR, Holmes MC.** Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2007, 3, 479-488.
- Serin G, Gökdal Ö, Tarımcılar T, Atay O.** Umbilical artery Doppler sonography in Saanen goat fetuses during singleton and multiple pregnancies. *Theriogenology* 2010, 74, 1082-1087.
- Seyam YS, Al-Mahmeid MS, Al-Tamimi HK.** Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002, 77, 131-137.
- Shipp TD.** Plasentanın sonografik değerlendirilmesi, In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D (eds), Tanısal Ultrasonografi (4. Baskı), Güneş Tıp Kitabevleri, 2013, 1499-1526.
- Shipp TD, Bromley B, Benacerraf BR.** Sonographically detected abnormalities of the umbilical kord. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1995, 48, 179-185.
- Silva MRC, Sterman FA, Almeida AH.** Mensuração ultra-sonográfica das dimensões do crânio fetal em gestações normais em cadelas da raça boxer e sua relação com a idade gestacional. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* 2007, 44, 25-29.
- Singh G, Chandolia RK, Dutt R, Dalal J, Saini A, Malik RK.** Two dimensional trans-rectal ultrasonographic studies in early pregnant murrah buffaloes. *Indian Journal of Animal Sciences* 2018, 88(1), 59-64.
- Singh J, Adams GP, Pierson RA.** Promise of new imaging technologies for assessing ovarian function. *Animal Reproduction Science* 2003, 78, 371-399.
- Singh J, Pierson RA, Adams GP.** Ultrasound image attributes of the bovine corpus luteum: structural and functional correlates. *Journal of Reproduction and Fertility* 1997, 109, 35-44.
- Siqueira LGB, Torres CAA, Amorim LS, Souza ED, Camargo LSA, Fernandes CAC, Viana JHM.** Interrelationships among morphology, echotexture, and function of the bovine corpus luteum during the estrous cycle. *Animal Reproduction Science* 2009, 115(1-4), 18-28.

- Soroori S, Dehghan MM, Molazem M.** Ultrasonographic assessment of gestational age in rabbit. 15th Congress of the Federation of Asian Veterinary Associations, 367-368, 27-30 October 2008, Bangkok, Thailand.
- Stuckhardt JL, Brunden MN, Harris SB.** Influence of intrauterine position on fetal weight in Dutch belted rabbits. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1981, 8, 777-786.
- Symonds ME, Clarke L.** Nutrition-environment interactions in pregnancy. *Nutrition Research Reviews* 1996, 9, 135-148.
- Szatmari V, Sotonyi P, Vörös K.** Normal duplex Doppler waveforms of major abdominal blood vessels in dogs: a review. *Veterinary Radiology&Ultrasound* 2001, 42(2), 93-107.
- Tainturier D, Fieni F, Escouflaire P.** Diagnostic de gestation chez la lapine par echotomographie. *Revue Veterinary Medicine* 1986, 137(3), 163-167.
- Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J.** Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. *Obstetrics & Gynecology* 1992, 80, 277-282.
- Thompson RS, Trudinger BJ.** Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound in Medicine & Biology* 1990, 16(5), 449-458.
- Tom JW, Pierson RA, Adams GP.** Quantitative echotexture analysis of bovine corpora lutea. *Theriogenology* 1998, 49, 1345-1352.
- Troisi A, Cardinali L, Orlandi R, Menchetti L, Robiteau G, Polisca A.** Doppler evaluation of umbilical artery during normal gestation in sheep. *Reproduction in Domestic Animals* 2018, 1-16.
- Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM.** Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1985, 92, 39-45.
- Turna B, Erdoğan G.** Assessment of Fetal Growth by B-mode and Doppler Ultrasonography in Rabbit during Pregnancy. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016, 30(2), 89-93.
- Turna B.** Tavşanlarda Gebelik Boyunca B-Mod Ve Doppler ultrasonografi yardımıyla Fötal Gelişimin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2014, 68.
- Turner AJ, Trudinger BJ.** Ultrasound measurement of biparietal diameter and umbilical artery blood flow in the normal fetal guinea pig. *American Association for Laboratory Animal Science* 2000, 50(4), 379-384.

**Umamageswari J, Sridevi P, Joseph C.** Doppler indices of umbilical artery, utero-placental artery and fetal aorta during normal gestation in bitches. *Indian Journal of Animal Reproduction* 2018, 39(1), 41-43.

**Ural Ş.** Gebe Tavşanlarda Deneysel Ketozis Olgularında Fetal Umbilikal Arter Doppler Uygulamalarının Diagnostik Etkinliğinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın, 2014, 78.

**Ülkümen BA, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Baytur YB.** The alteration in placental volume and placental mean grey value in growth-restricted pregnancies assessed by 3D ultrasound. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014, 1-4.

**Vassena R, Adams GP, Mapletoft RJ, Pierson RA, Singh J.** Ultrasound image characteristics of ovarian follicles in relation to oocyte competence and follicular status in cattle. *Animal Reproduction Science* 2003, 76, 25-41.

**Vecchio D, Di Palo R, Zicarelli L, Grassi C, Cammarano A, Occhio MJ, Campanile G.** Embryonic mortality in buffalo naturally mated. *Italian Journal of Animal Science* 2007, 6(2), 677-679.

WEB\_1. (2010-2017). Rabbits Online. <https://www.rabbitsonline.net> (15.06.2018).

WEB\_2. (2018). Continuing Medical Education. <http://www.nysora.com> (16.06.2018).

WEB\_3. (2011). Animal Ultrasound Clinic. <http://animalultrasoundclinic.blogspot.com> (16.06.2018).

WEB\_4. (2010). Access Anesthesiology. <http://accessanesthesiology.mhmedical.com> (16.06.2018).

**Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal K, Kreiner S.** A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta analysis in evidence-based obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2001, 17, 466-476.

**White IR, Russel AJF, Wright IA, Whyte TK.** Real-time ultrasonic scanning in the diagnosis of pregnancy and the estimation of gestational age in cattle. *Veterinary Record* 1985, 117, 5-8.

**White R, Mckelvey WAC, Busby S, Sneddon A, Hamilton WJ.** Diagnosis of pregnancy and prediction of fetal age in red deer by real-time ultrasonic scanning. *Veterinary Record* 1989, 124, 395-397.

**Wise TH, Christenson RK.** Relationship of fetal position within the uterus to fetal weight, placental weight, testosterone, estrogens, and thymosin  $\beta$ 4 concentrations at 70 and 104 days of gestation in swine. *Journal of Animal Science* 1992, 70, 2787-2793.

- Wood SL, Onge RS, Connors G, Elliot PD.** Evaluation of the twin peak or lambda sign in determining chorionicity in multiple pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1996, 88, 6-9.
- Wright EM, Royston P.** Simplified estimation of age-specific reference intervals for skewed data. *Statistics in Medicine* 1997, 16, 2785-2803.
- Wu G, Bazer FW, Wallace JM, Spencer TM.** Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. *Turkish Journal of Veterinary and Animal* 2006, 84, 2316-2337.
- Yılmaz ÖT, Gündüz MC, Dal GE, Uçmak M, Uçmak ZG, Karaçam E, Kaşıkçı G, Kılıçarslan MR.** Evaluation of changes in Doppler ultrasonography indices and levels of maternal serum angiogenic factors throughout pregnancy in ewes. *Theriogenology* 2017, 89, 183-191.
- Ypsilanti P, Saratsis PH.** Early pregnancy diagnosis in the rabbit by real time ultrasonography. *World Rabbit Science* 1999, 7(2), 95-99.
- Zalud I, Shaha S.** Three-sonography of the placental and uterine spiral vasculature: influence of maternal age and parity. *Journal of Clinical Ultrasound* 2008, 36, 391-396.
- Zambelli D, Castagnetti C, Belluzzi S, Bassi S.** Correlation between the age of the conceptus and various ultrasonographic measurements during the first 30 days of pregnancy in domestic cats (*Felis catus*). *Theriogenology* 2002, 57, 1981-1987.
- Zambelli D, Castagnetti C, Belluzzi S, Paladini C.** Correlation between fetal age and ultrasonographic measurements during the second half of pregnancy in domestic cats (*Felis catus*). *Theriogenology* 2004, 62, 1430-1437.
- Zambelli D, Prati F.** Ultrasonography for pregnancy diagnosis and evaluation in queens. *Theriogenology* 2006, 66, 135-144.
- Zia S.** Placental location and pregnancy outcome. *Journal Of The Turkish-German Gynecological Association* 2013, 14, 190-193.

# ÖZGEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : Akkuş, Tuğra  
**Uyruk** : T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** : Çankırı 07/06/1990  
**Telefon** : 0 543 226 42 68  
**E-mail** : tugraakkus08@hotmail.com  
**Yabancı Dil** : İngilizce

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi	14.06.2013

## İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2013-	Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi

## AKADEMİK YAYINLAR

### 1. MAKALELER

Erdoğan G, Uçar EH, Kibar B, Peker C, Akkuş T. A Rare Complication of the Postpartum Period in a Dog: Vaginal Evisceration. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2016, 22 (2), 315-318

Akkuş T, Yaygıngül R, Erdoğan G, Birincioğlu SS. Dişi bir köpekte reproduktif benign kitleler ve inguinal fitik olgusu. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2016, 5(1), 80-83.

Akkuş T, Erdoğan G. Kısıraklarda Yüksek Riskli Gebelikler ve Olgu Yönetimi. *Kocatepe Veterinary Journal* 2017, 10(2), 83-90.

Zonturlu AK, Akkus T, Kacar C, Korkmaz O, Kaya S, Demir MC, Emre B. Discrimination of early pregnancy and endometrial cyst by ultrasonographic assessment of uterine echotexture in mares. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 24 (4): 519-524, 2018. DOI: 10.9775/kvfd.2018.19476

Uçar EH, Peker C, Akkuş T, Çetin H, Musal B, Erdoğan G, Beceriklisoy HB, Tuna B. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine 1999-2016 Yılları Arasında Getirilen Vakaların Dağılımı . Çetin H, editör. Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniklerine Getirilen Vakaların Analizi. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*, 2018, 12-17.

## **2. PROJELER**

Erdoğan G, Kiliç N, Beceriklisoy HB, Uçar EH, Akkuş T, Peker C, Kibar B. Sağlıklı Gebe Tavşanlarda Ketamin-Medetomidine ve Propofol Anestezi Öncesi Uygulanan Sildenafil-Sitratın Föto-Maternal Dolaşım ve Kardiyopulmoner Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması. ADÜ-BAP VTF-15059, 27/04/2015-05/02/2018.

## **3. BİLDİRİLER**

### **A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler**

Erdoğan G, Uçar EH, Akkuş T, Peker C. The Assessment of the Early Stage Corpus Luteum Ultrasonography in Pregnant Goats. VII. Veteriner Jinekoloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017.

Erdoğan G, Akkuş T, Uçar EH, Peker C. An Unusual Outcome for Fetal Death in Bitch: a report of a case. II International Congress on Advances in Veterinary Sciences & Technics, 04-08 Ekim 2017.

Erdoğan G, Akkuş T, Peker C, Uçar EH. Ultrasonographic Findings of Intrascrotal Testicular Torsion at Early Stage: Rabbit Model. VII. Veteriner Jinekoloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017.

Peker C, Musal B, Uçar EH, Epikmen T, Akkuş T. Ovarian Papillary Cystadenocarcinoma and Pyometra Case in a Bitch. VII. Veteriner Jinekoloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017.

Akkuş T, Peker C, Akkoç A, Uçar EH. An Example of the Necessity of Preoperative Ultrasonography in Mammary Tumors: The Association of Tumor and Hernia. VII. Veteriner Jinekoloji Kongresi, 12-15 Ekim 2017.

Tuna B, Akkuş T, Peker C, Uçar EH, Akkoç A. Two Common Types of Vaginal Masses in Female Dogs. II International Congress on Advances in Veterinary Sciences & Technics, 04-08 Ekim 2017.

Erdoğan G, Akkuş T, Erdoğan H. Aydın Bölgesindeki Deve Doğumları ve Yenidoğan Değerlendirilmesi: Ön Bulgular. II Uluslararası Devecilik Kültürü ve Deve Güreşleri Sempozyumu. 18-20 Ocak 2018.

Akkuş T, Zonturlu AK, Korkmaz Ö, Emre B. Could the Aglepriston application cause mass formation in the mammary glands? 1<sup>st</sup> international gap Agriculture and Livestock Congress. 25-27 Nisan 2018.

Akkuş T, Zonturlu AK, Korkmaz Ö, Emre B. Dystocia due to ascites in an İvesi sheep. 1<sup>st</sup> international gap Agriculture and Livestock Congress. 25-27 Nisan 2018.

Akkuş T, Zonturlu AK. Dystocia due to schistosoma reflexum in an Aleppo goat. IV. International Congress on Veterinary and Animal Sciences. 12-15 Temmuz 2018.

Akkuş T, Zonturlu AK, Korkmaz Ö, Mundan D. Effect of Calving Seasons, Calving Interval and Lactation Sequence on the Milk Yield Traits in Cows. IV. International Congress on Veterinary and Animal Sciences. 12-15 Temmuz 2018.

Korkmaz Ö, Zonturlu AK, Emre B, Polat İM, Yağcı İP, Pekcan M, Akkuş T. Correlation of the anti-müllerian hormone with age, follicle development, ovulation and conception rate in purebred arabian mares. III International Congress on Advances in Veterinary Sciences & Technics, 05-09 Eylül 2018.

Erdoğan G, Kılıç N, Uçar EH, Kibar B, Peker C, Beceriklisoy HB, Akkuş T. The effects of preanesthetic Sildenafil citrate usage on feto-maternal circulation in pregnant rabbits. 22nd Annual ESDAR Conference 2018. 27-29 Eylül 2018.

Demir MC, Zonturlu AK, Korkmaz Ö, Emre B, Akkuş T, Kaya S, Kaçar C. Discrimination of early pregnancy and endometrial cyst by ultrasonographic assessment of uterine echotexture in mares. 22nd Annual ESDAR Conference 2018. 27-29 Eylül 2018.

## **B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler**



Erdoğan G, Akkuş T, Uçar EH, Peker C, Payan CR. Köpek fetal ölümlerinde nadir bir durum: Olgu sunumu. KHVHD Sürekli Eğitim Kongresi, 04-05 Kasım 2016.

Erdoğan G, Uçar EH, Kibar B, Peker C, Akkuş T. Köpekte Nadir Görülen Bir Postpartum Komplikasyonu: Vaginal Evisceration. VI. Veteriner Jinekoloji Kongresi, 15-18 Ekim 2015.

