T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

DUKTUS VENOZUS AKIM HIZLARI VE DOPPLER DALGA İNDEKSLERİ İÇİN LONGİTUDİNAL REFERANS ARALIKLARI

HAZIRLAYAN
DR. LALE USTA

TEZ YÖNETİCİSİ
Y. DOÇ. DR. RAGIP ATAKAN AL

UZMANLIK TEZİ
ERZURUM 2009

ONAY

“**Duktus venozus akım hızları ve dopler dalga indeksleri için longitudinal referans aralıkları** ” isimli çalışmamızın Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığının 24.04.2009 tarih ve 162 sayılı yazısı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 15.05.2009 tarih ve 4 nolu toplantı kararı ile Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’na yaptığımız başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 19.08.2009 tarih ve 1147 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ragıp Atakan Al'a en içten dileklerimle teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman desteklerini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Sedat Kadanalı'ya, bana emek veren hocalarım Sayın Doç. Dr. Yakup Kumtepe'ye, Sayın Doç. Dr. Metin İngeç'e, Sayın Doç. Dr. Bünyamin Börekçi'ye, çalışmanın veri tabanını sağlayan değerli katılımcılara, asistan arkadaşlarıma, aileme ve yaşamının sonuna kadar benim için hep daha fazlasını yapmaya çalışarak desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım babam'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Lale USTA

ÖZET

Amaç: 20-40 gebelik haftalarında duktus venozus indeksleri için longitudinal bir çalışma yaparak tekrarlayan ölçümler için referans aralıkları elde etmektir.

Yöntem: Çalışmaya dahil edilen gebeler 4 haftada bir ultrasonografi için çağrılarak duktus venozus doppler çalışması yapıldı. Peak velocity atrial contraction (a), systolic peak velocity (S), diastolic peak velocity (D) değerleri kullanılarak duktus venozus dalga formunu tanımlamak için birkaç indeks tariflenmiş ve Duktus venozus S, A, D akım hızları (V_s, V_d V_a) ve bu parametreler kullanılarak hesaplanan S/A, PIV, PVIV, DV PLI ve PLI indeksleri ile gebelik haftası arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır

Bulgular: V_s, V_d ve V_a gebelik haftası ile anlamlı bir ilişki göstermekte ve genel olarak gebelik haftası ile birlikte artmaktaydı.Aynı şekilde PLI, PVIV ve PPLI endeksleri gebelik haftası ile anlamlı bir ilişki göstermekteydi.

Sonuç: Çalışmamızda duktus venozus ölçümlerinin damarın orta yerine yakın yapılması daha düşük mutlak akım hızlarına yol açmış, bu da tanımlanan parametreler için yapılmış diğer çalışmalardan farklı referans aralıkları bulunmasına neden olmuştur.

Anahtar kelimeler: duktus venozus, fetal dolaşım, doppler

ABSTRACT

Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices

Purpose: To perform a longitudinal study of ductus venosus indices in 20-40 weeks of pregnancy in order to obtain reference intervals for consecutive measurements .

Method: Pregnant women who were included into the study were followed for every 4 weeks to perform ductus venosus measurements. Using peak velocity atrial contraction (a), systolic peak velocity (S) and diastolic peak velocity (D), a couple of indices were depicted in order to define ductus venosus waveform and association between ductus venosus S, D, a flow velocities (Vs, Vd, Va), indices which were calculated using these parameters namely S/A, PIV, PVIV, DV PLI, PLI and pregnancy week were compared.

Results: Vs, Vd, Va showed significant association with pregnancy week and generally increased as it progressed. Similarly PLI, PVIV and PPLI indices showed significant association with pregnancy week.

Conclusion: In our study, performance of ductus venosus measurements close to the half of the vessel resulted in lower absolute flow velocities which led to obtaining different reference intervals compared to other studies undertaken for defined parameters.

Key words: ductus venosus, fetal circulation, doppler

İÇİNDEKİLER

ONAY II

TEŞEKKÜR III

ÖZET IV

ABSTRACT V

TABLOLAR VIII

GRAFİKLER IX

RESİMLER X

SİMGELER VE KISALTMALAR XI

GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Doppler Ultrasonografi 3

2. 2. Fetal Dolaşım 3

2. 3. Duktus Venozus 5
2. 3. 1. Anatomi ve gelişim: 6
2.3.2.Nöral ve endokrin regülasyonu 7
2. 3. 3. Fizyolojik işlevi: 7

2. 4. Karaciğer Perfüzyonu: 8
2. 4. 1. Portal watershed alanı: 9
2. 4. 2. Portokaval basınç gradyanı: 10

2. 5. Fetal Respiratuar Kuvvet: 10

2. 6. Postnatal Fizyoloji: 11

2. 7. Ultrason Görüntüleme: 12

2. 8. Dalga formu Analizi (İndeksler): 13

2. 9. Dalga formunun Yorumu: 14

2. 10. Duktus Venozus Agenezisi: 20

3. GEREÇ VE YÖNTEM 22

3. 1. Çalışma hastaları: **22**

3.2. İstatistiksel analiz **23**

4. BULGULAR **25**

6. TARTIŞMA **36**

7. SONUÇ VE ÖNERİLER **39**

TABLOLAR

Tablo 1. Duktus venozus için kullanılan indeksler 1
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri. 26
Tablo 3. Çalışmada kullanılan indekslerin intra-observer *coefficient variation*ları 27
Tablo 4. S, a, d dalgaları için akım hızları 35

GRAFİKLER

Grafik 1. S dalgası için referans aralığı 28
Grafik 2. d dalgası için referans aralığı..... 29
Grafik 3. a dalgası için referans aralığı..... 30
Grafik 4. PLI indeksi için referans aralığı 31
Grafik 5. PVIV indeksi için referans aralığı..... 32
Grafik 6. DV PLI için referans aralığı..... 33
Grafik 7. s/a için referans aralığı 34

RESİMLER

Resim 1. DV dalga akım formları..... 14

SİMGELER VE KISALTMALAR

DV : Duktus venozus

VCI : Vena kava inferior

IUGK :İntrauterin gelişme kısıtlılığı

SH :Standart Hata

CV :Coefficient variationu

MCA :Orta Serebral Arter

PLI :Preload İndeks

PIV :Pulsatilite İndeks (Venler İçin)

PVIV :Venler İçin Pik Velosite İndeksi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Duktus venozus, venöz orjinli bir damar olmasına rağmen oksijenize kan içeren fetal şantlardan biridir. Umblikal venin intrahepatik kısmını fetal sağ atriyuma, buradan da foramen ovale yoluyla sol atriyuma bağlayarak karaciğeri baypas eden yüksek oksijen içerikli ve besinlerden zengin kanın kalbi ve beyni beslemesini sağlar.

Bu damar insan, koyun, keçi, köpek, domuz, fare ve eşek fetüslerinde tesbit edilmiş ancak domuz ve eşekte erken gebelikte kaybolduğu görülmüştür (1).

Duktus venosusun doppler ultrasonografi ile incelenmesi ilk kez 1991 yılında önerilmiş (2) ve bugün intrauterin gelişme geriliği ve fetal konjestif kalp yetmezliğinin tanısında önemli bir araç olarak kullanılmaktadır (3-7). Arteriyel sistemin aksine prekordiyal venlerin hemen tümünde atriyal basınç değişikliklerini yansıtan trifazik akım paterni izlenmektedir. Duktus venozus dalgaformunu tanımlamak için birkaç indeks referans aralıkları ile birlikte tariflenmiştir (4, 6, 8-14). Bu indekslerden birkaçı Tablo 1'de izlenmektedir.

Tablo 1. Duktus venozus için kullanılan indeksler

İndeks	
Preload index -PLI	A/S
PVIV	(S-A)/D
DV PLI	(S-D)/D
DV S/a ratio	S/A

Hecher ve ark venler için Pulsatilite İndeksini (PIV, *Pulsatility Index of Vein*) ve venler için peak velosite indeksini (PVIV, *Peak Velocity Index of Vein*) tariflemiş ve asidemi ile aralarındaki ilişkiyi göstermişlerdir (12). Duktus venozus için tariflenmiş indekslerin asidemiyi öngörme güçleri benzerdir. Bu indeksler için referans aralıkları kesitsel çalışmalar ile elde edilmiştir. 2006 yılında Kessler ve arkadaşları PIV ve perfüzyon indeksi için longitudinal bir çalışma ile referans aralığı tarifllediler (15). Bir hastanın longitudinal incelenmesi için bu şekilde elde edilmiş referans aralıklarının kullanılması daha uygun olabilir.

Çalışmanın amacı duktus venozus indeksleri için longitudinal bir çalışma yaparak tekrarlayan ölçümler için referans aralıkları elde etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Doppler Ultrasonografi

1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johan Cristian Dopler tarafından tanımlanan doppler kaymasının tıp alanında kullanımı 1957 yılında başlamış olup günümüzde kullanımı belirgin olarak artmıştır. Doppler ultrasonografi obstetrikte fetal ekokardiyografi, fetal anemi ve intrauterin gelişme kısıtlılığının yönetimi, fetal dolaşıma ilaçların etkisinin ve fetal fizyolojinin incelenmesi amaçları ile kullanılmaktadır. Obstetrikte doppler ultrasonografinin kullanımı ilk kez umblikal arterin incelenmesi ile başlamış olup devam eden süreçte diğer fetal damarlar incelenmiştir.

2. 2. Fetal Dolaşım

Fetal dolaşımın gerçek fizyolojisi ve bunun erişkinden farkları ilk olarak William Harvey tarafından 1628 yılında *'Exercitatio anatomica demotu cordis et sanguinis in animalibus'* isimli eserinde yayınlamıştır. Harvey'den sonra pek çok araştırıcı (Haller, Sabatier, Wolff, Bichat ve Kilian) plasentadan dönen oksijenli kanı ve bunun kardiyak seviyede dağıtılmasını detaylandırmışlardır. Son olarak da Barclay 1939'da X-ray teknikleri ile sine anjiografiyi kullanarak kuzuda fetal dolaşımın hemodinamiğini göstermişlerdir.

Fetal kan dolaşımı, erişkin kan dolaşımından oldukça farklıdır. Fetal kanın oksijenlenmek için akciğerden geçmesine gerek yoktur. Ayrıca sağ ventrikülden atılan kanın büyük kısmı akciğere uğramaz. Fetüse gelişimi için gerekli besin maddeleri ve oksijen, umblikal ven yoluyla sağlanır. Karaciğere ulaşan umblikal ven burada duktus venozus ve portal sinüse ayrılır. Duktus venozus, umblikal venin ana dalıdır ve direkt olarak vena kava inferiyora girmek için karaciğerin içinden geçer. DV içinden geçtiği dokuya oksijen sağlamaz. Böylece oksijenli kanı direkt olarak kalbe ulaştırmış olur. Buna karşın

portal sinüs kanı öncelikle oksijenin ayrılacağı karaciğerin sol lobundaki hepatik venlere taşınır. Buradan da duktus duktus venozusun taşıdığı kana göre göreceli olarak oksijensiz kan karaciğerden vena kava inferiyora akar. İnferiyor vena kava yoluyla sol ventriküle giren iyi oksijenlenmiş kan, beyin ve kalbin ihtiyacını karşılarken daha az oksijenlenmiş kan vücudun diğer bölgelerinin kanlanmasını sağlar. İki ayrı dolaşım, sağ atriyumun gelen kanı oksijen içeriğine göre etkin biçimde sol atriyum veya sağ ventriküle yönlendiren yapısı sayesinde sağlanır. Kanın oksijen içeriğine göre böyle ayrılması vena kava inferiyordaki kan akış düzeniyle kolaylaştırılır. Duktus venozus umblikal veni, kalbin girişine yakın inferiyor vena kavanın sol yanına bağlar. Bu seviyedeki inferiyor vena kava ağırlıklı olarak sol tarafına genişler. Sol taraf, duktus venozustan kanı alır ve direkt atriyal septumun arkasında foramen ovaleye yönlendirir. Foramen ovale yoluyla oksijenlenmiş kanın bu tercihli akımı muhtemelen iki mekanizma ile açıklanır. Birincisi, duktus venozusdaki kanın yüksek kinetik enerjisi inferiyor vena kavanın sol kompartmanında kanın yukarı ve posteriyora yol almasına katkıda bulunur. Gelen kan foramen ovaleyi gerer ve kan sol atriyuma geçer. İkincisi atriyal septum postnatal yaşamda görülenden daha fazla sağa yerleşmiştir (16-18). Böylece foramen ovalenin orifisi inferiyor vena kavanın girişi üzerine eğiktir ve sol atriyuma gidecek kanı alır. İnferiyor vena kava kapakçığı (*Eustachian valve*) foramen ovalenin ön kenarı ile bağlantılıdır ve sağ atriyuma kanın girişini engelleyerek sürece katkıda bulunur (2). Bu bilgiler ışığında DV'daki kanın hacim ve hızı kalbin soluna oksijen taşınması ve kan akımında düzenleyici rol oynamaktadır.

Sonuç olarak duktus venozus ve vena kava inferiyorun ortasından gelen iyi oksijenize kan, foramen ovale yoluyla sol kalbe oradan da beyne ve koronerlere yönlendirilir. VCI'nın yan duvarı boyunca gelen daha az oksijenli kan triküspit kapak yoluyla sağ ventriküle gider. Vücudun üst kısmından gelen daha az oksijenize kanın direkt

sağ kalbe yönlenmesini garantiye almak için, vena kava süperiyor sağ atriyuma girdiğinde inferiyor ve anteriyor yönde seyreder.

2. 3. Duktus Venozus

Duktus venozus (*ductus arantii*) intrauterin hayata uyumdan sorumlu üç fizyolojik şantdan biridir (diğer şantlar, foramen ovale ve duktus arteriyosustur). Giulio Cesare Aranze'ye (1530-1589) atfedilse de ilk yazılı kayıt çağdaşı Vesalius'a (1561) kadar dayanmaktadır. İşlevi uzun zamandır bilinmekle beraber (19) ultrason tekniklerinin geliştirilmesine kadar klinik önemi bilinmiyordu (2, 8, 21). Duktus venozus (DV) doppler incelemesi tanısal olarak 1991 'de kullanılmaya başlanmış, özellikle intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGK) ve konjestif kalp yetmezliği olan fetüslerde önemli hale gelmiştir (2).

Günümüzde gebelik boyunca fetüsün hemodinamik durumunun değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır (22) ve doğumdan sonra tanısal kullanım için de önerilmektedir (23). İki-üçüncü. trimestrda anormal DV akımı kardiyak hastalıklar, IUGK, plasental patolojilerin sebep olduğu fetal problemlerde artan öneme sahiptir. Birinci.trimestırda ense kalınlığı ölçümüne ek olarak DV akım çalışması da eklenmesi mantıklı görülmektedir. Çünkü yakın zamandaki fizyolojik veriler duktus venozusdaki şantın erken gebelikte termden daha fazla öneme sahip olduğunu göstermiştir. 10-14. haftada özellikle atriyum kontraksiyonu boyunca ters akımın görülmesi kromozomal anomaliler ve kardiyak malformasyonların teşhisi yönünden değerlidir (1, 24, 25). Anormal DV akımı saptananların %59-93'ünde kromozom veya kalp anomalisi saptanmıştır (26). Birinci trimestır taramasına DV akım çalışması da eklenerek testin güvenilirliği artırılabilir. Ters a dalgası öploid fetüslerin %3.2' sinde, Trizomi 21, 18, 13, Turner sendromunda sırasıyla % 66.4,58.3, 55, 75 oranında gözlenmiştir (27).Bundan dolayı DV pulsatilite

indeksi (PIV) ve atrium kasılması boyunca ters akım birinci trimestrda yüksek riskli gebelerde kullanılabilir.

2. 3. 1. Anatomi ve gelişim

Duktus venozus ince, hafif trompet şekilli bir damar olup umblikal veni vena kava inferiyora bağlar. Başlangıcı, ortalama 18. haftada 0.7 mm, 40 haftada 1.7 mmdir (28-30). Umblikal veni portal sinüste kraniyodorsal yönde terk eder ve hepatik venöz bileşke hizasında atriyumların altında vena kava inferiyora kavuşur. IVC'nın bu kesiti huni şeklindedir (31) fakat duktus venozus ve sol hepatik venlerden kan almak için baskın olarak sola doğru genişler (28, 32). Yön olarak varyasyonlar bildirilmiş olmakla birlikte, duktus venozus vena kava inferiyora nisbeten dik açıyla, ortalama 48 derece ile, yaklaşır (28). Gebeliğin erken dönemlerinde DV, umblikal venin düz olarak devamı olmaya meyillidir. Geç gebelikteyse istmusdan sonra bir kıvrım sıklıkla görülür. Sol ve mediyal hepatik venlerle seyirleri yakındır ve bazen bu venlerin IVC 'dan başlangıç yerleri duktus venozusunkinden ayırtedilemez (33).

Topografik ve fonksiyonel olarak DV primatlarda (34), hayvan fetüslerinde (35,36) ve insan fetüslerinde (2, 37-39) foramen ovaleye bağlanan şekilde görülür. Koyun fetüslerinde kanı DV'dan uzun torasik IVC'ya ve foramen ovaleye yönlendiren valvuler bir membran bulunur (19). İnsan fetüslerinde torasik IVC kısadır veya yoktur ve DV çıkışında bir valv gelişmemiştir. Bunun sonucu olarak DV kısa bir mesafeden kan akımını foramen ovaleye doğru yönlendirir (28).

Erken gebelikte DV, hepatik sinüslerin bileşkesi olarak oluşur, sonra ayrı bir kanal gelişir (40, 41). 8 haftalık embriyoda doppler ultrasonda görülür hale gelir. Ultrason

görüntüleme ve hacim – akım hesaplamaları DV'un erken gebelikte miyada yakın zamana göre daha belirgin bir rolü olduğunu göstermektedir (30, 42).

2.3.2.Nöral ve endokrin regülasyonu

DV başlangıç kısmında akımı regüle eden bir sfinkterin olup olmadığı tartışmalı bir konudur (43, 44). Bu alanda düz kas lifleri gösterilmiştir. Başlangıç kısmında adrenerjik sinirlere rastlanmıştır (45). Alfa adrenerjik kasılma ve beta adrenerjik gevşeme bildirilmiştir (46-48). Duktus arteriyozusda olduğu gibi DV'da da hem prostoglandin hem de peroksidaz p450 mekanizmasının varolduğu söylenmiştir. Tromboksan A2'de DV üzerine kontraksiyon yapıcı etki gösterir (49-52). İn vivo olarak DV üzerine prostoglandinlerin etkileri zayıftır (53). Bu mekanizmalar DV'un fetal hayatta açık kalmasından, doğum sonrası ise kapanmasından sorumlu olabilir. Fakat duktus arteriyozusun tersine oksijen konsantrasyonundaki değişiklikler DV 'un kapanmasında tetikleyici gözükmemektedir (54). Son çalışmalar regülasyonda aktif olan kısmın duktus venozusun tümü (boylu boyunca) olduğunu göstermiştir (48, 55,56) ve regülatuar sistemin karaciğer dokusundaki portal sisteme kıyasla adrenerjik uyarılara daha az duyarlı olduğunu göstermiştir (48).

2. 3. 3. Fizyolojik işlevi

Duktus venozus (DV), umblikal venle VCI arasında hem kan akımına hem de basınç dalgalarına bir filtre görevi yapmaktadır (32). DV, umblikal venle santral venöz sistem arasında bir bağlantı görevi görerek iyi oksijenli kanı sağ atriyuma buradan da foramen ovale yoluyla sol atriyuma bağlar. Dolayısıyla oksijen içeriği yüksek kanı koroner ve serebral dolaşıma sağlar. Hayvan çalışmaları umblikal ven yoluyla gelen kanın yaklaşık %50'sinin DV yoluyla karaciğeri baypas ettiğini göstermiştir (34, 35, 57, 58). İnsan

fetüslerinde bu oran dopplerle ölçüldüğünde %25-50 olarak bulunmustur (30,42) ve DV yoluyla şant termden ziyade gebelik ortalarında daha belirgindir.

Deneysel hipoksemi ve hipovolemi esnasında DV akımı devam etmektedir (34, 53, 57, 59-61). Ancak karaciğere giden kan azaldığı için DV'dan kalbe yönlendirilen umblikal kanın oranı %70'e yükselmektedir (34, 53, 57-62). Benzer bir etki de büyüme kısıtlılığı olan insan fetüslerinde mevcuttur (62).

Foramen ovalenin genişliği, pozisyonu, DV'un yönü ve yüksek kinetik enerjisi, IVC'da oksijensiz kanla karışmanın derecesini azaltmada ve foramen ovale kapakçığını zorlayarak açmada rol oynamaktadır (28, 32). Karaciğer dokusundaki oksijen tutulumu düşük olduğundan ki %10-15'lik bir satürasyon düşmesine sebep olur (63), karaciğerin solundan gelen hepatik venöz akım, foramen ovaleye yönlendirilen oksijenize kanın bir diğer önemli kaynağıdır. Sonuçta öncelikli olarak foramen ovaleyi dolduran bol miktarda oksijenli kan ek olarak sağ tarafa da taşar. Sonuç; deneysel koşullarda %10'luk, hipoksik koşullarda %12'lik sağ ve sol ventriküller arasında küçük bir oksijen satürasyon farkı mevcuttur (19, 64).

Fetal karaciğer ve DV'un kan dağılımı üzerine yeni bilgiler, yeni tedavi edici yöntemleri tanımlarken de önemlidir. Faktör 9 eksikliği için ultrason eşliğinde umblikal ven aracılığıyla yapılan gen tedavisi hakkında umut verici deneysel çalışmalar mevcuttur (65).

2. 4. Karaciğer Perfüzyonu

DV'un fonksiyonlarından biride fetal karaciğer dolaşımındaki rolüdür. Umblikal kanın %20-30'u duktus vasıtasıyla şant edildiği için, %70-80'i fetüsde ilk organ olarak

karaciğeri besler (30). Bu da fetal karaciğerin intrauterin yaşamdaki önemini göstermektedir. Son çalışmalar fetal karaciğerdeki kan akımının fetal büyümeyi düzenlediğini (66, 67) ve bu akımın maternal beslenme durumu ve diyet alışkanlıkları gibi dış faktörlere, en azından gebeliğin geç döneminde bağlı olduğunu göstermektedir. Duktus venozusun umblikal kanın karaciğere gidişini düzenleyici aktif rolünün yanında, hem pasif düzenleme (kan basıncı ve viskositesi) (35, 68, 69) hem de aktif düzenleme (damar büzülmesi) (48, 70, 71) portal kan akımını ayarlar. Bu durum karaciğeri iki vasküler yatağın periferinin buluştuğu bir alan (watershed) haline getirir. Uzun vadede karaciğer kan akımı büyüme ve gelişmenin sağlanmasında yüksek önceliğe sahiptir. Akut fetal zorluklarda (örneğin hipoksemi, hipovolemi) duktus venozusda artan şanttan oluşan kısa vadeli cevaplar önemli hayati organlara (beyin, kalp gibi) kan akımını sağlar. Bu yüzden kan akımına direnç, DV için azalırken portal venin dalları için artar. Koyun fetüslerinden elde edilen damarlarla yapılan in vitro çalışmalarda portal venin dallarının, DV ile karşılaştırıldığında katekolaminlere daha güçlü yanıt verdiği görülmüştür (48). Eğer bu değişiklikler uzun süre devam ederse adaptasyonel mekanizmalar devreye girerek metabolik gereksinimleri azaltır ve dolaşımsal redistribüsyon kısmen normal haline döner (72).

2. 4. 1. Portal watershed alanı

Karaciğer, hem umblikal venden gelen kanla hem de karaciğere giden ana portal sistemle beslendiğinden sağ karaciğerde iki kaynak arasında bir watershed alanı mevcuttur. Esas olarak umblikal kan akımı karaciğer sol lobu , duktus venozusu besler ve sol portal daldan akarak sağ portal dala geçerken ana portal sistemin kanı ile karışır. Dolayısıyla normal bir fetüsde gebeliğin geç döneminde karaciğerin sol yarısı saf umblikal kanı alırken sağ yarısı %50'lik umblikal ve splanknik kan karışımını alır (42, 64). Ancak hipovolemi esnasında bu dağılım düzeni sola kayar. Deneysel hemorajide

karaciğer ve duktus venozusun perfüzyonu ile portal sistem basıncının sağlanması için daha az umblikal kan sağlanır. Ana portal sistemden artan oranda splanknik kan, sol portal dalı doldurur ve artan oranda duktus venozus kanı splanknik orijinli hale gelir (57, 59, 60). Watershed'in (kanlanma sınırının) sola kayması fenomeni insan fetüslerinde de gösterilmiştir (73, 74) ancak altta yatan sebebin hipovolemi olduğu ispat edilememiştir.

2. 4. 2. Portokaval basınç gradyanı

Duktus venozus boyunca kan akımı, umblikal ven ve VCI arasındaki basınç düşüşüne bağlıdır (29, 75). DV girişindeki yüksek akım hızı, bu basınç gradyanını yansıttığı için basınç gradyanının akım hızından Basitleştirilmiş Bernoulli Eşitliği kullanılarak hesap edilebileceği önerilmiştir (29).

(Δp; mmHg cinsinden) DV hızının maksimum seviyesi (Vdv) ve umblikal ven akım hızı (Vuv) m/s olarak ölçüldü: Δp=4[(Dv)2-(Vuv)2].

Bu metodla hesaplanan basınç, kardiak siklusun fazına ve gestasyonel yaşa (20-40 hafta) bağlı olarak 0-3.5 mmHg arasında değişir (29).

İstmusdaki enerji kaybının %30'u geçmediği tahmin edilmektedir. Bu da hesaplamayı nispeten güvenli bir basınç tespiti haline getirir (76, 77).

2. 5. Fetal Respiratuar Kuvvet

Karaciğer ve onun venöz bileşkesi diyaframın hemen altında yerleştiğinden, DV akım hızı aynı zamanda abdominotorasik basınç gradyanını yansıtır. Bu gradyan fetal solunum hareketleri esnasında değişiklik gösterir ve maksimum nefes verme esnasında 20

mmHg'nın üzerinde hesaplanır. Hesaplamalar yukarda tanımlanan Bernoulli Eşitliği baz alınarak yapılır. Umblikal vendeki düşük velositeler hesapları etkilemez ve dışarıda tutulabilir. Yine bu kavram da aydınlatılamamış DV tanısal güçlüklerine örnektir.

2. 6. Postnatal Fizyoloji

Doğum sonrası DV, 10-96 saat içinde büzüşür, 1-3 hafta arasında oblitere olur (ligamentum venozumu oluşturarak) (78, 79). İlginç olarak prenatal olarak görülen yüksek kan akım hızının bu periyotta devam ettiği görülmektedir (79) ki bu da karaciğerin portal perfüzyon basıncının devam ettiği gerçeğini yansıtmaktadır. Prematüre yenidoğanlarda yapılan gözlemler duktusun, termde doğanlara göre daha uzun açık kaldığını göstermiştir (80). Açık DV gibi porto-kaval bir şant metabolik önem arzedebilir. Fakat yakın zamanlı bir çalışma prematür yenidoğanda açık DV'un daha yüksek seviyede galaktozemiye yol açtığını gösterememiştir (81). Şu ana kadar açık bir duktusun hasta yenidoğanda metabolizmayı nasıl etkilediği veya ilaçların klirensini nasıl etkilediği anlaşılamamıştır.

DV; konjenital kalp defekti olan ve persistan pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlarda daha uzun süre açık kalır (23) ve bu vakalardaki dalga formları, prenatal dönemde anormal vakalardakine benzer. Atrium kontraksiyonu boyunca kan hızında azalma veya ters akımın doppler kaydı, prenatal dönemdekine benzer şekilde yenidoğanda artan diastol sonu ventrikül basıncını gösterir. Bu persistan pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanda tanımlanmıştır (23). Dolayısıyla DV velosimetresi postnatal hayatın ilk haftalarında da tanısal bir yardımcı olarak önerilmiştir.

2. 7. Ultrason Görüntüleme

DV'un en iyi görüntülenmesi mid-sagittal yada fetal abdomenin oblik transvers kesitinde sağlanmıştır (2). Seyir ve çaplarını değerlendirmek için fetal karaciğerden dikey insonasyon en uygunudur. Üst fetal abdomen transvers bir kesitinde, umblikal venden çıktığı yerde kolayca görüntülenir fakat nadiren damarın tüm uzunluğu boyunca görüntülenmesini sağlar. DV çapı nadiren 2mm'den fazladır. Uzunluğu ise 20 mm olabilir (28).Standart ölçüm yöntemlerinin gelişmesi özellikle de huni benzeri yapısının bir sonucu olarak DV'un başlangıcının bitişinden daha yüksek akım hızına sahip olduğu göz önüne alınırsa oldukça önemlidir (28).

Renkli dopplerde duktusun yüksek akım hızı onun çevre damarlardan kolayca ayırt edilmesini sağlar.

Doppler ölçümü için sagittal anteriyor veya posteriyor insonasyonlar en iyi açı kontrolü sağlar. Fetal umblikus altından anteriyor insonasyon veya göğüs seviyesinden posteriyor insonasyon kolay kolay açı düzeltmesi gerektirmeyen insonasyonlar sağlar. Bu insonasyonlar mümkün değilse üst fetal abdomenin transvers kesitinde umblikal venden çıktığı yerden DV başlangıç kısmının iyi görüntüsü sağlanır fakat daha az insonasyon açısı kontrolü sağlar. Dalga formu ölçümleri için yeterlidir.

Örneklem volümü kalp siklusları esnasındaki maksimum velositenin kaydı için geniş tutulmalıdır. Bu, gebeliğin ikinci yarısı için doğruluğu sağlamakla birlikte, gebeliğin erken dönemlerinde umblikal ven, proksimal duktus veya komşu ven ve arterlerin velositeleriyle iç içe geçmeyi engellemek için azaltılmalıdır. Bu özellikle atriyal kasılma

fazında önemlidir. Zira tanısal amaçlarla sık kullanılan sıfır veya ters velosite (24, 25, 82-85) maskelenebilir.

İnsonasyon açısı ve açı düzeltme dikkat gerektirir. Obstetrisyenlerin kullandığı transdüsırlar genellikle geniş ve düz veya kıvrımlı yüzeye sahiptir. İnsonasyon için mümkün olan en düşük açının kullanılması optimum akım eğrisini oluşturmada önemlidir (28). İnsonasyon açısı daima kaydedilmelidir.

2. 8. Dalga Formu Analizi (İndeksler)

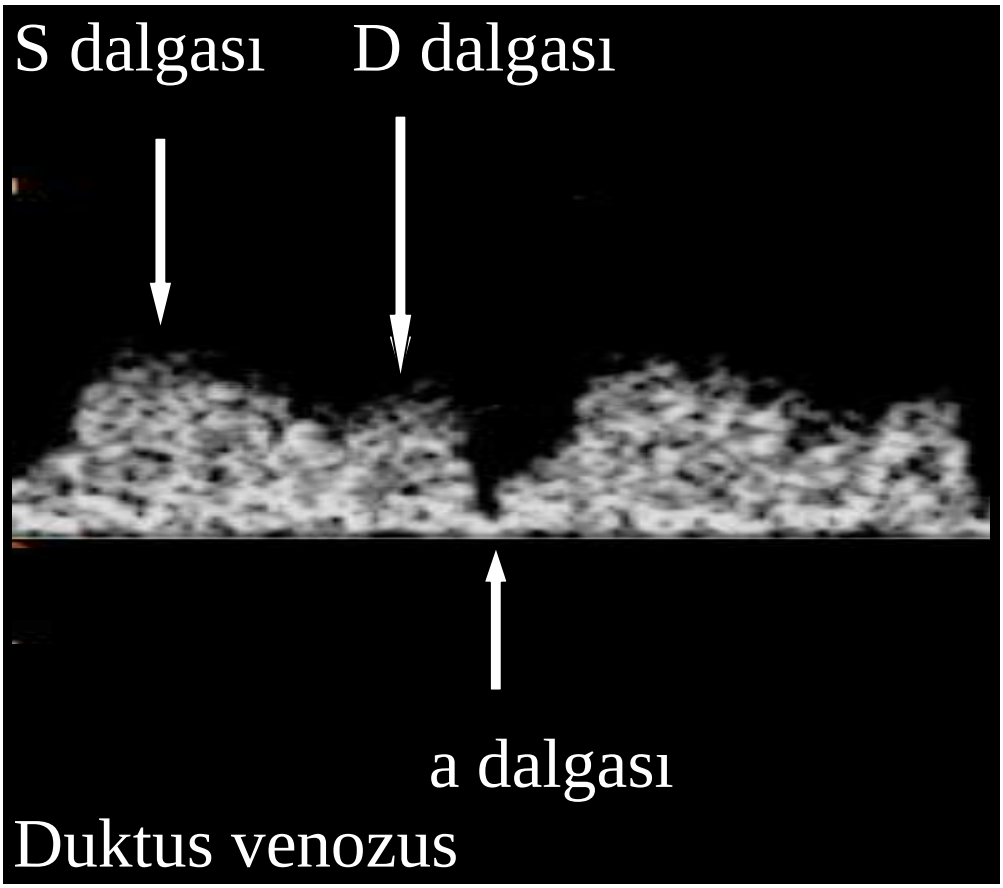
Dalga formu kardiyak olayları yansıtır. Örneğin intrakardiyak basınç değişiklikleri prekordiyal venöz sistem içine nabız dalgası olarak iletilir. Açıdan bağımsız değerlendirme için kalp siklusu esnasındaki dalga formlarının pek çok komponentinin oranları öne sürülmüştür (Tablo 1). Bu oranların bazıları başka fetal venler için ve arteriyel kan velositelerinin analizi için kullanılır. Venöz pulsatilite indeksi (PIV) (12) muhtemelen en yaygın kullanılan indekstir. Ventrikül sistolü ile atriyal kasılma ilişkisi ayrı bir dikkat konusudur. Venöz indeksler DV'daki pulsatilitenin izahına izin vererek kardiyak preloadın açıdan bağımsız değerlendirilmesine imkan tanır. Bu indeksler mutlak akım hızlarının ölçümüne göre daha güvenilirdir. Pulsatilitenin niteliksel tanımlanması için birçok oran oluşturulmuştur (S/a, S/D, (S-a)/S gibi) (8, 11, 86). Bu oranlar DV kıvrımının sadece bir segmentini tanımlar, tamamı hakkında bilgi edinilmez.

DV dalga formlarındaki hemodinamik değişikliklerin sebebi, plasental olgunlaşmanın yol açtığı plasentadaki direnç azalmasıdır. Bu da kardiyak afterloadda düşüşe ve dolayısıyla diyastol sonu ventrikül basıncında düşüşe neden olur. İlerleyen

gebelikle beraber diyastolik ventriküler fonksiyonun olgunlaşması DV' daki akım profilinin azalan pulsatilitesinin açıklanmasını sağlar (10, 11)

2. 9. Dalga Formunun Yorumu

DV'daki kan akımı, tüm kardiyak siklus boyunca ileri doğru ve trifazik karakterdedir. DV doppler dalga formunun 1. fazı ventrikül sistolünü (S dalgası) 2. fazı ventrikül diyastolünü (D dalgası) oluşturur. Bu iki dalgayı takiben atriyum kasılması sırasında akım hızında yavaşlama olur (a dalgası). Hemodinamik olarak bu fazlar umblikal venle sağ atriyum arasındaki basınç değişikliklerini yansıtır



Resim 1. DV dalga akım formları

Atriyal Kasılma Dalgası:

Atriyal kasılma dalgası, geç ventriküler diyastol, (a dalgası) tanısal olarak en önemli dalga formudur. Atriyum kasılamsı boyunca foramen ovale kapanır, atriyumdaki kan sağ ventriküle pompalanır. Bundan dolayı bu faz, diyastol sonu sağ ventrikül basıncını ve santral venöz basıncı değerlendirmeyi sağlar. Atriyum kasılması sırasında sağlıklı fetüslerde umblikal ven basıncı, santral venöz basınçtan yüksektir. Bu fazdaki dalga formu değişiklikleri diğer prekordiyal venlerde olduğu gibi (IVC, hepatik venler) değişen kardiak fonksiyonu yansıtırlar. Güçlendirilmiş atriyal kasılma dalgası kalpte artan diyastol sonu basıncı belirtebilir ki bu atriyumların artan distansiyonuna bağlı güçlendirilmiş kontraksiyona sebep olur (Frank-Starling etkisi). Genellikle preloadın arttığı vakalarda ve konjestif kalp yetmezliğinde görülür (86, 87). Artan afterload güçlü a dalgasına yol açar (88-91). Deneysel olarak oluşturulan hipoksik durumun geç gebelikte yüksek a dalgasına yol açtığı gösterilmiştir (92-94). Aynı durum gebelik ortalarında ve erken gebelikte de gösterilmiştir (95). Erken gebelikte bu etkinin primer olarak myokard hasarına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Geç gebelikte etki esas olarak ani nöral cevaplar, kardiyak ritim ve kontraktilite üzerine sekonder endokrin cevaplarla ve periferik vasküler empedansla yönetilmektedir (61, 96, 97).

Kalp hızı, prekordiyal venöz dalga formlarının önemli bir belirleyicisidir (98). Kalp hızının yavaşlaması daha baskın venöz doluma ve artan myokard distansiyonuna sebep olarak güçlendirilmiş atriyal kasılmaya yol açar. Bu durum fetal bradikardide izlenir.

Artan venöz dönüş ileri miyokardiyal distansiyona ve buna karşılık gelen güçlendirilmiş a dalgasına yol açar. Bu tipik olarak ikizden ikize transfüzyon sendromunda

fetüslerden biri plasental bağlantılar yoluyla aşırı yüklendiğinde olur (99). Artan venöz dönüşe diğer örnekler ise plasenta, fetal karaciğer ve fetal beyinde arteriovenöz malformasyonlar, kistik adenomatoid akciğer malformasyonlarıdır.

Fetal anemide olduğu gibi hiperkinetik dolaşım da preloadı artırır ve a dalgasını güçlendirir (100). Konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak fonksiyonun bozulduğu durumlarda güçlenmiş a dalgası daha belirgin hale gelir.

Kalbin kompliyansı a dalgasına yansır. Miyokardın azalan kompliyansında (kardiyomyopatiler, myokardit (Parvovirus B19), hipoksemi ve asidozda) derin a dalgası görülür. Kompliyans ayrıca göğüsteki restriktif durumlar gibi ekstra kardiyak durumlardan da etkilenir. Ayrıca göğüste artan basınç (büyük tümörler, plevral efüzyon, trakeal atrezi) kalpte daha ileri restriksiyona ve daha görünür a dalgasına yol açar.

Belirgin triküspit veya mitral regürjitasyon veya ikisi birden atriyumlarda hızla artan volüm ve basınca dolayısıyla güçlü a dalgasına katkıda bulunabilir.

Son yıllarda a dalgası, plasental problemi olan hastaların takip metotlarının araştırılmasında odak noktası olmuştur. a dalgasında kısa vadeli varyasyonlar, umblikal arter pulsatilitesi ve orta serebral arter ile karşılaştırıldığında daha geç değişim gösterir (4). Bulgunun 32. haftadan önce yorumlanması, bu haftadan sonrasına göre daha kolaydır. Dolayısıyla büyüme kısıtlılığı olan fetüsün doğum zamanının belirlenmesinde seri ölçümlerin yapıldığı bir metod olarak umut vadetmektedir. DV velositesinin paterni kardiyak fonksiyonun eşzamanlı yansıması olduğundan bu değişiklikler fetüsün risk altında olduğu diğer durumlarda da muhtemelen faydalı bulgulardır.

Sistolik Dalga

Ventrikül sistolü boyunca oluşan maksimum akım hızıdır. Normalde ventriküler kasılma esnasındaki sistolik pik yumuşak ve yuvarlaktır. Myokard fonksiyonu değişiklikleri kardiyak siklusun bu kısmına yansır. Azalmış kompliyans durumlarında (kardiyak veya ekstra kardiyak orijinli) velositenin iniş kısmı daha akut olur. Bu özellikle plasental patolojilerde gözlenen bir durumdur (22, 101). Artmış derecede hipoksemi ve asidozla birlikte artan afterload myokard fonksiyonunu daha az kompliyant duruma sürükler. Sonuç, akut yukarı ve aşağı sistolik pik ve sistolik - diyastolik pik arası ilişkisizliktir. Benzer etki dışardan kalp üzerine basıncı artırarak azalan kompliyansla olur. Artan kan volümü ve atriyal basınç (atriyoventriküler kapaklardan regürjitasyonla oluşan) güçlü a dalgasına yol açar. Regürjitasyon ne kadar fazla olursa atriyal dolum o kadar hızlı olur ve etki siklusda o kadar erken ortaya çıkar.

Duktus venozus (DV) ve sağ atriyum arasında en yüksek basınç gradyanı bu fazda olur. Bu fazda atriyoventriküler kapak en aşağı yerleşir, ileri kan akımı olur, atriyum dolar.

Preeklampsi ve IUGK olan fetüslerde kardiyotokografide geç deselerasyon oluşmadan önceki dönemde DV S/a oranında progresif artış olduğunu belirlemişler ve S/a oranı 95. persantilin üzerinde olan fetüslerde perinatal sonuçlar daha kötü bulunmuştur (11). Araştırmacılar ağır preeklampsi ve IUGK olgularında optimum doğum zamanının belirlenmesi için biyofizik profil, arteriyel ve venöz doppler incelemesinin kombine edilmesi yorumunu yapmışlardır (11).

Engeller

Komşu bir vende velosite örneklemesi, IVC veya diğer damarlarla üst üste binmenin ölçüme dahil edilmesi anormal DV kaydına neden olabilir. Hepatik venlerdeki velosite daha akut olmaya meyillidir ve özellikle ikinci trimestırda venler, atriyal kasılma esnasında sıfır veya ters velositeye sahiptir. Bir sonuca varmadan kaydı yeniden, yeni bir insonasyonda yapmak şarttır.

Sol portal vendeki pulsatil akım DV dalga formunun ayna görüntüsüdür (73). Dolayısıyla DV'daki iletinin ve sol portal venin eşzamanlı örneklemesi DV'un gerçek dip noktasını maskeleyebilir. Maskeleme DV'un istmusu ile pulsatilitenin daha az belirgin olduğu umblikal venin eş zamanlı örneklemesinde de olabilir. Bu gebeliğin erken döneminde karşılaşılan bir problemdir.

Patolojik önemi olmayan durumlarda dalga formunu etkileyebilir. Fetal pozisyon böyle bir faktördür. Öne eğilen bir fetüs, özellikle oligohidramniyozda IVC'yı, DV'u sıkıştırabilir. Gebeliklerin %3 'ünde bu normal durum gözlenebilir. Birkaç dakika sonra pozisyonun değişmesi pulsatil akımın yeniden sağlanmasına yol açar. Ayrıca terme yakın dönemde fetal solunum hareketlerinin sıklığının artması nedeniyle DV için doppler inceleme yapmak zorlaşır.

Duktus venozus akım hızları gestasyonel yaşa, fetal solunum ve vücut hareketlerine, fetal kalp hızına bağlı olarak değişir. Örneğin DV' daki kan akım hızı, artan solunum sayısına bağlı olarak 2-3 kat artabilir (28).

Normal DV, anormal fizyolojiyi dışlayamaz. Örneğin miyokardın metabolik bir bozukluğu, eğer kalp kasının artan setliğini kardiyak volümü ve kompliyansı artırarak telafi etmişse DV'da anormal dalga formu şeklinde yansımaz.

Fetal karaciğer dokusundaki yüksek vasküler direnç, portal hipertansiyon ve asite yol açar. İndeksleri kullanarak yalnız DV dalga formunu ölçmek hiçbir anormalliği ele vermeyebilir. Zira dalga formu öncelikle kardiyak fonksiyonu yansıtır. Böyle vakalarda mutlak velositeyi göz ardı etmek sık yapılan bir yanlıştır ki 1m/s'i geçtiğinde portal hipertansiyonu belirtir (75).

Tekrarlanabilirlik

Tecrübeli ellerde erken ve geç gebelikte standardın altındaki aletlerle dahi DV ölçümü mümkündür. Gözlemciler arası varyasyon limitleri sistolik pik için (-13;12 cm/s) ve a dalgası için (-15;12cm/s)'dir (28). Tekrarlanabilirlik, indeksler için mutlak velositeye göre daha iyidir (13). Bu mutlak velositeleri 0 veya düşük açı insonasyonunda yapmak için ekstra zorluk çekmekle ilgilidir ki bunun dalga formu analizinde önemi daha azdır. DV doppler değerlendirilmesi erken gebelikte özellikle 10-14. haftada düşük tekrarlanabilirliğe sahiptir.

Renkli doppler kontrolü yapılmadan doppler sinyallerinin kaydedilmesinde velositeler hafifçe daha düşük görünmekte, bu da muhtemelen doğru insonasyon açısının daha az kontrolüne bağlanmaktadır. Pulsatilite indeksleri için çalışmadan çalışmaya daha az varyasyon mevcuttur.

Fetal hareket ve solunum DV velositesi üzerinde çok güçlü etkiye sahiptir ve standart değerlendirmede bu faktörlere dikkat edilmelidir

.

2. 10. Duktus Venozus Agenezisi:

DV agenezisi nadir görülen vasküler anomalidir. Agenezi, bir çalışmada fetal kardiyak değerlendirme yapılan 1000 hastanın 6'sında tanımlanmıştır (17). Fetal kardiyak ve ekstrakardiyak anomaliler DV agenezisi olan fetüslerin %65'inde, kromozom anomalisi %17'sinde gözlenmiştir (18).

Artan sayıda fetal kayıplı vaka bildirimi, duktus venozus agenezisini hidrops fetalis, asfiksi, vasküler ve kardiyak anomaliler ve kromozom bozuklukları ile ilişkilendirmiştir (103-110). Bu DV varlığının normal fetal gelişim için gerekli olduğu hipotezini desteklemektedir. Bazıları hidrops ve fetal kayıpta DV agenezisi varlığını gösterge sayarak DV'un intrauterin gelişim için hayati öneme sahip olduğunu söylese de fetal kayıp ile DV agenezisi arasında nedensel bir ilişkinin olup olmadığının tam olarak cevaplanamaması bu konuyu tartışılır hale getirmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada 203 normal gebelikten sadece 1 tanesinde agenezi saptanmıştır (30). Perinatal bir sorun izlenmeyen fetüsün doğum ağırlığı 39. persantildeydi.

Fetal koyunda deneysel DV tıkanması, artmış umblikal venöz basınç ve hepatik venöz akıma yol açmış fakat bunun dışında bölgesel kan dağılımına etkisi olmamıştır (111). Fakat bu tıkanıklık karaciğer hücre proliferasyonuna ve IGF-2 üretimine ve dolayısıyla büyümeye hatırı sayılır etki yapmıştır (66, 67)

Umblikal veya portal venin anormal seyrinin ultrasonla görülmesi ile DV agenezisinden şüphelenilir. Renkli doppler ultrasonla umblikal venin kan akımı izlenerek doğrulanır.

Sonuç olarak DV'un intrauterin yaşamda önemli bir şant olduğu gerçeği kabul edilmelidir. DV'un iki yönlü fonksiyonu vardır; uzun vadede karaciğer perfüzyonunun regülasyonu, fetal büyüme ve gelişme için gereklidir fakat akut hipoksi ve hipovolemi gibi zorluklarda kalbe ve beyne oksijenli kanı sağlaması için karaciğerin öncelikli hali geçici olarak düşer. Bazı fizyolojistler bu durumu "fetal çelişki: beyni kurtar, karaciğeri boş ver" şeklinde özetlemişlerdir. (112)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2009-Kasım 2009 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde yapıldı. Çalışma için Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

3. 1. Çalışma Hastaları:

Çalışmamızda Doppler ultrason ölçümleri 15-40 gebelik haftaları arasında yapıldı. Gebelik yaşı Nagele kuralına göre hesaplandı ve tüm gebelerde birinci trimesterde elde edilmiş CRL ölçümü ile doğrulandı. Ölçümler arasında bir haftadan fazla uyumsuzluk olduğunda son adet tarihi düzeltildi. Çalışmaya dahil etme kriteri 16 gebelik haftasının altında son adet tarihi doğrulanmış yada düzeltilmiş, biyometrik ölçümleri gebelik yaşına göre 20-90 persantil içerisinde olan, amniyotik sıvısı normal, umbilikal arter Doppleri normal, obstetrik yada dahili bir hastalığı olmayan tüm gebelerdi. Çalışma dışı tutulma kriterler aşağıda verilmiştir:

1. Çoğul gebelik
2. Fetal anomali
3. Karyotip anomalisi
4. Preeklampsi ya da IUGR'ye yol açabilecek kronik dahili hastalığı (kronik hipertansiyon, aşikar diyabet, romatizmal hastalıklar, kronik böbrek hastalığı, SLE gibi kollojen doku hastalıkları gibi) olan hastalar
5. Komplike obstetrik öyküsü (geçirilmiş preeklampsi, prematüre doğum, ablasyo plasenta, gestasyonel diyabet, intrauterin gelişme kısıtlılığı gibi) olan gebeler.

Antenatal polikliniğe rutin gebelik takibi için başvuran tüm gebeler çalışma kriterlerine uydukları ve onam formunu imzaladıkları taktirde ardışık olarak çalışmaya dahil edildiler. Tüm gebeler doğuma kadar izlendiler. İzlem sırasında olumsuz bir obstetrik komplikasyon

gelişen yada fetal anomali veya karyotip anomalisi saptanan gebeler analizlerden çıkarıldılar. Doğum sonrası bebeğin cinsiyeti, kilosu, apgar skoru, doğum çekli, sezaryen yapılmışsa endikasyonu, yenidoğan komplikasyonları, yenidoğan yoğun bakımında yatma durumu ve gelişen komplikasyonlara ait veriler toplandı.

Çalışmaya katılan gebelere 4 haftada çağrılarak duktus venozus dopler çalışması yapıldı. Doppler ultrasonografi çalışmaları 2-6 MHz konveks prob kullanılarak yapıldı (Aloka α 5, Aloka α 10, Japan). Mekanik indeks (MI) ya da yumuşak dokular için termal indeks (TIS) 1,1 yada altında tutuldu. Doppler color kullanılarak duktus venozus midsagittal yada oblik kesitte umbilikal veni inferior vena kavaya bağlayan ven olarak, umbilikal vene göre aliasing yapan tipik yüksek akım hızı ile tespit edildi. Doppler örnek volümü insonasyon açısı her zaman mümkün olduğu kadar düşük tutulmaya çalışılarak >30° olacak şekilde yerleştirildi. Tüm ölçümler fetal apne ve inaktivite periyodunda yapıldı. Birbirine benzer en az beş dalga formu elde edildiği zaman yeterli doppler görüntüsü sağlandığı kabul edildi ve ölçüm yapıldı. Tüm ölçümler tek operatör (Dr. Lale Usta) tarafından yapıldı. Tepe sistolik akım hızı (S, pek systolic velocity), diastol sonu akım hızı (D, endiastolic velocity) ve atrium kasılmasına ait a dalgası ölçülerek çalışmada S/A, PIV, PVIV, DV PLI, PLI indeksleri Tablo 1’ de verildiği gibi hesaplandı.

İntraobserver varyasyonun hesaplanması için ayrıca on gebeden onar kez duktus venozus ölçümü yapıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Duktus venozus S, A, D, akım hızları ile S/A, PIV, PVIV, DV PLI ve PLI indekslerinin gebelik haftalarına göre normal dağıldığı Kolmogorov-Smirnoff testi ile test edildikten

sonra, regresyon analizi yapılarak gestasyonel yaşa göre beklenen değerler için birer denklem elde edildi. Her bir indeks ve dalga akım hızları %95 prediksiyon aralığı hesaplandı.

Duktus venozus indeksleri ve akım hızlarının intra-observer *coefficient variation*u (CV) bu amaçla yapılan ölçümlerden haftaya göre % CV hesaplanıp, bu CV'lerin ortalaması alınarak bulundu.

İstatistikler için SPSS 15 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve SigmaPlot 11 paket programı (Systat Software, Inc, Germany) kullanıldı . İstatistiksel açıdan p değerinin 0,05'den küçük olduğu sonuçlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Mayıs 2009 ve Kasım 2009 tarihleri arasında toplam 42 hasta dahil edildi. Bir hastada izlem sırasında şiddetli IUGK gelişti ve 26. gebelik haftasında fetüs intrauterin eksitus oldu. Doğumda fetüsün ağırlığı 500 gr idi ve gebelik abortus kabul edilerek izlemden çıkarıldı. Kalan gebelerin tümü 36'ıncı gebelik haftasından sonra doğum yaptı. Yenidoğan yoğun bakımda izlenen ya da ciddi yenidoğan komplikasyonu gelişen bir bebek olmadı. Doğumda yeni doğan ağırlığı gebelik haftasına göre 10 persantil altında olan yenidoğan mevcut değildi. İzlemlerinde obstetrik bir komplikasyon gelişmeyen ve doğumlarında yenidoğanda anomali ve intrauterin gelişme geriliği saptanmayan 41 hasta analizlere dahil edildi. Tablo 2 de çalışma hastalarının demografik verileri ve obstetrik sonuçlar verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.
Sonuçlar ortalama±standart sapma, medyan (en küçük değer-en büyük değer) olarak verilmiştir.

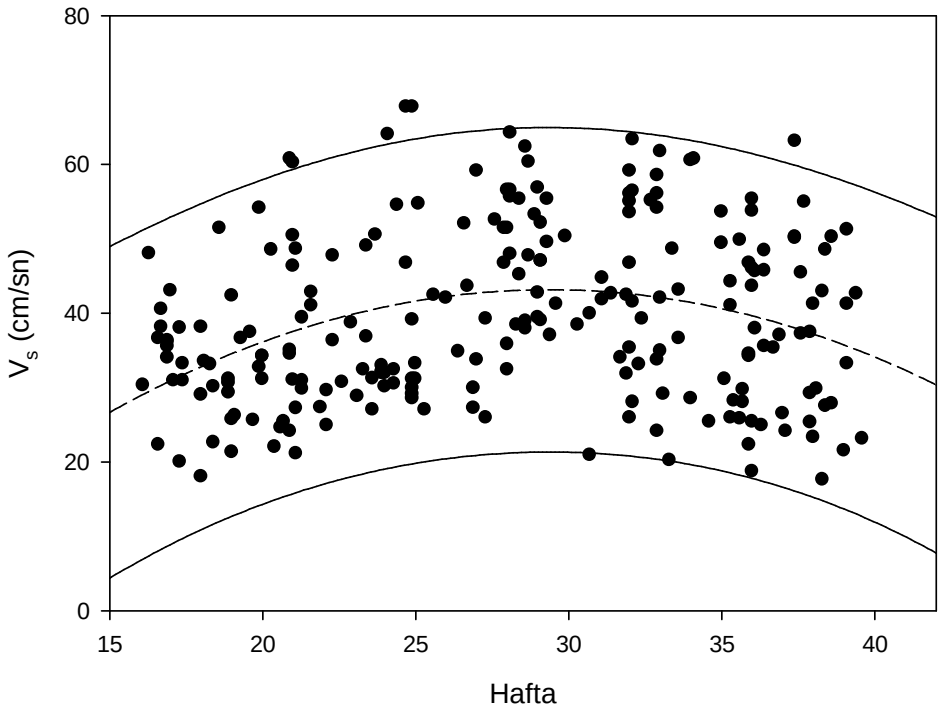
Değişken	Sonuç
Anne yaşı (yıl)	29,3±5
	(17-43)
Gravida	3 (1-7)
Parite	1(0-5)
Primipar	12 (%29,3)
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)	38,7±1,3
	(36,1-41,6)
Yenidoğan ağırlığı (gr)	3067±356
	(2300-3800)
Cinsiyet	
Erkek	12 (%29,3)
Kız	29 (%70,7)
Sezaryen	11(%26,8)
Sezaryen endikasyonları	
Eski sezaryen	5(%12)
Elektif	2(%4,9)
Fetal sıkıntı	3(%7,3)
Distosi	1(%2,4)
Apgar < 7	0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan toplam 233 kez ölçüm yapıldı. Ölçümler 14,7-39,6 gebelik haftaları aralığını kapsamaktadır. Planlanan ölçümlerin tamamında doppler kaydı alınması başarıldı. Duktus venozus S, A, D akım hızları ve S/A, PVIV, DV PLI ve PLI indeksleri için gestasyonel haftalar boyunca ve çalışmanın başlangıcında ve sonunda hesaplanan intra-observer varyabilite Tablo 3 de verilmiştir.

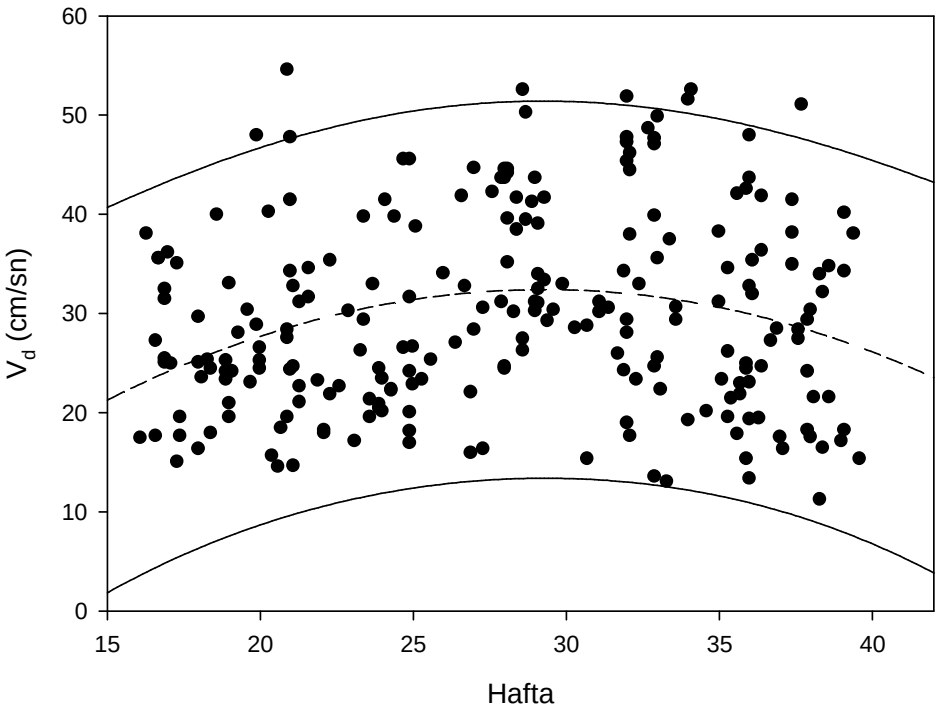
Tablo 3. Çalışmada kullanılan indekslerin intra-observer *coefficient variation*ları

İndeks	% CV
S	10,69
A	11,84
D	15,48
PLI	4,81
PVIV	24,99
S/A	4,79

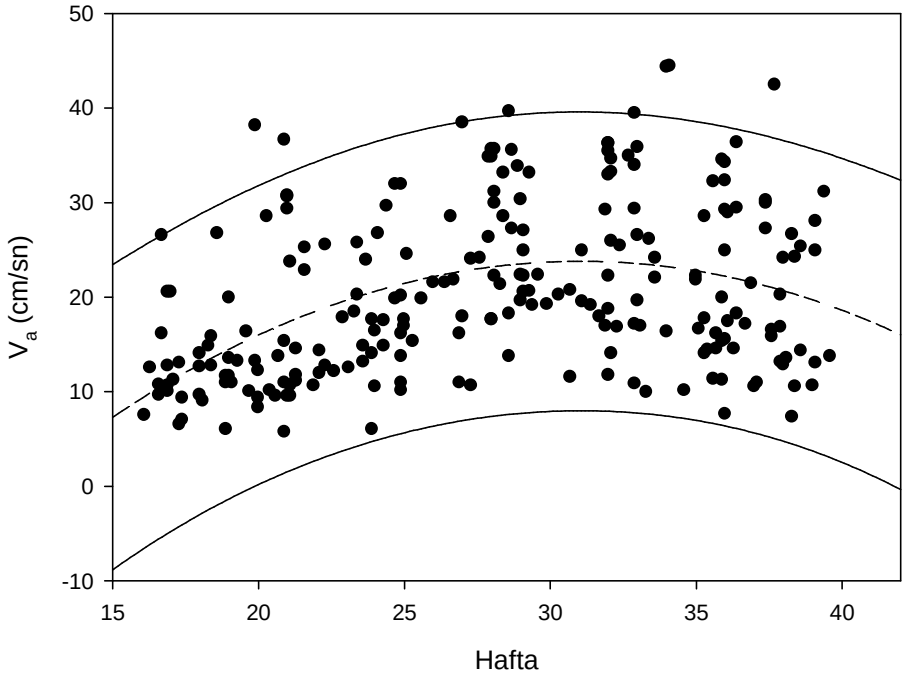
S, a, d dalgaları için akım hızları gebelik haftası ile anlamlı bir ilişki gösterme ve genel olarak gebelik haftası ile birlikte artmaktaydı. Gebelik haftası ve S, a, d dalgaları için akım hızları arasındaki ilişki en iyi ikinci dereceden denklem regresyon eğrisi ile temsil edildi. S, a, d dalgaları akım hızları için çizilen regresyon eğrileri sırasıyla Grafik 1-3'te izlenmektedir.



Grafik 1. S dalgası için referans aralığı
(ortalama ve % 95 CI). Adjusted R^2=0,10, s = -25,7533 (±13,0605 SH) + 4,6947 (±0,9801)*gestasyonel yaş - 0,0800 (±0,0175 SH)* (gestasyonel yaş $)^2$ (SH, standart hata)

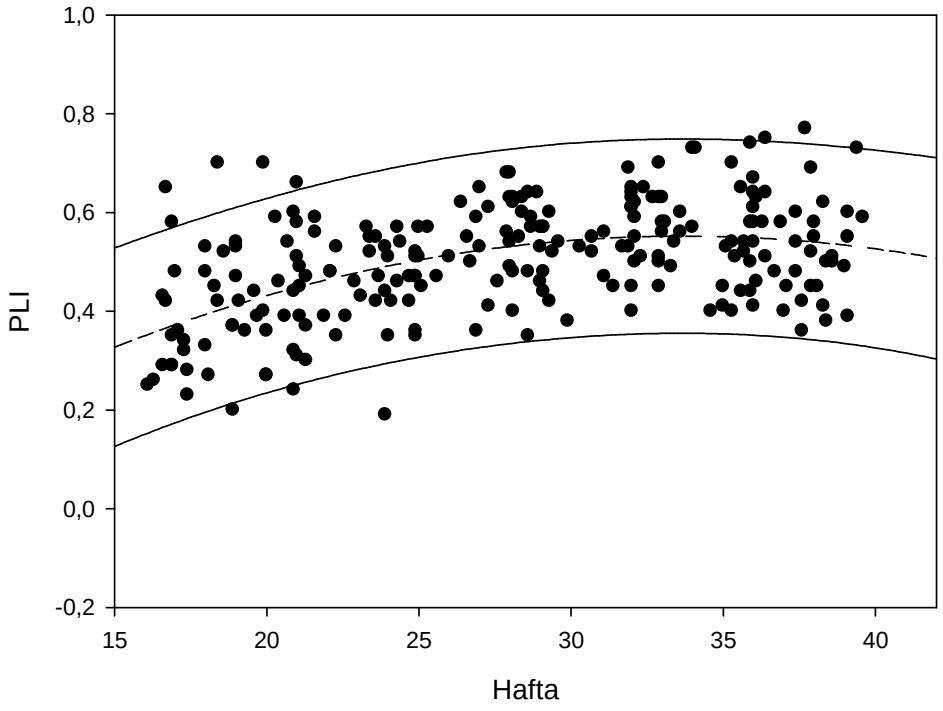


Grafik 2. d dalgası için referans aralığı
(ortalama ve %95 CI). Adjusted R^2=0,06, s = - 14,4349 (±11,3817 SH) + 3,2005 (±0,8541)*gestasyonel yaş - 0,0547 (±0,0153 SH)* (gestasyonel yaş)^2 (SH, standart hata)

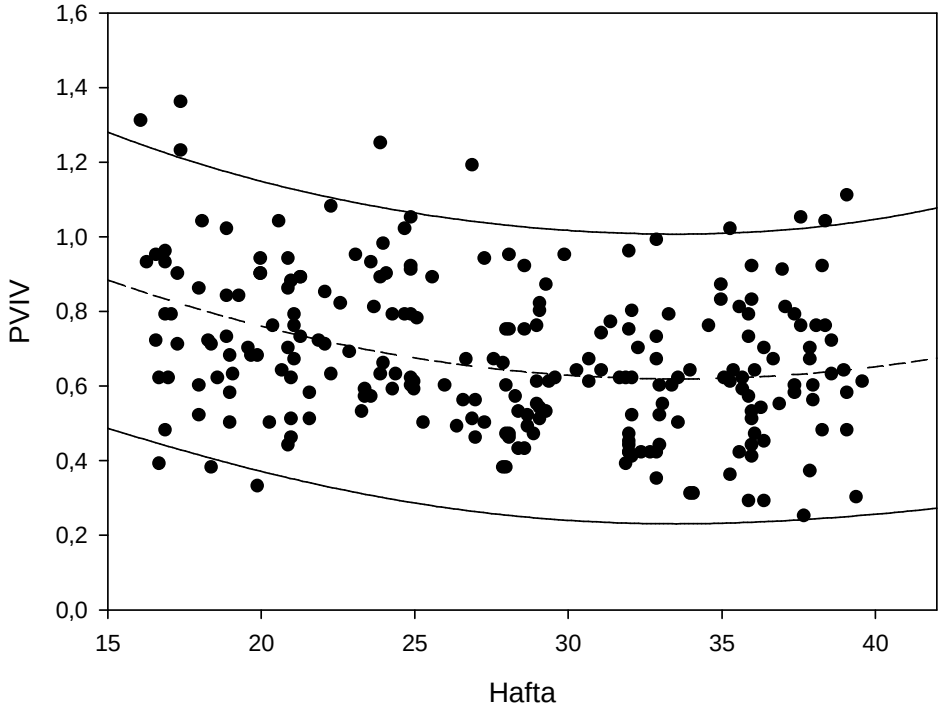


Grafik 3. a dalgası için referans aralığı
(ortalama ve %95 CI). Adjusted R^2=0,19, s = -38,0501 (±9,4634 SH) + 3,9880 (±0,7102)*gestasyonel yaş - 0,0643 (±0,0127 SH)* (gestasyonel yaş)^2 (SH, standart hata)

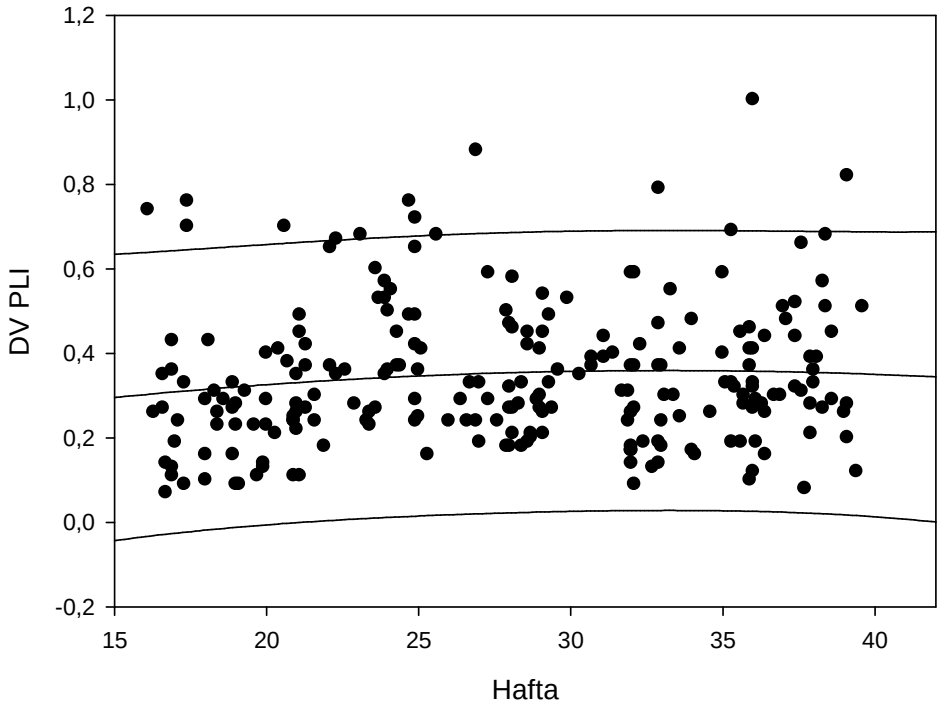
PLI, PVIV ve DVPLI endeksleri gebelik haftası ile anlamlı bir ilişki göstermekteydi. Gebelik haftası ile PLI, PVIV ve DVPLI indeksleri arasındaki ilişki en iyi ikinci dereceden denklem regresyon eğrisi ile temsil edildi. PLI, PVIV ve DVPLI için çizilen regresyon eğrileri sırasıyla Grafik 4-6'da izlenmektedir.



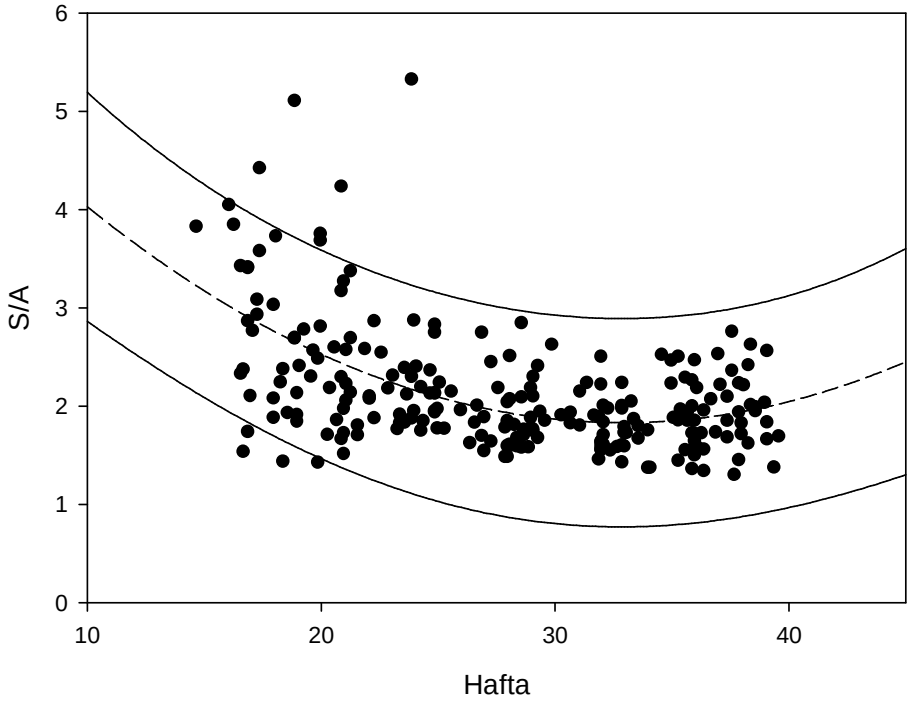
Grafik 4. PLI indeksi için referans aralığı
(ortalama ve %95 CI). Adjusted R^2=0,25, s = -0,1795 (±0,1179 SH) + 0,0435 (±0,0089)*gestasyonel yaş - 0,0006 (±0,0002 SH)* (gestasyonel yaş $)^2$ (SH, standart hata)



Grafik 5. PVIV indeksi için referans aralığı
(ortalama ve %95 CI). Adjusted R^2=0,10, s = - 1,4874 (±0,2328 SH) - 0,0518 (±0,0175)*gestasyonel yaş - 0,0008 (±0,0003 SH)* (gestasyonel yaş)^2 (SH, standart hata)



Grafik 6. DV PLI için referans aralığı
(ortalama ve %95 CI). Adjusted R^2=0,01, s = - 0,1466 (±0,1986 SH) + 0,0128 (±0,0149)*gestasyonel yaş - 0,0002 (±0,0003 SH)* (gestasyonel yaş)^2 (SH, standart hata)



Grafik 7. s/a için referans aralığı
(ortalama ve %95 CI). Adjusted R^2=0,29, s/a = 6,3698 (±0,6353 SH) -0,2762 (±0,0477)*gestasyonel yaş 0,0042 (±0,0009 SH)* (gestasyonel yaş)^2 (SH, standart hata)

Tablo 4 de V_s, V_d ile V_a ile PLI, PVIV ve DVPLI indekslerinin %95 öngörme sınırları için çizilen eğrilerin katsayıları verilmiştir.

Tablo 4. S, a, d dalgaları için akım hızları
PLI, PVIV ve DVPLI indekslerinin %95 üst ve %95 alt öngörme aralıklarını gösteren regresyon denklemlerinin katsayıları ($f=y0+sabit + b_1*[gestasyonel\ yaş] + b_2*[gestasyonel\ yaş]^2$

İndeks	Aralık	Katsayılar		
		Sabit	b_1	b_2
V_s	%95 Üst	,113	4,389	-,074
	%95 Alt	-51,619	5,001	-,085
V_d	%95 Üst	-51,619	5,001	-,085
	%95 Alt	-36,976	3,467	-,059
V_a	%95 Üst	-19,308	3,766	-,060
	%95 Alt	-56,792	4,210	-,068
PLI	%95 Üst	,054	,041	-,001
	%95 Alt	-,413	,046	-,001
PVIV	%95 Üst	1,949	-,057	,001
	%95 Alt	1,026	-,046	,001
DVPLI	%95 Üst	,540	,008	,000
	%95 Alt	-,247	,017	,000
s/a	%95 Üst	7.628	,291	,004
	%95 Alt	5,112	-,261	,004

6. TARTIŞMA

Riskli gebeliklerde sıklıkla duktus venozusun seri olarak ölçümleri yapılmaktadır. Bu ölçümlerin büyük çoğunluğu kesitsel araştırmalardan elde edilmiş referans değerleri kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada longitudinal olarak takip edilmiş bir grup gebede sık kullanılan bazı indekslerin referans değerlerini çıkardık.

Çalışmamızda elde edilen duktus venozus akım hızları ve indekslerinin karakteristiği daha önceden yapılmış geniş kesitsel ve longitudinal çalışmalarda elde edilenlere uymakla birlikte referans aralıkları tam olarak örtüşmemektedir (12-15). Kessler ve ark. longitudinal gözlem yaptıkları çalışmalarında, S dalgası yaklaşık 20 cm/sn a dalgasını ise yaklaşık 30-40 cm/sn daha yüksek bir hızda hesapladılar (15). Kessler ve ark. bulguları diğer geniş ölçekli çalışmalar ile örtüşmekle birlikte (13, 14) Hecher ve ark. ölçümlerinden yaklaşık 10 cm/sn daha yavaştır (12). Bahlmann ve ark. yaptığı ve 697 gebeyi kapsayan bir diğer geniş çalışmada S, A ve D dalgalarının akım hızları diğer çalışmalardakilere benzer şekilde yüksek ölçülmüş iken PLI, S/A ve PVIV indeksleri için bulunan referans değerler çalışmamız ile örtüşmektedir. Aynı durum genel olarak diğer çalışmaların bulguları için geçerlidir.

Çalışmamızda özellikle S, D ve a akım hızları için elde edilen farklı referans aralıklarını açıklayacak bir çok faktör bulunmaktadır. Öncelikle referans aralıkları varyasyonları muhtemelen ekipman, insonasyon tekniği, açı düzeltme ve populasyona bağlıdır. Çalışmamızda obstetrik sonuçları tamamen normal olan bir gebe grubu seçilmiştir. Diğer çalışmaların bir kısmında çalışmaya katılan gebeler daha sonra komplikasyonlar nedeniyle çalışmadan çıkarılmamış (13, 15) yada düşük riskli bir grup seçilmemiştir (14).

Ancak çalışmamızın diğer çalışmamalardan temel farklılığı muhtemelen duktus venozusun ölçüm yerinden kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada ölçüm duktus venozusun hemen başlangıç yerinden yada inferiyor vena kavaya birleştiği yerden yapılmamış, damarın yaklaşık olarak ortasından yapılmıştır. Diğer çalışmaların tamamında ölçümler duktus venozusun başlangıç yerinden yapılmıştır. Duktus venozus tipik olarak komşu venlere göre tüm kardiyak siklus boyunca yüksek velositeye sahiptir (26, 28, 31, 71, 75, 88). Erken gebelikten başlayarak (örneğin 10. hafta) 22. haftada plato yapana kadar velosite artar (26, 75). Venin başlangıcından yapılan ölçümlerde gebeliğin geri kalan kısmında pik velosite 40 ila 85 cm/s arasında değişir (28,71, 75, 88). Velosite paterni, sistolde bir pik (S), pasif diyastolik dolma esnasında bir diğer pik (D), aktif diyastolik dolma (atriyal kasılma) esnasında en aşağı noktaya (a) ulaşarak tüm kardiyak siklusu yansıtır. Tipik olarak atriyal kasılma esnasında iniş gebeliğin ikinci yarısında diğer prekordiyal venlerin aksine sıfır hattına ulaşmaz ancak 15.haftadan önce normal fetüslerde artan sayıda sıfır veya sıfırın altında velositeler gözlenmiştir (101). Çalışmamızda a dalgasının sıfıra yakın ölçümleri analizlere dahil edilmiş ve çıkarılmamıştır. Venin ortasından yapılan ölçümlerde başlangıç kısmına göre S ve D dalgasında hız düşmesi olmaktadır. Mutlak kan velositesi hem karaciğer perfüzyonunu yöneten porto-kaval basınç gradyanını direkt yansıtmakta (103) hem de velosite dalga formunu modifiye eden kardiyak olayları (71) yansıtmaktadır. Muhtemelen kalbe daha yakın bir nokta olduğundan a dalgasında daha düşük bir akım elde edilmektedir.

Çalışmamızda intra-observer değişim katsayısı S ve a dalgaları için kabul edilebilir sınırlarda bulundu (15). Gözlemciler arası varyasyon limitleri ise S için (-13;12 cm/s) ve a dalgası esnasında (-15;12cm/s) olarak bildirilmektedir (28). Ancak D dalgası için bulunan değer diğer çalışmalarda bir miktar yüksektir. Bu durum duktus venozus formunun geniş bir

normal varyasyona sahip olmasına bağlı olabilir. Duktus venozus ölçümlerinin %11'inde pasif diyastolik dolum (31) esnasında ikinci bir velosite piki görülmez ve kayıtların %3'ünde iyi tanımlanabilir alt nokta görülmez. Bu paternler normal fetüsde mümkün olan geometrik varyasyonların geniş aralığını yansıtmaktadır. Diyafram seviyesinde DV çıkımını veya IVC'yı sıkıştırmak, DV'a az veya hiç nabız içermeyen dalga iletimiyle artan dalga yansımalarına sebep olur ki bu da istmusda nonpulsatil dalga kaydına yol açar (66, 101). Bu normal fetüslerde sık görülen bir durum olmasına rağmen problemli gebelerde varlığına dair bilgi yoktur.

Genel olarak DV dopler değerlendirilmesi erken gebelikte özellikle 10-14. haftada düşük tekrarlanabilirliğe sahiptir. Fetal hareket ve respiratuar egzersiz DV velositesi üzerinde çok güçlü etkiye sahiptir ve standart değerlendirmede uzak durulmalıdır. Tekrarlanabilirlik indeksler için mutlak velositeye göre daha iyi bildirilmektedir (13). Zira akım hızlarında düşük değişim katsayısı elde etmek insonasyon açısını 0 yada mümkün olduğu kadar düşük tutmaya bağlı olduğu halde ki bu dalga formu analizinde daha az önemli bir detaydır. Çalışmamızda PLI ve S/A indeksi için elde edilen değişim katsayısı makul sınırlardadır. Ancak PVIV ve DV PLI indeksindeki intra observer değişim katsayısı muhtemelen D akım hızındaki değişim katsayısına bağlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızın diğer çalışmalarda bir farkı da 233 ölçüm içermesidir. Bu sayı bir referans aralığı oluşturmak için yeterli olmakla birlikte özellikle çalışma sonunda elde edilen değişim katsayılarının yüksek olması, daha çok gebe içeren bir örneklemde muhtemelen duktus venozus için doğal varyasyon oranını düşürecektir.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Duktus venozus ölçümlerinin damarın orta yerine yakın yapılması daha düşük mutlak akım hızlarına yol açmaktadır.
2. Çalışmamızda elde edilen referans aralıkları daha büyük örneklem içeren bir grupta tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Montenegro N, Matias A, Areias S, et al: Increased fetalnuchal translucency: possible involvement of early cardiacfailure. Ultrasound Obstet Gynecol 10:265-268,1997

2. Kiserud, T., Eik-Nes, S.H., Blaas, H.G., ve Hellevik, L.R., "Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus", *Lancet* **338**:1412-1414 (1991).

3. Hecher, K., Snijders, R., Campbell, S., ve Nicolaides, K., "Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases", *Am J Obstet Gynecol* **173**:10-15 (1995).

4. Hecher, K., Bilardo, C.M., Stigter, R.H., Ville, Y., Hackeloer, B.J., Kok, H.J., Senat, M.V., ve Visser, G.H., "Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study", *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**:564-570 (2001).

5. Baschat, A.A., Gembruch, U., Weiner, C.P., ve Harman, C.R., "Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses", *Ultrasound Obstet Gynecol* **22**:240-245 (2003).

6. Baschat, A.A., Guclu, S., Kush, M.L., Gembruch, U., Weiner, C.P., ve Harman, C.R., "Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance", *Am J Obstet Gynecol* **191**:277-284 (2004).

7. Baschat, A.A., ve Hecher, K., "Fetal growth restriction due to placental disease", *Semin Perinatol* **28**:67-80 (2004).

8. Huisman, T.W., Stewart, P.A., ve Wladimiroff, J.W., "Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus--a Doppler study", *Ultrasound Med Biol* **18**:33-37 (1992).

9. Oepkes, D., Vandenbussche, F.P., Van Bel, F., ve Kanhai, H.H., "Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies", *Obstet Gynecol* **82**:237-241 (1993).

10. DeVore, G.R., ve Horenstein, J., "Ductus venosus index: a method for evaluating right ventricular preload in the second-trimester fetus", *Ultrasound Obstet Gynecol* **3**:338-342 (1993).

11. Rizzo, G., Capponi, A., Arduini, D., ve Romanini, C., "Ductus venosus velocity waveforms in appropriate and small for gestational age fetuses", *Early Hum Dev* **39**:15-26 (1994).

12. Hecher, K., Campbell, S., Snijders, R., ve Nicolaides, K., "Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters", *Ultrasound Obstet Gynecol* **4**:381-390 (1994).

13. Bahlmann, F., Wellek, S., Reinhardt, I., Merz, E., Steiner, E., ve Welter, C., "Reference values of ductus venosus flow velocities and calculated waveform indices", *Prenat Diagn* **20**:623-634 (2000).

14. Axt-Fliedner, R., Wiegank, U., Fetsch, C., Friedrich, M., Krapp, M., Georg, T., ve Diedrich, K., "Reference values of fetal ductus venosus, inferior vena cava and hepatic vein blood flow velocities and waveform indices during the second and third trimester of pregnancy", *Arch Gynecol Obstet* **270**:46-55 (2004).

15. Kessler, J., Rasmussen, S., Hanson, M., ve Kiserud, T., "Longitudinal reference ranges for ductus venosus flow velocities and waveform indices", *Ultrasound Obstet Gynecol* **28**:890-898 (2006).

16. Barclay DM, Franklin KJ, Prichard MML, editors, The Foetal Circulation and Cardiovascular System, and the Changes That They Undergo at Birth, Blackwell, Oxford, 1944.

17. Barcroft J. Researches On Pre-natal Life, Blackwell, Oxford, 1946.

18. Patten BM, Sommerfield WA, Paff GH. Functional limitations of the foramen ovale in the human foetal heart. Anat Rec 1929;44:165–78.

19. Rudolph, A.M., "Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb", *Circ Res* **57**:811-821 (1985).

21. Chinn, D.H., Filly, R.A., ve Callen, P.W., "Ultrasonic evaluation of fetal umbilical and hepatic vascular anatomy", *Radiology* **144**:153-157 (1982).

22. Kiserud, T., "The ductus venosus", *Semin Perinatol* **25**:11-20 (2001).

23. Fugelseth, D., Kiserud, T., Liestol, K., Langslet, A., ve Lindemann, R., "Ductus venosus blood velocity in persistent pulmonary hypertension of the newborn", *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **81**:F35-39 (1999).

24. Montenegro, N., Matias, A., Areias, J.C., ve Barros, H., "Ductus venosus revisited: a Doppler blood flow evaluation in the first trimester of pregnancy", *Ultrasound Med Biol* **23**:171-176 (1997).

25. Matias, A., Huggon, I., Areias, J.C., Montenegro, N., ve Nicolaides, K.H., "Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10-14 weeks", *Ultrasound Obstet Gynecol* **14**:307-310 (1999).

26. Welch, K.K., ve Malone, F.D., "Nuchal translucency-based screening", *Clin Obstet Gynecol* **46**:909-922 (2003).

27. Maiz, N., Valencia, C., Kagan, K.O., Wright, D., ve Nicolaides, K.H., "Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation", *Ultrasound Obstet Gynecol* **33**:512-517 (2009).

28 Kiserud, T., Eik-Nes, S.H., Blaas, H.G., ve Hellevik, L.R., "Foramen ovale: an ultrasonographic study of its relation to the inferior vena cava, ductus venosus and hepatic veins", *Ultrasound Obstet Gynecol* **2**:389-396 (1992).

29. Kiserud, T., Hellevik, L.R., Eik-Nes, S.H., Angelsen, B.A., ve Blaas, H.G., "Estimation of the pressure gradient across the fetal ductus venosus based on Doppler velocimetry", *Ultrasound Med Biol* **20**:225-232 (1994).

30. Kiserud, T., Rasmussen, S., ve Skulstad, S., "Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus", *Am J Obstet Gynecol* **182**:147-153 (2000).

31. Huisman, T.W., Gittenberger-de Groot, A.C., ve Wladimiroff, J.W., "Recognition of a fetal subdiaphragmatic venous vestibulum essential for fetal venous Doppler assessment", *Pediatr Res* **32**:338-341 (1992).

32. Kiserud, T., "Hemodynamics of the ductus venosus", *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **84**:139-147 (1999).

33. Champetier, J., Yver, R., ve Tomasella, T., "Functional anatomy of the liver of the human fetus: applications to ultrasonography", *Surg Radiol Anat* **11**:53-62 (1989).

34. Behrman, R.E., Lees, M.H., Peterson, E.N., De Lannoy, C.W., ve Seeds, A.E., "Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate", *Am J Obstet Gynecol* **108**:956-969 (1970).

35. Edelstone, D.I., Rudolph, A.M., ve Heymann, M.A., "Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in utero", *Circ Res* **42**:426-433 (1978).

36. Edelstone, D.I., ve Rudolph, A.M., "Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs", *Am J Physiol* **237**:H724-729 (1979).

37. Lind, J., ve Wegelius, C., "Angiocardiographic studies on the human foetal circulation; a preliminary report", *Pediatrics* **4**:391-400 (1949).

38. Mavrides, E., Moscoso, G., Carvalho, J.S., Campbell, S., ve Thilaganathan, B., "The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14-19 weeks of gestation", *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**:598-604 (2001).

39. Mavrides, E., Moscoso, G., Carvalho, J.S., Campbell, S., ve Thilaganathan, B., "The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies", *Ultrasound Obstet Gynecol* **19**:39-46 (2002).

40. Dickson, A.D., "The development of the ductus venosus in man and the goat", *J Anat* **91**:358-368 (1957).

41. Severn, C.B., "A morphological study of the development of the human liver. II. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts and associated venous channels", *Am J Anat* **133**:85-107 (1972).

42. Bellotti, M., Pennati, G., De Gasperi, C., Battaglia, F.C., ve Ferrazzi, E., "Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**:H1256-1263 (2000).

43. Pearson, A.A., ve Sauter, R.W., "The innervation of the umbilical vein in human embryos and fetuses", *Am J Anat* **125**:345-352 (1969).

44. Pearson, A.A., ve Sauter, R.W., "Observations on the phrenic nerves and the ductus venosus in human embryos and fetuses", *Am J Obstet Gynecol* **110**:560-565 (1971).

45. Ehinger, B., Gennser, G., Owman, C., Persson, H., ve Sjoberg, N.O., "Histochemical and pharmacological studies on amine mechanisms in the umbilical cord, umbilical vein and ductus venosus of the human fetus", *Acta Physiol Scand* **72**:15-24 (1968).

46. Coceani, F., Adeagbo, A.S., Cutz, E., ve Olley, P.M., "Autonomic mechanisms in the ductus venosus of the lamb", *Am J Physiol* **247**:H17-24 (1984).

47. Coceani, F., "The control of the ductus venosus: an update", *Eur J Pediatr* **152**:976-977 (1993).

48. Tchirikov, M., Kertschanska, S., ve Schroder, H.J., "Differential effects of catecholamines on vascular rings from ductus venosus and intrahepatic veins of fetal sheep", *J Physiol* **548**:519-526 (2003).

49. Adeagbo, A.S., Coceani, F., ve Olley, P.M., "The response of the lamb ductus venosus to prostaglandins and inhibitors of prostaglandin and thromboxane synthesis", *Circ Res* **51**:580-586 (1982).

50. Adeagbo, A.S., Bishai, I., Lees, J., Olley, P.M., ve Coceani, F., "Evidence for a role of prostaglandin I2 and thromboxane A2 in the ductus venosus of the lamb", *Can J Physiol Pharmacol* **63**:1101-1105 (1985).

51. Morin, F.C., 3rd, "Prostaglandin E1 opens the ductus venosus in the newborn lamb", *Pediatr Res* **21**:225-228 (1987).

52. Adeagbo, A.S., Breen, C.A., Cutz, E., Lees, J.G., Olley, P.M., ve Coceani, F., "Lamb ductus venosus: evidence of a cytochrome P-450 mechanism in its contractile tension", *J Pharmacol Exp Ther* **252**:875-879 (1990)

53. Edelstone, D.I., Rudolph, A.M., ve Heymann, M.A., "Effects of hypoxemia and decreasing umbilical flow liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs", *Am J Physiol* **238**:H656-663 (1980).

54. Coceani, F., ve Olley, P.M., "The control of cardiovascular shunts in the fetal and perinatal period", *Can J Physiol Pharmacol* **66**:1129-1134 (1988).

55. Momma, K., Ito, T., ve Ando, M., "In situ morphology of the ductus venosus and related vessels in the fetal and neonatal rat", *Pediatr Res* **32**:386-389 (1992).

56. Kiserud, T., Ozaki, T., Nishina, H., Rodeck, C., ve Hanson, M.A., "Effect of NO, phenylephrine, and hypoxemia on ductus venosus diameter in fetal sheep", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**:H1166-1171 (2000).

57. Itskovitz, J., LaGamma, E.F., ve Rudolph, A.M., "The effect of reducing umbilical blood flow on fetal oxygenation", *Am J Obstet Gynecol* **145**:813-818 (1983).

58. Berger, R., Jensen, A., Krieglstein, J., ve Steigelmann, J.P., "Cerebral energy metabolism in fetal guinea pigs during moderate maternal hypoxemia at 0.75 of gestation", *J Dev Physiol* **19**:193-196 (1993).

59. Itskovitz, J., LaGamma, E.F., ve Rudolph, A.M., "Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O2 delivery", *Am J Physiol* **252**:H100-109 (1987).

60. Meyers, R.L., Paulick, R.P., Rudolph, C.D., ve Rudolph, A.M., "Cardiovascular responses to acute, severe haemorrhage in fetal sheep", *J Dev Physiol* **15**:189-197 (1991).

61. Jensen, A., Roman, C., ve Rudolph, A.M., "Effects of reducing uterine blood flow on fetal blood flow distribution and oxygen delivery", *J Dev Physiol* **15**:309-323 (1991).

62. Tchirikov, M., Rybakowski, C., Huneke, B., ve Schroder, H.J., "Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation", *Am J Obstet Gynecol* **178**:943-949 (1998).

63. Bristow, J., Rudolph, A.M., ve Itskovitz, J., "A preparation for studying liver blood flow, oxygen consumption, and metabolism in the fetal lamb in utero", *J Dev Physiol* **3**:255-266 (1981).

64. Dawes, G.S., ve Mott, J.C., "Changes in O2 Distribution and Consumption in Foetal Lambs with Variations in Umbilical Blood Flow", *J Physiol* **170**:524-540 (1964).

65. Themis M, Schneider H, Kiserud T, et al: Successful expression of β galactosidase and factor IX transgenes in fetal and neonatal sheep after ultrasound-guided percutaneous adenovirus vector administration into the umbilical vein. Gene Therapy 6:1239-1248, 1999

66. Tchirikov, M., Kertschanska, S., ve Schroder, H.J., "Obstruction of ductus venosus stimulates cell proliferation in organs of fetal sheep", *Placenta* **22**:24-31 (2001).

67. Tchirikov, M., Kertschanska, S., Sturenberg, H.J., ve Schroder, H.J., "Liver blood perfusion as a possible instrument for fetal growth regulation", *Placenta* **23 Suppl A**:S153-158 (2002).

68. Edelstone, D.I., "Regulation of blood flow through the ductus venosus", *J Dev Physiol* **2**:219-238 (1980).

69. Kiserud, T., Stratford, L., ve Hanson, M.A., "Umbilical flow distribution to the liver and the ductus venosus: an in vitro investigation of the fluid dynamic mechanisms in the fetal sheep", *Am J Obstet Gynecol* **177**:86-90 (1997).

70. Paulick, R.P., Meyers, R.L., Rudolph, C.D., ve Rudolph, A.M., "Venous and hepatic vascular responses to indomethacin and prostaglandin E1 in the fetal lamb", *Am J Obstet Gynecol* **163**:1357-1363 (1990).

71. Paulick, R.P., Meyers, R.L., ve Rudolph, A.M., "Vascular responses of umbilical-placental circulation to vasodilators in fetal lambs", *Am J Physiol* **261**:H9-14 (1991).

72. Bocking, A.D., Gagnon, R., White, S.E., Homan, J., Milne, K.M., ve Richardson, B.S., "Circulatory responses to prolonged hypoxemia in fetal sheep", *Am J Obstet Gynecol* **159**:1418-1424 (1988).

73. Kilavuz, O., Vetter, K., Kiserud, T., ve Vetter, P., "The left portal vein is the watershed of the fetal venous system", *J Perinat Med* **31**:184-187 (2003).

74. Kiserud, T., Kilavuz, O., ve Hellevik, L.R., "Venous pulsation in the fetal left portal branch: the effect of pulse and flow direction", *Ultrasound Obstet Gynecol* **21**:359-364 (2003).

75. Kiserud, T., "Ductus venosus blood velocity in myeloproliferative disorders", *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**:184-185 (2001).

76. Pennati, G., Redaelli, A., Bellotti, M., ve Ferrazzi, E., "Computational analysis of the ductus venosus fluid dynamics based on Doppler measurements", *Ultrasound Med Biol* **22**:1017-1029 (1996).

77. Hellevik, L.R., Kiserud, T., Irgens, F., Ytrehus, T., ve Eik-Nes, S.H., "Simulation of pressure drop and energy dissipation for blood flow in a human fetal bifurcation", *J Biomech Eng* **120**:455-462 (1998).

78. Loberant, N., Barak, M., Gaitini, D., Herskovits, M., Ben-Elisha, M., ve Roguin, N., "Closure of the ductus venosus in neonates: findings on real-time gray-scale, color-flow Doppler, and duplex Doppler sonography", *AJR Am J Roentgenol* **159**:1083-1085 (1992).

79. Fugelseth, D., Lindemann, R., Liestol, K., Kiserud, T., ve Langslet, A., "Ultrasonographic study of ductus venosus in healthy neonates", *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **77**:F131-134 (1997).

80. Fugelseth, D., Lindemann, R., Liestol, K., Kiserud, T., ve Langslet, A., "Postnatal closure of ductus venosus in preterm infants < or = 32 weeks. An ultrasonographic study", *Early Hum Dev* **53**:163-169 (1998).

81. Fugelseth D, Guthenberg C, Hagenfeldt L, et al: Patent ductus venosus does not lead to alimentary galactosaemia in preterm infants. Acta Paediatr (in press) 2001

82. Borrell, A., Antolin, E., Costa, D., Farre, M.T., Martinez, J.M., ve Fortuny, A., "Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy", *Am J Obstet Gynecol* **179**:1612-1617 (1998).

83. Matias, A., Gomes, C., Flack, N., Montenegro, N., ve Nicolaides, K.H., "Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow", *Ultrasound Obstet Gynecol* **12**:380-384 (1998).

84. Matias, A., Montenegro, N., Areias, J.C., ve Leite, L.P., "Haemodynamic evaluation of the first trimester fetus with special emphasis on venous return", *Hum Reprod Update* **6**:177-189 (2000).

85. Borrell, A., Martinez, J.M., Seres, A., Borobio, V., Cararach, V., ve Fortuny, A., "Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy", *Prenat Diagn* **23**:921-926 (2003).

86. Reed, K.L., Appleton, C.P., Anderson, C.F., Shenker, L., ve Sahn, D.J., "Doppler studies of vena cava flows in human fetuses. Insights into normal and abnormal cardiac physiology", *Circulation* **81**:498-505 (1990).

87. Reed, K.L., Chaffin, D.G., Anderson, C.F., ve Newman, A.T., "Umbilical venous velocity pulsations are related to atrial contraction pressure waveforms in fetal lambs", *Obstet Gynecol* **89**:953-956 (1997).

88. Kiserud, T., Eik-Nes, S.H., Blaas, H.G., Hellevik, L.R., ve Simensen, B., "Ductus venosus blood velocity and the umbilical circulation in the seriously growth-retarded fetus", *Ultrasound Obstet Gynecol* **4**:109-114 (1994).

89. Rizzo, G., Capponi, A., Rinaldo, D., Arduini, D., ve Romanini, C., "Ventricular ejection force in growth-retarded fetuses", *Ultrasound Obstet Gynecol* **5**:247-255 (1995).

90. Hecher, K., Campbell, S., Doyle, P., Harrington, K., ve Nicolaides, K., "Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies", *Circulation* **91**:129-138 (1995).

91. Rizzo, G., Capponi, A., Talone, P.E., Arduini, D., ve Romanini, C., "Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses", *Ultrasound Obstet Gynecol* **7**:401-410 (1996).

92. Reuss, M.L., Rudolph, A.M., ve Dae, M.W., "Phasic blood flow patterns in the superior and inferior venae cavae and umbilical vein of fetal sheep", *Am J Obstet Gynecol* **145**:70-78 (1983).

93. Hasaart, T.H., ve de Haan, J., "Phasic blood flow patterns in the common umbilical vein of fetal sheep during umbilical cord occlusion and the influence of autonomic nervous system blockade", *J Perinat Med* **14**:19-26 (1986).

94. Tchirikov, M., Eisermann, K., Rybakowski, C., ve Schroder, H.J., "Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia in fetal lambs", *Ultrasound Obstet Gynecol* **11**:426-431 (1998).

95. Kiserud, T., Jauniaux, E., West, D., Ozturk, O., ve Hanson, M.A., "Circulatory responses to maternal hyperoxaemia and hypoxaemia assessed non-invasively in fetal sheep at 0.3-0.5 gestation in acute experiments", *BJOG* **108**:359-364 (2001).

96. Giussani, D.A., Spencer, J.A., Moore, P.J., Bennet, L., ve Hanson, M.A., "Afferent and efferent components of the cardiovascular reflex responses to acute hypoxia in term fetal sheep", *J Physiol* **461**:431-449 (1993).

97. Giussani, D.A., Riquelme, R.A., Moraga, F.A., McGarrigle, H.H., Gaete, C.R., Sanhueza, E.M., Hanson, M.A., ve Llanos, A.J., "Chemoreflex and endocrine components of cardiovascular responses to acute hypoxemia in the llama fetus", *Am J Physiol* **271**:R73-83 (1996).

98. Gudmundsson, S., Gunnarsson, G.O., Hokegard, K.H., Ingemarsson, J., ve Kjellmer, I., "Venous Doppler velocimetry in relationship to central venous pressure and heart rate during hypoxia in the ovine fetus", *J Perinat Med* **27**:81-90 (1999).

99. Hecher, K., Snijders, R., Campbell, S., ve Nicolaides, K., "Fetal venous, arterial, and intracardiac blood flows in red blood cell isoimmunization", *Obstet Gynecol* **85**:122-128 (1995).

100. Hecher, K., Ville, Y., Snijders, R., ve Nicolaides, K., "Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome", *Ultrasound Obstet Gynecol* **5**:318-324 (1995).

101. Hofstaetter, C., Plath, H., ve Hansmann, M., "Prenatal diagnosis of abnormalities of the fetal venous system", *Ultrasound Obstet Gynecol* **15**:231-241 (2000).

102. Jorgensen, C., ve Andolf, E., "Four cases of absent ductus venosus: three in combination with severe hydrops fetalis", *Fetal Diagn Ther* **9**:395-397 (1994).

103. Siven, M., Ley, D., Hagerstrand, I., ve Svenningsen, N., "Agenesis of the ductus venosus and its correlation to hydrops fetalis and the fetal hepatic circulation: case reports and review of the literature", *Pediatr Pathol Lab Med* **15**:39-50 (1995).

104. Shih, J.C., Shyu, M.K., Hsieh, M.H., Yang, J.H., Huang, S.F., Lin, G.J., ve Hsieh, F.J., "Agenesis of the ductus venosus in a case of monochorionic twins which mimics twin-twin transfusion syndrome", *Prenat Diagn* **16**:243-246 (1996).

105. Avni, E.F., Ghysels, M., Donner, C., ve Damis, E., "In utero diagnosis of congenital absence of the ductus venosus", *J Clin Ultrasound* **25**:456-458 (1997).

106. Gembruch, U., Baschat, A.A., Caliebe, A., ve Gortner, L., "Prenatal diagnosis of ductus venosus agenesis: a report of two cases and review of the literature", *Ultrasound Obstet Gynecol* **11**:185-189 (1998).

107. Achiron, R., Hegesh, J., Yagel, S., Lipitz, S., Cohen, S.B., ve Rotstein, Z., "Abnormalities of the fetal central veins and umbilico-portal system: prenatal ultrasonographic diagnosis and proposed classification", *Ultrasound Obstet Gynecol* **16**:539-548 (2000).

108. Contratti, G., Banzi, C., Ghi, T., Perolo, A., Pilu, G., ve Visentin, A., "Absence of the ductus venosus: report of 10 new cases and review of the literature", *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**:605-609 (2001).

109. Brizot, M.L., Schultz, R., Patroni, L.T., Lopes, L.M., Armbruster-Moraes, E., ve Zugaib, M., "Trisomy 10: ultrasound features and natural history after first trimester diagnosis", *Prenat Diagn* **21**:672-675 (2001).

110. Jaeggi, E.T., Fouron, J.C., Hornberger, L.K., Proulx, F., Oberhansli, I., Yoo, S.J., ve Fermont, L., "Agenesis of the ductus venosus that is associated with extrahepatic umbilical vein drainage: prenatal features and clinical outcome", *Am J Obstet Gynecol* **187**:1031-1037 (2002).

111. Rudolph, C.D., Meyers, R.L., Paulick, R.P., ve Rudolph, A.M., "Effects of ductus venosus obstruction on liver and regional blood flows in the fetal lamb", *Pediatr Res* **29**:347-352 (1991).

112. Nathanielsz, P.W., ve Hanson, M.A., "The fetal dilemma: spare the brain and spoil the liver", *J Physiol* **548**:333 (2003).

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

"DUKTUS VENOZUS AKIM HIZLARI VE DOPPLER DALGA İNDEKSLERİ İÇİN LONGİTUDİNAL REFERANS ARALIKLARI"

Dr. Lale USTA

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 19.11.2004

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 16.02.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 16.02.2010

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Ragıp Atakan AL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Sedat KADANALI

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Metin İNGEÇ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Durkaya ÖREN

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Mehmet KIZILKAYA

Anabilim Dalı Başkanı :Doç. Dr. Metin İNGEÇ

ŞUBAT 2010
ERZURUM