

**T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**DOPPLER USG İNCELEMEDE ANORMAL ÖLÇÜMLER SAPTANAN  
GEBELERİN KORDON KANINDAKİ CD33 VE ERİTROPOETİN DEĞERLERİNİN  
NORMAL GEBELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr.Ali Gökhan BOLLUK  
UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Mansur KAMACI  
TEZ DANIŞMANI**

## İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ	3
2. ÖZET	4
3. SUMMARY	5
4. GİRİŞ VE AMAÇ	6
5. GENEL BİLGİLER	7
6. GEREÇ VE YÖNTEM	33
7. BULGULAR	37
8. TARTIŞMA	40
9. SONUÇ	46
10. KAYNAKLAR	47
11. SİMGELER VE KISALTMALAR	56
12. ÖZGEÇMİŞ	57
13. ETİK KURUL KARARI	58

## 1-ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum engin hoşgörüsü ile yetişmemde büyük emeği olan tez hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Mansur KAMACI'ya;

Titizliği, disiplin anlayışı, bilimselliği ile her zaman örnek teşkil edecek olan saygıdeğer hocam Doç.Dr.Güler ŞAHİN'e;

Çalışkanlığı, bilimselliği, becerikliliği ve engin bilgisi ile kendisini örnek aldığım Yrd.Doç.Dr.Evrin ERDEMOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarından beri beraber çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim ve her zaman desteğini gördüğüm Yrd.Doç.Dr.Ali KOLUSARI'ya;

Kliniğimizdeki iyi-kötü günlerimizi beraber geçirdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuar çalışmalarında yardımlarını gördüğüm Biyokimya ve Hematoloji laboratuarından Mustafa Sarp ve İlker Toktamış'a, ayrıca kliniğimizin tüm hemşire ve personeline sonsuz teşekkürler....

**Dr.Gökhan BOLLUK**

**Van-2006**

## 2-ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada umbilikal ve uterin arter Doppler USG incelemede anormallik saptanan gebelerin umbilikal kord kanı CD 33 ve eritropoetin değerlerinin irdelenmesi ve bunların normal gebelerle karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Doğumları kliniğimizde gerçekleştirilen toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 20'sinde umbilikal ve uterin arter Doppler USG incelemede anormallik saptanırken, diğer 20'sinde Doppler USG incelemede bir anormallik saptanmamıştı. Bu hastalardan doğumdan sonra her iki taraftan çift klemplenmiş umbilikal kordonda, umbilikal arterden kan gazı, eritropoetin ve CD33 ölçümleri için kan örnekleri alındı. Sosyodemografik veriler, antepartum, intrapartum test sonuçları, eylem ve doğum özellikleri ile yenidoğan bebeklerin muayene bulguları, Doppler USG yapılma zamanı ile doğum arasındaki süre kaydedildi. Gruplar arasındaki kan gazı parametreleri, eritropoetin ve CD33 düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkileri araştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında parite, gebelik yaşları, gebelik haftası ve yenidoğan bebeklerin doğum ağırlıkları açısından farklılık yoktu. Doppler USG incelemede anormallik saptanan grupta diğer gruba göre kordon kanında anlamlı derecede yüksek CD33 ve eritropoetin değerleri saptandı.

**Sonuç:** Kronik hipoksemiyle Doppler USG anormalliğinin iç içe olduğunu ve özellikle son yıllarda kordon kanı transplantasyonu için kullanımı tercih edilen yüksek CD33 değerli kanların anormal Doppler USG bulguları saptanan gebelerin kordon kanı için de geçerli olabileceği sonucuna varabiliriz.

### **3-SUMMARY**

**Objective:** In this study, we aimed to investigate umbilical cord blood CD33 and erythropoietin(EPO) levels of pregnant women with abnormal umbilical and uterine artery Doppler waveforms and to compare with normal pregnancies.

**Materials and Methods:** Total 40 pregnant women who had their delivery in our clinic were included in this study. Of these 40 women, while 20 patients had abnormal umbilical and uterine artery Doppler waveforms, the other 20 patients had normal umbilical and uterine artery Doppler waveforms. After the delivery, blood samples were taken from umbilical artery of double clamped umbilical cord for blood gas parameters, EPO and CD33. Sociodemographic findings, antepartum, intrapartum test results, labor and delivery characteristics and newborn examination results were recorded. Time between Doppler screen and delivery were recorded. Blood gas parameters, EPO and CD33 levels between groups were analyzed. Mann-Whitney U test and t-test were used as statistical methods.

**Results:** There were no differences between parity, gestational ages and newborn weights of the groups. Cord blood CD33 and EPO levels of group with abnormal umbilical and uterine artery Doppler waveforms were significantly higher than group with normal umbilical and uterine artery Doppler waveforms.

**Conclusion:** Pathology on Doppler screen show us connection between chronic hypoxemia and abnormal on Doppler screen and preference of blood with high CD33 levels for cord blood transplantation especially during last years can also used with preference of cord blood with abnormal Doppler findings.

#### 4-GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gebeliğin tanısında ve takibinde ultrasonografik inceleme, klinik muayene ve laboratuvar tetkiklerinin yanında vazgeçilmez yerini almıştır. Özellikle Doppler USG kullanımı ile uteroplental, umbilikal ve fetal damarlardaki kan akımları hakkında noninvaziv olarak bilgi toplamak mümkündür. Uterin ve umbilikal arterlerin incelenmesi uteroplental ve fetoplental perfüzyon konusunda bilgi verirken, fetal organların Doppler çalışması fetal hipoksemiye cevaben oluşan hemodinamik değişimleri göstermede faydalıdır. Yine fetal dolaşımın Doppler ile değerlendirilmesi birçok patolojik gebeliğin fizyopatolojisi hakkında bize bilgi vermekte ve obstetrik yönetimde faydalı olmaktadır.

Önceden hayal olan pek çok damardan bilgi toplamak ve böylece fetüsü ve gebeliği daha iyi değerlendirmek obstetrik rutinin bir parçası haline gelmektedir. Konu halen yoğun olarak araştırılmaktadır ve bu teknolojinin klinik yararlılığı yapılan ve yapılacak araştırmalarla daha da belirginleşecektir.

Hipoksi; fetüs ve yenidoğanı etkileyen önemli olaylardan biri olup özellikle son yıllarda neonatal mortalitenin başta gelen nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. İşte bu sıkıntılı durumu tespit edebilmek için umbilikal kordon kanı değerlendirilmesi, fetal kalp hızının izlenmesi, Doppler USG gibi birçok yöntem yardımıyla fetusun ve yenidoğanın sağlıklı bir şekilde izlenmesi ve gerekli tıbbi müdahalenin yapılmasında kolaylıklar sağlanmaya çalışılmıştır.

Eritropoetin (EPO); hem fetal hem de erişkin yaşamda eritropoezisin doğal stimülatörüdür ve hipoksi ile tetiklenmektedir. Bu glikoprotein plasentayı geçemediği için; artmış umbilikal kord kanı eritropoetin düzeyleri, fetal hipoksinin bir göstergesi olabilir. Yapılmış olan çalışmalarda, kronik fetal hipoksi ile ilişkili olduğu düşünülen amniyon mayisinde mekonyum bulunan olgularda, postterm bebeklerde, intrauterin gelişme geriliği olanlar bebeklerde kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek umbilikal kord plazma EPO düzeyleri bildirilmiştir.

CD33 (SIGLEC-3) temel olarak matür myeloid hücre yüzeylerinde izlenen biyolojik rolü tam olarak bilinmeyen hücre gelişimi ve aktivasyonunda rol oynadığı düşünülen bir yüzeyel markerdir. Özellikle son yıllarda kordon kanı transplantasyonu için yüksek içerikli

CD33 kanların kullanımının tercih edilmesinden dolayı bu konuda ileri araştırmalar ve çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada umbilikal ve uterin arter Doppler USG incelemede anormallik saptanan gebelerin umbilikal kord kanı CD 33 ve eritropoetin değerlerinin irdelenmesi ve bunların normal gebelerle karşılaştırılması amaçlandı.

## **5.GENEL BİLGİLER**

### **5.1 Gebelikte Fetal ve Maternal Plasental Ünite**

Fertilizasyon ovulasyondan sonra 12-24 saat içinde genellikle tuba uterinanın ampulla bölümünde gerçekleşir. Fertilize olmuş yumurta tuba içerisinde ilerleyerek yaklaşık 4 gün sonra uterusu ulaşır. Bu süre zarfında mitotik bölünme ile fertilize olmuş yumurta blastokiste dönüşür. Yani blastokist oluşumu uterusu ulaşılmasıyla aynı zamana denk gelir. Fertilizasyondan 6-7 gün sonra blastokist endometriuma implante olmaya başlar. İmplantasyon blastokistin tam olarak endometriuma gömüldüğü veya endometrium tarafından tamamen sarıldığında tamamlanmış olur. Bu da ortalama 9 günde gerçekleşir. İmplantasyon esnasında blastokist, maternal damarların trofoblastik invazyonu ile maternal kan akımına ulaşır. Bu olaylar sırasında endometriumda birçok değişiklikler olur. Progesterona bağımlı bu değişikliklere desidual reaksiyon adı verilir(1,2).

İmplante olmuş blastokistle komşuluğuna bağlı olarak desidua isimlendirilir. Blastokistin hemen altına desidua bazalis, blastokisti çevreleyen kısmına desidua kapsülaris, geride kalan diğer endometrium kısmına da desidua pariatalis veya desidua vera denir(1).

Gebeliğin erken döneminde koryonun tüm yüzeyi villuslarla kaplı iken gebelik ilerledikçe iki bölgenin farklılaştığı görülür. Desidua bazalisle bitişik olan fetal kutup tarafındaki villuslarda kan akımı daha fazla olduğundan gelişim devam eder, bu bölgeye koryon frondozum adı verilir. İmplantasyon sahasının karşısındaki desidua kapsülaris ile

temasta olan villuslarda ise dejenerasyon başlar ve 12. haftanın sonunda koryon leave adı verilen düzgün bir zar oluşur. Plasenta; fetal(koryon frondozum) ve maternal ( desidua bazalis) elementler içeren bir organdır. 12.haftadan sonra plasentanın konumu ve yapısı ultrasonografi ile saptanabilir(3).

Plasenta henüz fonksiyonları tam olarak anlayamamış bir organdır. Maternal doku ve damarları invaze eder. Ama yabancı bir doku olarak algılanmaz ve reaksiyona uğramaz. İnvaziv özelliği maternal-fetal kan akımının yeterince gelişmesi için önemlidir.

İnsan plasentası diskoid yapıda olup gebelik boyunca sadece tek trofoblast tabakası devamlılığını koruduğundan hemomonokoryal olarak kabul edilir. İkinci trimesterin başlarında, plasentanın büyüklüğü fetusun boyutlarına yakındır ve büyümesi miada kadar sürer. Gebelik ilerledikçe, plasenta fetusa göre ufak kalır ve doğuma yakın plasenta ağırlığının fetus ağırlığına oranı yaklaşık 1/6 'dır. Miadda plasenta dairesel veya oval biçimde olup 15-20 cm çapında ve 2-3 cm kalınlığındadır. Ağırlığı yaklaşık olarak 450-500 gr'dır. Plasentanın en küçük anatomik birimi olan kotiledonların her biri tek bir ana villustan köken alır. İnsan plasentasında yaklaşık 100 kotiledon bulunur. İki veya daha fazla kotiledonun bir araya gelmesiyle lobül (plasentom) oluşur. Lobüller bir araya geldiğinde loblar oluşur. Plasentada 12-20 lob vardır(4,5).

Gebeliğin sonunda plasentada materno-fetal değişime yarayan yaklaşık 12 metrekare villöz yüzey alanı vardır. Maternal kanın intervillöz alanda staz ve tırbülansı plasentada fibrin depolanmasına yol açar. Spiral arterlerin trombüsle tıkanması sonucu bu damarların besledikleri plasental dokuda iskemik nekroz gelişmesine plasenta infarktüsü adı verilir. Villöz parankimin %5'inden az bir bölümünü kapsayan ve klinik önemi olmayan küçük infarktüsler normal gebeliklerin %25'inde görülür. Plasenta infarktüsü, villöz parankimin % 10'dan fazlasını kapsadığında, materno-fetal kan akımını bozarak fetusta ciddi sorunlara yol açabilir. Materno-fetal perfüzyonun normal sınırlarda olması bu yüzden önemlidir (2,5,6).

## **5.2 Maternal -Fetal Kan Akımı**

Uterusun kanlanması temel olarak, her iki yanda internal iliak arterlerden köken alan bir çift uterin arter ile gerçekleşir. Arteria uterina, ligamentum latum uteri'nin iki yaprağı arasında uterusun yan kenarlarında seyrederek. Serviks uteri yakınında üreteri üstten ve

önden çaprazlayarak internal servikal os düzeyinde uterusu girerler. Dallarından Ramus Vaginalis vagina'yı, R.tubarius tuba uterina'yı, R.ovaricus ovariumu besler. Arteria uterina myometrium içinde 10-15 adet anterior ve posterior arkuat dallarına ayrılır. Arkuat arterler derin myometrial tabaka içinde önce radial arterlere daha sonra da endometriuma uzanarak spiral arteriollere dallanırlar(7,8).

Uterus perfüzyonunda ovaryan arterlerin rolü çok azdır. Plasental kan akımı gebeliğin başlangıcında 0.5-1 ml/dk/gr'dan miada 4 ml/dk/gr'a kadar çıkar. Fetal iyilik halinin saptanmasında plasental vasküler yataktaki dolaşımın önemi açıktır. Termde bir uterusun total kan akımı 500-700 ml/dakika'dır. Bu kan akımının %90'nın kotiledonlara gittiği, kalan bölümünün ise myometrium ve endometriuma dağıldığı bilinmektedir(4,8).

Umbilikal kordon plasentaya genelde santral bölgeden girer ve 40-60 cm uzunluğunda, 2 cm çapındadır. İki umbilikal arter ve bir umbilikal ven içerir. İçinde Wharton jölesi adı verilen jelatinsi bir maddenin dağıldığı az miktardaki bağ dokusu bu yapıları destekler. Umbilikal kordonda sinir ve lenfatikler bulunmaz. Umbilikal ven oksijenli kanı intervillöz aralıktan ductus venozus aracılığı ile portal sinüse, oradan da fetal vena cava inferiora taşır. Umbilikal vendeki kan akımı yaklaşık olarak 100-130 ml/kg/dakika olarak kabul edilmektedir. Umbilikal arterler ise fetal hipogastrik arterlerin dalı olup deoksijenize kanı intervillöz aralıktan anneye aktarır. Umbilikal arterler ve ven ise birbirlerine sarılarak gider. Fetusların %1 inde tek umbilikal arter bulunur ve bu durum genellikle fetal anomalilerle birlikte. Kordon içinden geçen total kan hacmi miadındaki bir fetusda yaklaşık olarak 500 ml/dk'dır. Arterlerdeki sistolik kan basıncı 60 mmHg, diyastolik basınç ise 30 mmHg'dır. Plasental kapiller yatak bu basıncı tamponladığından umbilikal vende pulsatil olmayan 20 mmHg'lık bir basınç vardır(1,3,4,9).

Plasenta anneden fetusa fetus için gerekli olan maddelerin transportunu sağlar. İlerleyen gebelikle beraber fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için plasentada yapısal ve biyokimyasal birtakım değişiklikler oluşur. Artan ihtiyaçları karşılamak için plasenta, yeni villuslar oluşturarak veya hipertrofiye uğrayarak büyür(6).

Gebeliğin ikinci ayından itibaren spiral arter ve ven duvarlarında regresif değişiklikler gözlenir. Spiral damarların media tabakasındaki kas hücrelerinde görülen nekrozu önce fokal sonra da jeneralize dejenerasyon izler. Bazı damarlarda tüm hücresel elementler dejenere olur ve damarlar elastikiyetlerini tamamen kaybeder. Bu değişikliklere özellikle intervillöz alana yakın olan damar lümenlerinde genişleme eşlik eder. Damarlardaki bu

dejeneratif değişikliklerden sonra trofoblastlar intervillöz alandan arter lümenini invaze eder. Sonuç olarak trofoblastlar bazı arter lümenlerini tamamen tıkarırken, bazı arterler ise sadece dejeneratif endotelin yerini alarak düşük dirençli arteriyo-venöz şantlar oluşturur. Uteroplasental damarlarda gebeliğin yol açtığı bu değişiklikler, dejeneratif olmasına rağmen normal plasantasyon için gereklidir. İntrauterin gelişme geriliği ile birlikte olan gebelik hipertansiyonunda spiral damarlardaki bu fizyolojik değişiklikler ya hiç görülmemekte ya da az görülmektedir(10,11).

### **5.3. DOPPLER USG**

Renkli Doppler Ultrasonografi obstetrik uygulama alanına ilk kez 1977 yılında Fiztgerald ve Drumm tarafından umbilikal damarlar üzerinde yapılan çalışmalarla girmiştir ve modern obstetrikte önemli bir diagnostik araçtır(12). Özellikle son 10 yıldaki çalışmalar riskli gebeliklerde maternal ve fetal durumu değerlendirmede Doppler ultrasonografinin noninvaziv, güvenilir ve ümit verici bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Renkli Doppler Ultrasonografide kan akımının gösterilmesi kan akımı hareketinin ölçülmesi ile olur.

#### **5.3.1 Doppler Prensipleri**

Damar yatağındaki kan örneğindeki gibi hareket halindeki bir hedefe giden ultrason dalgalarının frekansı, bu hedeften geri dönen ses dalgalarının frekansı ile farklılık gösterir. Bu duruma Doppler etkisi, frekanstaki değişikliğe ise Doppler frekans kayması adı verilmektedir(13).

Dalga bir objeden yansıdığından, ekoların birçok belirleyicisi olacaktır. İletilen dalgaların karakteri, dalganın hareket ettiği ortam, dalganın yansıtıcısı ya da yansıtıcıdan uzaklaştığı mesafe, yansıtıcının özellikleri geri dönen ekoyu belirlemektedir. Teorik olarak bütün elemanlar (iletici, yansıtıcı ya da alıcı) hareket edebilir. Klinik senaryodaki kan akımının ultrason ile tanımlanmasında, iletici ve alıcı sabit, yansıtıcılar (çalışılan kan damarlarındaki eritrositler) hareket halindedir(14).

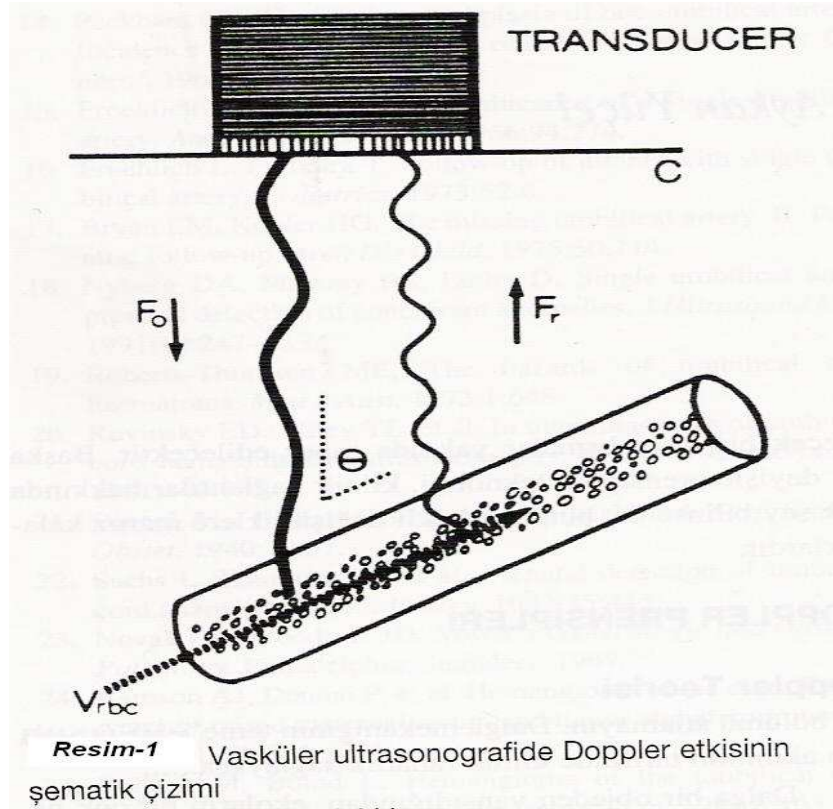
Doppler ultrasonografi ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Gönderilen dalga boyu eritrosit yüzeyinden çok büyük olduğu için temel olay saçılmadır. Bu tip saçılma Rayleigh-Tyndall saçılması olarak adlandırılır ve miktarı sesin frekansının 4.kuvveti ile doğru orantılıdır. Doppler kan akımı çalışmalarında aralıklı ses dalgasının yolu üzerindeki kırmızı kan hücreleri ultrason ışını üzerine farklı etkiler oluşturur. Işınlara proba doğru ve ondan uzaklaşan tarzda yani her yöne doğru dağılmaktadır. Proba geri dönen ultrason ışınlarının bir kısmı bir eko oluşturur. Eğer bu işlem saniyede birçok kez tekrarlanırsa zamana göre hızdaki değişimler kan akım hızının dalga formu olarak gösterilebilir(15).

Kan, damarını geçerken, kalp kontraksiyonuyla oluşan akım dalgası değişmektedir ve merkezdeki hareket eden parçalar en hızlı, damar duvarına yakın olanlar az hareketli ya da hareketsiz olacak şekilde hızları azalmıştır. Sonuç olarak herhangi bir kesitte farklı hızlardaki parçacıklar vardır. Aynı zamanda kalp siklusu boyunca farklı hızlarda farklı konsantrasyonlarda parçacıklar vardır. Sonuç olarak Doppler işlemi, enine kesitsel herhangi bir anda zamana göre değişen velosimetre hızlarını sunmaktadır. Arterdeki pulsatile akım içinde parça hızları kardiyak siklusun gidişi içinde değişmektedir ve farklı hızlardaki dalgalar ortaya çıkmaktadır. Venöz Dopplerde hızların dağılımı normal şartlarda aşağı yukarı sabit olmaktadır(16).

Doppler etkisi ultrason dalgasının frekansının değişmesidir, bu da iletici ya da alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar. Eğer akım transdüre doğru ise yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdürdan uzaklaşıyorsa yol uzar ve geri dönen frekans azalır. Frekansdaki bu değişim Doppler kayması, kan akım hızı, iletilen ultrason frekansı, ultrason ışınları ile damarın kesiştiği açının kosinüsü( insonasyon açısı) ile doğru orantılı ve dalganın doku içinde ilerlemesi ile ters orantılıdır(12,13,14,15,16).

Bir duran kaynaktan yayılan sesin frekansı fikse olduğu zaman ve onun insonasyon açısı biliniyorsa Doppler kayması (yani yayılan ve yansıyan frekans arasındaki fark) hesaplanabilir. Çünkü o hedef ve transducer arasındaki rölatif hareketin hızıyla koreledir. Bu ilişki şu formülle hesaplanır:

$$FD= 2 F_0 V \cos Q/C$$



$C$ =Sesin ortamdaki hızı=20-40m/sn

$V_{rbc}$ =Kan akım hızı

$Q$ =Akımın yönü ile ultrason ışını arasındaki açı

$F_0$ =İletilen ultrason frekansı

$F_r$ =Geri dönen ultrason frekansı

$F_d = F_0 - F_r$ =Frekanstaki doppler freansı

$V_{rbc} = C \times F_d / F_0 \times \cos Q$

Hızı belirlemede en önemli faktör ses demetinin damarla yaptığı açıdır. 90 derecelik bir açının kosinüsü sıfır olduğundan, ses demetinin akıma dik olduğu durumlarda Doppler kayması saptanamaz (15,16).

### 5.3.2 Doppler Görüntülenmesini Etkileyen Faktörler:

**a) Kan akım hızı:** Kan akım hızı artınca Doppler frekansı da artmaktadır.

**b) İnsonasyon açısı:** Doppler USG kaynağı kan akımına paralelleştikçe Doppler frekansı da artar(kan akım yönü ile Doppler demeti arasındaki açı azalmaktadır). Ses demetinin akıma dik olduğu durumlarda Doppler kayması saptanamaz. Açının 30 dereceden dar olması sesin büyük bölümünün damar duvarından yansımaya, 60 dereceden fazla olması ise hız ölçümlerinde hataya yol açabileceğinden insonasyon açısının 30-60 derece arasında olması önerilir(15,16).

**c) Ultrason frekansı:** Doppler eşitliğine göre Doppler şifti( FD1) transducer frekansı ile doğru orantılıdır. Yani transducer frekansı arttıkça Doppler duyarlılığı da artacaktır. Akıma karşı duyarlılık ya da daha iyi penetrasyon arasındaki denge sağlanacak şekilde bir frekans seçilmelidir.

**d) Tarama alanı:** Akımın araştırıldığı hacimdir. Derinliği pulsun uzunluğuna, eni ise ses demetinin kalınlığına bağlıdır. Pik hızların ölçümü akım konusunda daha değerli bilgiler verdiği için damar merkezine yerleştirilmiş dar bir örnek hacimde çalışmak en uygundur.

**e) Filtre özelliği:** Tüm Doppler Ultrason cihazları, doku hareketleri (damar duvarı hareketi gibi) sonucu ortaya çıkan yüksek amplitüdü, düşük frekanslı Doppler sinyallerini kesen filtrelerle sahiptir. Bu frekanslar ayarlanabilir. Örneğin; 50-200 Hz altındaki frekanslar kullanım esnasında hariç tutulabilir(15,16).

### 5.3.3 Veri elde edilmesi

Akım hızı dalga formunu bilgisayarda oluşturmak basit bir işlem değildir. Rastgele dağıtım ve doku attenüasyonu ile dönen frekansların kaybolmasının yanında, dokuların Ultrason ışınlarına cevap olarak yaptığı titreşimlerden, dokuların ultrasona bağlı olmayan hareketlerinden oluşan düşük frekanslı seslerin ve transdüser tarafından oluşturulan yüksek frekanslı seslerin elimine edilmesi bilgisayara bağlı, birçok işlem gerektirir.

Birçok mekanizma geriye dönen frekansları düzeltmek için kullanılır. Bunlar;

**a) Low-pass filtering(düşük geçişli filtre):**Yüksek frekanslı alet seslerini elimine eder. Sadece belli bir frekansın altındakileri kaydeder.

**b) High-pass filtering:** İstenmeyen düşük frekanslı sinyalleri engeller, uzaklaştırır. Böylece damar duvarı titreşimlerinden ya da diğer doku hareketlerinden oluşan parazit engellenmiş olur. Fakat bu mekanizma düşük akım gösteren düşük hızları da yok eder. High pass filtering bu yüzden yanlış olarak varolduğu halde diyastolde akım bulunmadığını söyleyebilir.

**c) Range rate( örnek hacim):** Analiz edilecek hacmi sınırlandırır. Doppler bilgisi istenen alanı sınırlandırırken bu mekanizmanın önemli şartları vardır. Örnek hacim damardan daha geniş olmalı ve damarı tümüyle içine alacak şekilde yerleştirilmelidir. Eğer çok geniş olursa dışarıdan gelen sinyaller de olaya dahil olabilir.

Bu mekanizmalar, dalga formlarını arıtmak ve uygun şekilde sunmak amacıyla geri dönen ve analiz eden bilgiyi sınırlandırır(14,15).

### 5.3.4 Sinyal işleme

İletilen ultrason ışınlarından sadece küçük bir kısmı transdüser yönüne doğru yansıtıldığı için esaslı bir amplifikasyon gereklidir. Daha sonra bilgiler filtrasyon ve demodülasyon ile saflaştırılmalıdır. Demodülasyon transdüser çıkışından oluşturulan standart frekans ile eko girişinin elde edilmesi ile hem faz içinde hem de bir çeyrek fazda kaymış frekansların karşılaştırılmasını içerir. Doppler, kaymış ekoları uzaysal bir alanda ultrason ışınlarının içinde ve fizyolojik akım hızlarının bilinen tipik sınırlarına tatbik edilerek saflaştırılma işlemi ile ham bilgi oluşturur(15).

Akım hızını anlatmak için kullanılan Doppler formatları;

**A) Continuous wave(CW) Doppler(Sürekli dalga Doppler):** Burada sürekli çalışan iki ultrason kristal seti kullanılır. Ultrason demeti bir kristalden sürekli iletilir ve diğer kristalden sürekli dinlenir. Hareket eden objelerin işaretleri ultrason demetinin her noktasından alınsın diye transdüserler yan yana yerleştirilir. Bu tip sistemler ucuzdur. Sadece akımın varlığını saptamak için kullanılan basit bir yöntemdir.

**B) Pulse Wave(PW) Doppler(Değişken Dalga Doppler):** PW aynı ultrason kristali ile farklı aktivite siklusları gerçekleştirir. Artık çoğunlukla gri skala görüntüsü ile birlikte kullanılmaktadır. Genellikle araştırılan damarlar tam tespit edilerek istenilenin üzerinde örnekleme yapılır. Bu sistemde kısa süreli ultrason iletimini takiben uzun süreli yansıyan

ekoların dinlenmesi mevcuttur. Pulse Doppler sinyalleri eş zamanlı gerçek zaman görüntülerinin de alınmasına olanak verir(15,16).

### 5.3.5 Renkli Doppler Sonografi:

Renkli akım görüntülemesinin üç formatı vardır.

A) **Renkli Doppler akım hızı haritalaması:** Bir renk spektrumu, hız spektrumunu gösterir ve farklı renkler ileri ya da geri akımı belirtir. Renkli Doppler akımı değişken Doppler akımı gibi hataya açıktır, fakat renkli Doppler akımı daha az ses şiddeti kullanır. Renkli Doppler spektral değerlerin renk tonlarıyla veya farklı renklerle gösterildiği bir yöntemdir. Akımın hızı rengin tonlarıyla belirlenir. Açık parlak tonlar hızlı akımı, koyu tonlar yavaş akımı gösterir. Renk saturasyon kodlamasında transdüsera göre akımın yönü mavi veya kırmızıdır.

Açı bağımlılığı, tüm Doppler spektrumunun gösterilememesi ve gürültü artefaktları renkli Doppler akım hızı haritalamasının dezavantajlarıdır(14,15,16).

B) **Time-domain ultrasonografi:** Temel prensip hedeflenen eritrositlerin hareketinin izlenmesidir. Belli bir mikroaralıktan sonra başka bir ultrason sinyali iletilir. Bu iletilen sinyalin ekosu, önceden belirlenen hedefin yol aldığı yön ve mesafeyi belirler. Kan akımındaki ilk hedefin belirlenmesi rastlantısalıdır. Süregelen yeni örneklemeler sayesinde geri dönen ekolar çok az yer değiştirmiş olan aynı eritrosit grubuna aitmiş gibi kabul edilebilir.

Bu formatta da insonasyon açısına bağımlılık önemli bir sorundur(15,16,17).

C) **Color Power Doppler (Renkli Doppler Enerji):**Burada analiz sırasında eko amplitüdü kullanılır. Sinyallerin şiddetine belli değerler verilerek değerlendirildiğinde güç yoğunluğu spektrumu hesaplanabilir. Akımın enerjisi yönsüzdür. Renkli Doppler enerjisi doppler açısından bağımsızdır. Böylece açı değişse bile yansıyan Doppler sinyalinin enerjisini belirten tüm spektrum frekansa bağlıdır.

Burada artmış sensitive, açığa bağlı olmayış avantajıdır. Bilgilerin daha uzun sürede toplanması nedeni ile harekete çok duyarlı olması, Doppler sinyalinin gücü ile oluşturulduğu için derinlerden gelen sinyalin zayıf olması dezavantajlardır(15,16).

### 5.3.5.1 Doppler ultrasonografide akımın değerlendirilmesi

Doppler Ultrasonografi ile elde edilen bilgiler şunlardır: (15,16)

#### A) Kalitatif

- Akımın varlığı ve yönü
- Akımın karakteristiği

#### B) Kantitatif

- Akım hızı
- Akım volümü

#### C) Yarı kantitatif

- Sistol/ diyastol oranı
- Rezistans indeksi
- Pulsatilite indeksi

### 5.3.5.2 Kan akım hızı dalga şekilleri

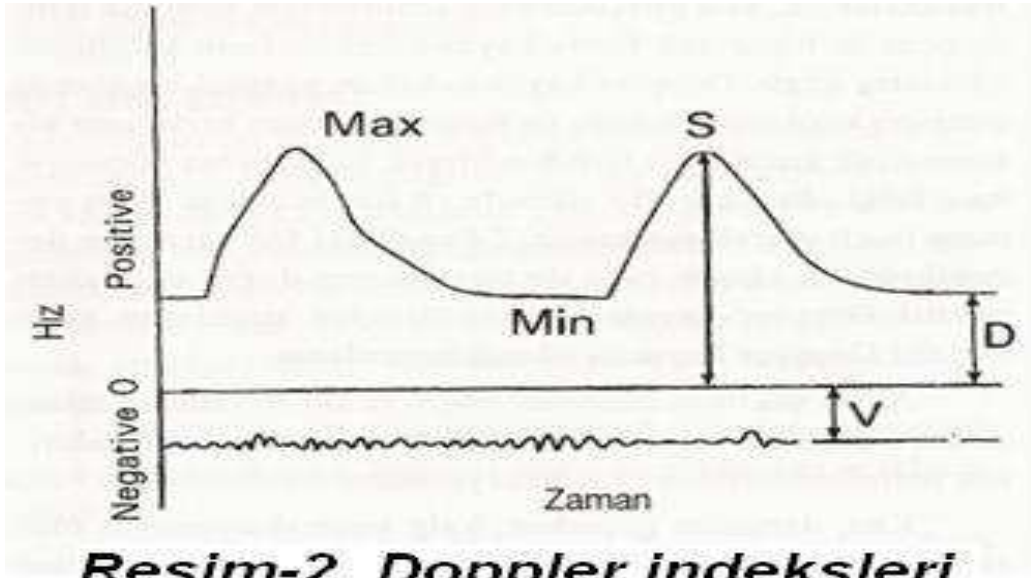
Birçok damarın değerlendirilmesinde kan akım hızı dalga şekillerinin kullanılması teknik olarak mümkündür. Bunun en büyük avantajı açıdan bağımsız olmalarıdır.

Dalga şeklindeki değişiklikler değerlendirilerek hem proksimal hem de distal damarların hastalıkları değerlendirilebilir.

### 5.3.5.3 Doppler İndeksleri

Akım hızı dalga formları, kan akım hızını ve vasküler direnci yansıtır. Gerçek hızın değerlendirilmesi mutlak bir gereksinim olarak USG kaynağı ve kan akım yönü arasındaki açıya bağlıdır ki bu açının 0 dereceye yakın olması gerekmektedir. Bu nedenle bu açıdan bağımsız indeksler kullanılır. Günümüzde cihazlarda bulunan ve sıklıkla kullanılan kan akımının değerlendirilmesinde üç indeks ;

- 1) Sistolik/ diyastolik oranı( S/D oranı),
- 2) Pulsatilite indeksi( PI, aynı zamanda impedans indeks de denir),
- 3) Rezistans indeksidir.( RI aynı zamanda Pourcelot oranı da denir.)



Max=Sistolde maksimum hızın tepe değeri(S)

Min=Diyastolde minimum hızın tepe değeri(D)

V=Venöz hız

S/D=Sistolik/Diyastolik oran

$(S-D)/S$ =Rezistans İndeksi

$(S-D)/\text{mean}$ =Pulsatilite indeksi

S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir, fakat diyastolik hızlar yoksa oran anlamsız olur. Yaygın pratikte 8.0'ın üzerindeki değerler tek bir kategoriye alınarak "aşırı yüksek" olarak değerlendirilir. PI için ortalama hızın bilgisayar yardımıyla hesabı gerekir.

Normal gebelikle S/D oranı ya da PI normal olarak bütün gestasyonel yaşlara dağıtılır. RI biraz daha komplikedir, fakat diyastolik hız anormal şekilde düşük olduğunda yani 1.00 değerine yaklaştığında rölatif olarak yüksek dirençli akımı işaret eder.

Bu indeksler aslında orandılar ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan(insonasyon açısı) bağımsızdırlar ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler. Bu indeksler genel olarak akım yönündeki rezistansı gösterirler.

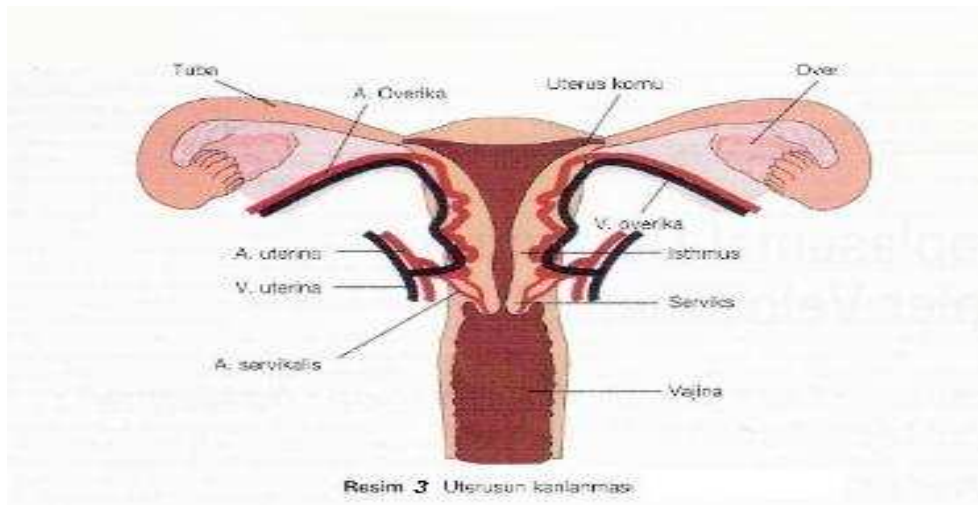
Dalga akım analizleri bu ölçümlere ek olarak, belirgin bir bulgunun varlığına veya yokluğuna göre de kategorize edilmektedir. Örneğin; diyastol sonu akım yokluğu veya sistol sonrası çentik olması gibi(18,19).

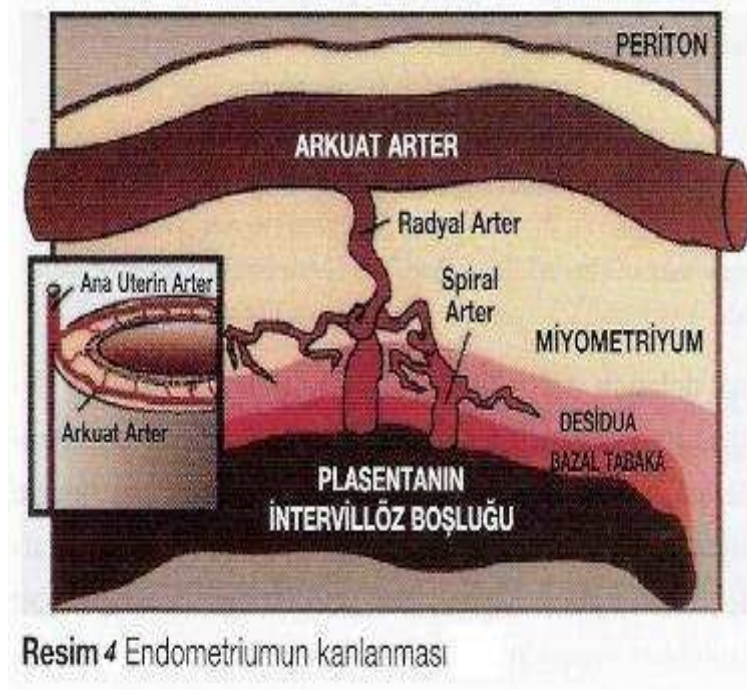
## 5.4 İnsanda fetal dolaşım ve Doppler Ultrason

1977 yılında Doppler USG'nin obstetrik bilimine girişinden beri birçok fetal damar Doppler USG ile değerlendirilmiştir. Ultrason özellikle gebelik döneminde çok sık kullanıldığından güvenli olması çok önemlidir. Doppler ultrasonografi enerji kullanır ve yayar. Ultrason dalgaları dokuda ilerledikçe ve özellikle doku tabakaları geçildikçe dalga enerjisini kaybeder ve bu enerji ısı olarak dağılır. Bu yayılan ısının fetüs veya anne üzerinde olumsuz etki yaptığına dair bir kanıt yoktur(18).

### 5.4.1 Uteroplazental Dolaşım ve değerlendirilmesi

Uterusun kanlanması uterin ve ovaryan arterlerce sağlanır. Uterin arterler internal iliak arterin dallarıdır. Uterusun istmik bölgesine ulaştıktan sonra yan duvar boyunca yükselip, uterin kornularda ovaryan arterlerle anastomoz yaparlar. Ön ve arka duvarların kanlanması uterus etrafında çevresel olarak dağılan arkuat arterlerce sağlanır. Arkuat arterlerden radial arterler dik açılarla çıkarlar ve burada iki ya da daha fazla spiral arter olarak dallanırlar(7,8,9).





Gebelik sırasında yaklaşık 100 adet spiral arter maternal dolaşımı intervillöz boşluğa bağlar. Bu damarlar, fetus ve plasentanın on kat artmış olan metabolik gereksinimlerini karşılayabilmek için önemli fizyolojik değişimlere uğrarlar. Birinci trimesterde, trofoblast desiduada spiral arter duvarlarına invazyon yapar. İkinci trimesterde, ikincil bir trofoblast invazyon dalgası myometriuma doğru daha derine iner ve radial arterlerin terminal segmentlerindeki muskulo-elastik duvar dokusunun yerini fibrinoid ve fibröz karışımı bir dokuya bırakmasıyla bu damarlarla birleşir. Küçük muskuler spiral arterlerin büyük vasküler kanallara dönüşümü, uteroplasental dolaşıma düşük rezistanslı bir akım niteliği kazandırır(7,8,9,20,21,22,23).

Preeklampsi ve IUGR'li (Intrauterine growth retardation) fetusla komplike gebeliklerde bu değişiklikler spiral arterlerin desidual segmentleri ile sınırlı kalır. Desidual-myometrial kesişimin ötesinde trofoblastik yayılım ya çok azdır ya da hiç yoktur. Üçüncü trimesterde akıma karşı yüksek impedansın devam etmesi ve plasental dolaşımın Doppler ile değerlendirilmesi özellikle IUGR ve preeklampsili fetus gelişiminin temelini oluşturmaktadır(23,24,25,26).

Gebelikte Doppler USG nin en fazla kullanıldığı üç damar: Uterin, umbilikal, middle serebral arterdir.

### **A)Uterin arter Doppleri:**

Gebe olmayan hastada uterin arter Doppler velosite dalga formları, endovajinal ultrasonografi ile saptanabilmektedir(20).

Yapılan çalışmalarda gebe olmayan hastalarda uterin arter RI 'i proliferatif evrede yüksekten ovulasyondan bir gün önce düşmeye başlamakta ve luteal fazda en düşük seviyeye inip siklusun son günlerinde sabit seviyede olmaktadır(23).

Gebelikte trimesterlere göre durum değişmektedir. İmplantasyon alanından elde edilen akım velosite dalga formları, kan akımına karşı düşük impedansla karakterizedir. İlk trimesterde son adet tarihinden 5 hafta sonrası kadar erken dönemde, belirgin bir diyastolik komponent saptanabilir; ortalama RI 0.41+- 0.10 dur. Altıncı haftadan 12.haftaya kadar RI yavaşça azalır(20).

Uterin arter ve dallarında en fazla dramatik değişikliklerin görüldüğü dönem 2.trimesterdir. Bu dönemde uterus hızlıca büyümeye başlar. Trofoblast invazyonu ile subplasental alanda küçük muskuler arterler duvarlarında elastik doku ve düz kas artıkları ile fibröz doku, hyalin ve fibrinoid içeren dilate damarlara dönüşürler. Bu fizyolojik süreç ile spiral arterler intervillöz aralığa maksimum kan akışına izin veren uteroplental arterlere dönüşürler. Plasentasyon süreci 24-26. haftalara kadar devam eder. Bu dönemden sonra doğuma kadar Doppler ultrasonografi ile elde edilen kan akım hız ve impedans değişikliklerinde küçük değişiklikler izlenir(27).

Doğumdan sonra birkaç saat içinde uterin perfüzyonda ciddi değişiklikler olur. Postpartum ilk 24 saat içinde rölatif kan akımı önemli ölçüde düşer, S/D oranı artar ve kan velositesi yüksek kalır. Postpartum ikinci günde hem S/D oranı hem de PI önemli ölçüde artar ve diyastolik çentik yeniden oluşur. Bu başlangıçtaki impedans artışından sonra puerperiumun üçüncü ayına kadar indekslerdeki yükselme devam eder(28).

Tek taraflı uterin arterden veya uterin arter distal segmentlerinden elde edilen dalga formu örnekleri total uterin perfüzyonu yansıtmadığı için hatalı sonuçlara yol açabilir. Ana uterin arterlerden elde edilen dalga formları uteroplental vasküler yataktaki rezistansların toplamını yansıttığından daha kesin bir tablonun şekillenmesini sağlar. Bu nedenle Doppler çalışmalarında uteroplental dolaşımın en proksimalinden yani her iki ana uterin arterden yapılarak ölçüm alanının standardize edilmesi önem kazanır.

Her iki uterin arterin de örneklenmesi önemlidir. Plasental implantasyon tarafındaki RI ve S/D oranları daha düşüktür. Bu fark gebeliğin ilk yarısında daha belirgindir ve üçüncü trimester yaklaştıkça yavaş yavaş kaybolur(20,23,27,28).

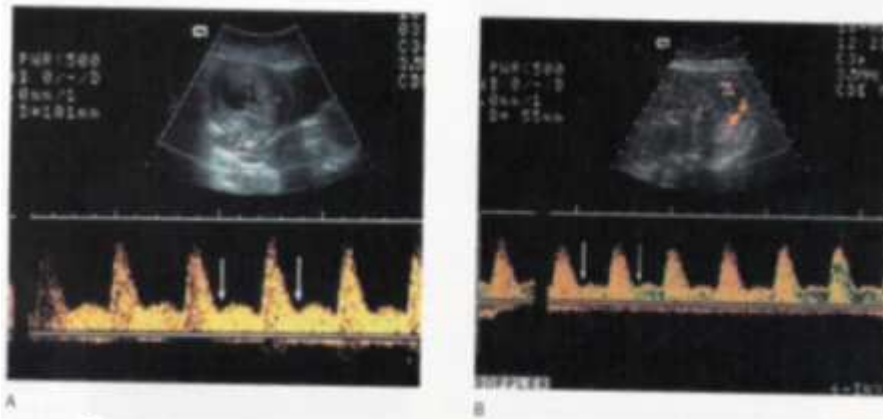
#### **5.4.2 Uteroplasental Dalga Formlarının Yorumlanması**

Anormal uterin arter Doppler velosimetresi, preeklampsi ve gelişme geriliği olan fetus prevalans artışı ile ilişkilidir(29).

Gebeliğin ilk 10 haftasında Doppler indeksleri yüksek fakat stabildir. İkinci trimester başlarında Doppler indekslerinde trofoblastik invazyonun tamamlanmasıyla birlikte ani düşme gözlenir. İkinci trimesterdeki en önemli değişiklik erken diyastolik çentikteki kaybolmadır. Diyastolik çentik, myometrial veya daha yüksek seviyede damar rezistansını gösteren önemli bir özelliktir. Erken diyastolik çentikteki kaybolma öncelikle plasentanın hemen altındaki uterin arterde görülür. 26. gebelik haftasına kadar diyastolik çentik varlığı normal kabul edilir. Bu dönemden sonra gebelik süresince sistolik komponentteki küçük değişikliklerle birlikte diyastolik akımda belirgin artış gözlenir(27).

26. gebelik haftasından sonra, Doppler indekslerinde beklenen düşüşün görülmemesi, yükselmiş RI, PI ve S/D oranları, erken diyastolik çentiğin sebat etmesi ve plasental ve nonplasental taraflardaki uterin arter Doppler indeksleri arasındaki anlamlı farklılıkların devam etmesi anormal uteroplasental akım dönemini tanımlamada birçok yayınlarda kullanılmıştır(30,31).

Anormal uteroplasental dalga formları arasındaki en diagnostik bulgu 26.haftadan sonra erken diyastolik çentiğin devam etmesidir. Erken diyastolik çentiğin varlığı artmış uteroplasental vasküler rezistans ve azalmış diyastolik kan akımı ile ilişkilidir(20,23,28,29,30,31).



**Resim 5** Uterin arter çentiklenmesi. (A) 20. haftada çentiklenme ( oklar ) normal bir olgu sayılabılır. (B) 30. haftada, bu primigravidada süregelen çentiklenme proteinürik preeklampsi ve şiddetli IUGR ile ilişkilidir!

Week of gestation	Placental uterine artery			Non-placental uterine artery			Mean of both arteries		
	5th	50th	95th	5th	50th	95th	5th	50th	95th
24	0.28	0.40	0.59	0.35	0.49	0.69	0.33	0.45	0.61
25	0.28	0.40	0.58	0.35	0.49	0.69	0.33	0.45	0.61
26	0.28	0.40	0.58	0.34	0.49	0.69	0.33	0.45	0.61
27	0.28	0.40	0.58	0.34	0.48	0.68	0.33	0.44	0.61
28	0.28	0.40	0.57	0.34	0.48	0.68	0.33	0.44	0.60
29	0.28	0.40	0.57	0.34	0.48	0.68	0.32	0.44	0.60
30	0.28	0.40	0.57	0.34	0.48	0.67	0.32	0.44	0.60
31	0.28	0.40	0.56	0.33	0.47	0.67	0.32	0.44	0.59
32	0.28	0.40	0.56	0.33	0.47	0.67	0.32	0.44	0.59
33	0.28	0.40	0.56	0.33	0.47	0.66	0.32	0.43	0.59
34	0.28	0.39	0.56	0.33	0.47	0.66	0.32	0.43	0.59
35	0.28	0.39	0.55	0.33	0.46	0.66	0.32	0.43	0.58
36	0.28	0.39	0.55	0.33	0.46	0.65	0.32	0.43	0.58
37	0.28	0.39	0.55	0.32	0.46	0.65	0.32	0.43	0.58
38	0.28	0.39	0.54	0.32	0.46	0.65	0.32	0.43	0.57
39	0.28	0.39	0.54	0.32	0.45	0.64	0.32	0.42	0.57
40	0.28	0.39	0.54	0.32	0.45	0.64	0.32	0.42	0.57
41	0.28	0.39	0.54	0.32	0.45	0.64	0.31	0.42	0.56
42	0.28	0.39	0.53	0.32	0.45	0.63	0.31	0.42	0.56

**Resim-12 Uterin Arter rezistans indeksi referans değerleri**

## **B) Umbilikal arter Doppleri:**

Umbilikal arter, Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanılmaya başlamasından bu yana ilk ve en çok çalışılan arterdir. Renkli Doppler Ultrasonografi ile umbilikal arterler 6-8. haftalarda vizualize olurlar(31).

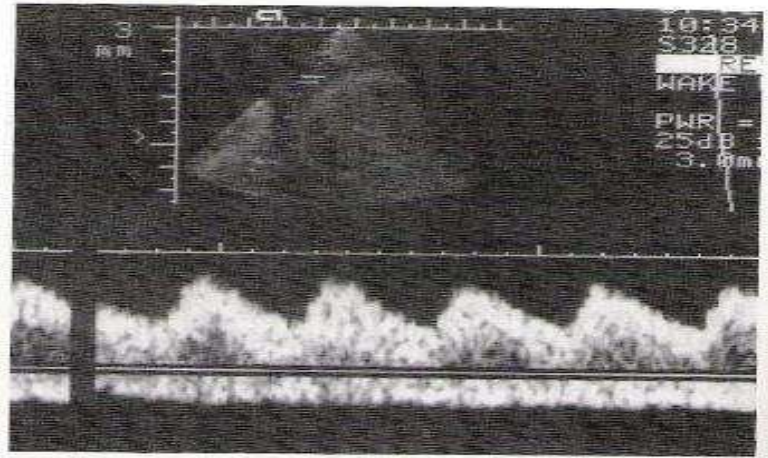
Normal bir gebelikte umbilikal arter akım hızı dalga formları hem sistolde hem de diyastolde, yüksek hızda ileriye akımlı, karakteristik düşük direnç paternine sahiptir. (testere dişi görünümü) Gebeliğin ilerlemesi ile umbilikal arterin akım hızı dalga formları değişir. İlerleyen gebelik haftaları ile birlikte, umbilikal arter diyastol sonundaki hızda progresif bir artış ve direnç indekslerinde azalma görülür. Gebelik yaşı ile birlikte fetoplazental dolaşımda, umbilikal-plazental sirkulasyon rezistansında da düşme ile karakterize olan diyastol sonu akımda progresif artma ve dalga formlarında genişleme görülür. Bu değişiklikler fetal kardiyak stroke volümünün artışı, plazental yataktaki vasküler rezistansta azalma ve 3.trimesterde fetal kan basıncının artması ile meydana gelir. Umbilikal arter dalga formlarını tanımlamada en yaygın olarak kullanılan indeks S/D oranıdır. 30.haftadan sonra S/D oranı <3 olarak belirtilmiştir. Genel olarak 3.trimesterde normal olarak kabul edilen S/D oranı 2.4-1.7 arasındadır(32,33).

Umbilikal arter ve vendeki kan akımı profili, büyük oranda hedef organ olan plazental vasküler yataktaki fizyolojik ve patolojik olayları yansıtır. Umbilikal arterde plazental akıma olan rezistansta artış saptanırsa bunun nedeni normal trofoblastik invazyonun gerçekleşmemesi veya tromboembolik olaylara sekonder myometriumdaki spiral arterlerin patolojik daralması ile tersiyer viluslardaki küçük muskuler arterin sayısında azalma ile açıklanabilir. Bu nedenlerle umbilikal dolaşımdaki vasküler impedans indekslerindeki artış IUGR için spesifik değildir(34,35).

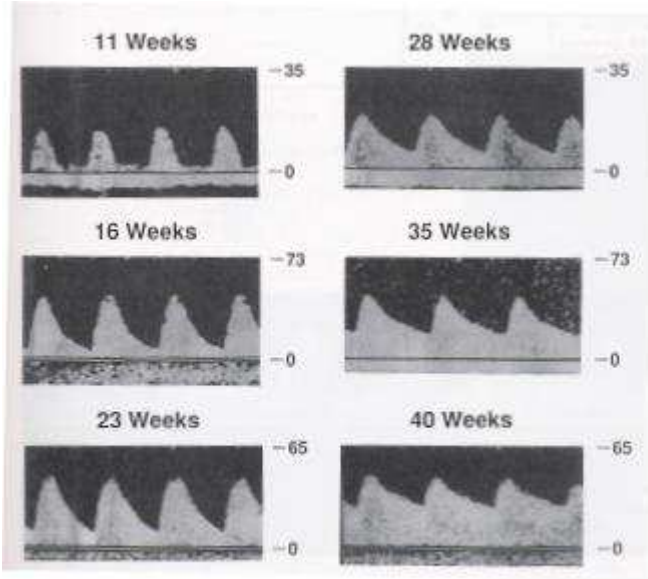
Anormal umbilikal arter dalga formu ile ilişkili preeklampsi ve IUGR ile komplike gebelerde, 30-34. haftalarda ve sonrasında diyastol sonu akım hızlarında azalma olur. Anormal umbilikal arter dalga formunun Doppler indeksleri normalin üzerindedir. Plazental yetersizlik zamanla kötüleştikçe diyastolik hız azalır, önce yok olur ve sonra tersine döner. Bu durumlarda fetal hipoksi ve asidoz söz konusu olup yüksek perinatal mortalite ilişkilidir. Bazı fetuslarda da azalmış diyastolik hız ilerleyen gebelik ile birlikte sabitleşir ve hiçbir zaman yok olmaz. Bu durum belki de hafif plazental yetmezlik durumunda olabilir(36).

Umbilikal arter dalga formunu etkileyen faktörler de mevcuttur. Fetal solunum sırasında arteriyel pulsasyon olabilir. Fetal solunum hareketleri esnasında umbilikal arter Doppler çalışmalarından kaçınılmalıdır. Maternal eksersiz fetal kalp atım hızında artışa neden olabilir, ancak hafif ile orta derecede egzersiz umbilikal arterdeki direnci etkilemez. Umbilikal arter kan akım hızı dalga şekilleri fetal davranış durumlarından da (uyku ve uyanıklık hali) etkilenmektedir(37).

Umbilikal arterlerden elde edilen akım indeksleri kord boyunca değişiklikler gösterir. Vasküler impedans indeksleri plasental insersiyoda en düşük, fetal abdomende en yüksek değerlere sahiptir. Midkordon veya plasental insersiyondan alınan değerler klinik olarak güvenilir olmasına karşın fetal abdomenden yapılan ölçümler hatalı olabilir(31,32,33,34,35,36,37).

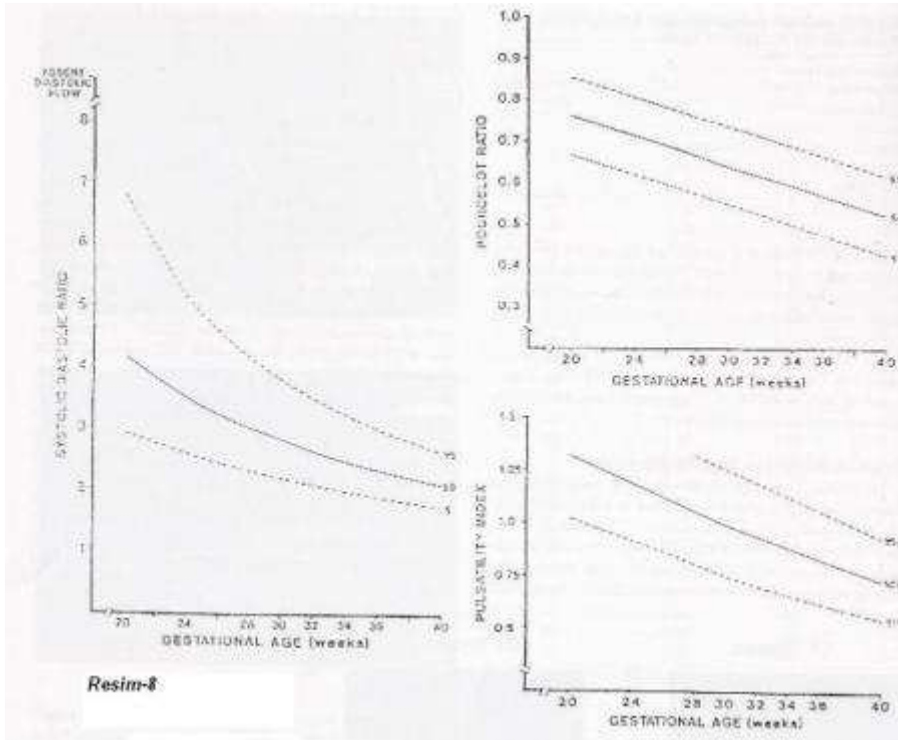


**Resim 6** Term gebelikte umbilikal damarların tipik akım hızı dalgaformları. Transdüserine doğru pulsatil arteriyel akım (pozitif, sıfır çizgisinin üzerinde); transdüserden uzak devamlı düşük hızlı umbilikal venöz akım (negatif).



**Resim-7**

**İlerleyen gebelikle  
umbilikal arterin akım hız  
dalga formları**



**Resim-8**

**Resim 8-Umbilikal arter için normal değerler**

Gestation (wk)	Percentile								
	2.5th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	97.5th
19	0.97	1.02	1.08	1.18	1.30	1.44	1.57	1.66	1.74
20	0.94	0.99	1.04	1.14	1.27	1.40	1.54	1.62	1.70
21	0.90	0.95	1.00	1.10	1.22	1.36	1.49	1.58	1.65
22	0.87	0.92	0.97	1.07	1.19	1.32	1.46	1.54	1.62
23	0.84	0.89	0.94	1.04	1.15	1.29	1.42	1.50	1.58
24	0.81	0.86	0.91	1.00	1.12	1.25	1.38	1.47	1.55
25	0.78	0.83	0.88	0.97	1.09	1.22	1.35	1.44	1.51
26	0.76	0.80	0.85	0.94	1.06	1.19	1.32	1.41	1.48
27	0.73	0.77	0.82	0.92	1.03	1.16	1.29	1.38	1.45
28	0.71	0.75	0.80	0.89	1.00	1.13	1.26	1.35	1.43
29	0.68	0.72	0.77	0.86	0.98	1.10	1.23	1.32	1.40
30	0.66	0.70	0.75	0.84	0.95	1.08	1.21	1.29	1.37
31	0.64	0.68	0.73	0.82	0.93	1.05	1.18	1.27	1.35
32	0.62	0.66	0.70	0.79	0.90	1.03	1.16	1.25	1.32
33	0.60	0.64	0.68	0.77	0.88	1.01	1.14	1.22	1.30
34	0.58	0.62	0.66	0.75	0.86	0.99	1.12	1.20	1.28
35	0.56	0.60	0.64	0.73	0.84	0.97	1.09	1.18	1.26
36	0.54	0.58	0.63	0.71	0.82	0.95	1.07	1.16	1.24
37	0.53	0.56	0.61	0.69	0.80	0.93	1.05	1.14	1.22
38	0.51	0.55	0.59	0.68	0.78	0.91	1.04	1.12	1.20
39	0.49	0.53	0.57	0.66	0.76	0.89	1.02	1.10	1.18
40	0.48	0.51	0.56	0.64	0.75	0.87	1.00	1.09	1.17
41	0.47	0.50	0.54	0.63	0.73	0.85	0.98	1.07	1.15

*Resim-9 Umbilikal Arter pulsatilite indeks referans değerleri*

Gestation (wk)	Percentile								
	2.5th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	97.5th
19	0.64	0.66	0.68	0.72	0.77	0.81	0.85	0.88	0.90
20	0.63	0.65	0.67	0.71	0.75	0.80	0.84	0.87	0.89
21	0.62	0.64	0.66	0.70	0.74	0.79	0.83	0.85	0.88
22	0.60	0.62	0.65	0.68	0.73	0.78	0.82	0.84	0.87
23	0.59	0.61	0.63	0.67	0.72	0.76	0.81	0.83	0.86
24	0.58	0.60	0.62	0.66	0.71	0.75	0.80	0.82	0.85
25	0.56	0.58	0.61	0.65	0.69	0.74	0.79	0.81	0.84
26	0.55	0.57	0.59	0.64	0.68	0.73	0.78	0.80	0.83
27	0.54	0.56	0.58	0.62	0.67	0.72	0.77	0.79	0.82
28	0.53	0.55	0.57	0.61	0.66	0.71	0.76	0.78	0.81
29	0.51	0.53	0.56	0.60	0.65	0.70	0.75	0.77	0.80
30	0.50	0.52	0.54	0.59	0.64	0.69	0.74	0.76	0.79
31	0.49	0.51	0.53	0.58	0.63	0.68	0.73	0.76	0.78
32	0.47	0.50	0.52	0.56	0.61	0.67	0.72	0.75	0.77
33	0.46	0.48	0.51	0.55	0.60	0.66	0.71	0.74	0.77
34	0.45	0.47	0.50	0.54	0.59	0.65	0.70	0.73	0.76
35	0.44	0.46	0.48	0.53	0.58	0.64	0.69	0.72	0.75
36	0.42	0.45	0.47	0.52	0.57	0.63	0.68	0.71	0.74
37	0.41	0.43	0.46	0.51	0.56	0.62	0.67	0.70	0.73
38	0.40	0.42	0.45	0.50	0.55	0.61	0.66	0.70	0.73
39	0.39	0.41	0.44	0.48	0.54	0.60	0.65	0.69	0.72
40	0.38	0.40	0.43	0.47	0.53	0.59	0.65	0.68	0.71
41	0.36	0.39	0.41	0.46	0.52	0.58	0.64	0.67	0.70

*Resim 10 Umbilikal Arter rezistans indeksi referans değerleri*

Gestation (wk)	Percentile								
	2.5th	5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th	97.5th
19	2.73	2.93	3.19	3.67	4.28	5.00	5.75	6.26	6.73
20	2.63	2.83	3.07	3.53	4.11	4.80	5.51	5.99	6.43
21	2.51	2.70	2.93	3.36	3.91	4.55	5.22	5.67	6.09
22	2.43	2.60	2.83	3.24	3.77	4.38	5.03	5.45	5.85
23	2.34	2.51	2.72	3.11	3.62	4.21	4.82	5.22	5.61
24	2.25	2.41	2.62	2.99	3.48	4.04	4.63	5.02	5.38
25	2.17	2.33	2.52	2.88	3.35	3.89	4.45	4.83	5.18
26	2.09	2.24	2.43	2.78	3.23	3.75	4.30	4.66	5.00
27	2.02	2.17	2.35	2.69	3.12	3.63	4.15	4.50	4.83
28	1.95	2.09	2.27	2.60	3.02	3.51	4.02	4.36	4.67
29	1.89	2.03	2.20	2.52	2.92	3.40	3.89	4.22	4.53
30	1.83	1.96	2.13	2.44	2.83	3.30	3.78	4.10	4.40
31	1.77	1.90	2.06	2.36	2.75	3.20	3.67	3.98	4.27
32	1.71	1.84	2.00	2.29	2.67	3.11	3.57	3.87	4.16
33	1.66	1.79	1.94	2.23	2.60	3.03	3.48	3.77	4.06
34	1.61	1.73	1.88	2.16	2.53	2.95	3.39	3.68	3.96
35	1.57	1.68	1.83	2.11	2.46	2.87	3.30	3.59	3.86
36	1.52	1.64	1.78	2.05	2.40	2.80	3.23	3.51	3.78
37	1.48	1.59	1.73	2.00	2.34	2.74	3.15	3.43	3.69
38	1.44	1.55	1.69	1.95	2.28	2.67	3.08	3.36	3.62
39	1.40	1.51	1.64	1.90	2.23	2.61	3.02	3.29	3.54
40	1.36	1.47	1.60	1.85	2.18	2.56	2.96	3.22	3.48
41	1.33	1.43	1.56	1.81	2.13	2.50	2.90	3.16	3.41

Resim-11 Umbilikal Arter S/D oranı Referans değerleri

### C) Fetal Serebral Arter akımı:

Orta serebral arter, fetal serebral dolaşımı değerlendirmek için tercih edilen damardır. Bu damar internal karotisin dalıdır. Orta serebral arterin bulunması kolaydır, ve bu arter beyin koruyucu etki( Brain sparing Effect) hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca ultrason iz düşümü ile akım hız yönü arasında sıfır dereceye yakın açı ile çalışılabilmekte ve bundan dolayı gerçek kan akım hızıyla ilgili bilgi edinilebilmektedir(20).

İntrauterin büyüme geriliği olan fetuslarda beyindeki kan akımının arttığı, hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir. Bu kan akımındaki artış, orta serebral arterin Doppler Ultrasonografi ile incelenmesiyle kanıtlanır. Bu etki "beyin koruyucu etki" olarak adlandırılır ve düşük PI değerleriyle gösterilir(21).

Beyin koruyucu etkinin kayboluşu fetus için çok kritik bir olaydır ve fetal ölümün öncüsü olarak ortaya çıkar.

Normalde erken ve geç gebelikte düşük PI değerleri saptanır. Bunun sebebi ise beyin metabolik ihtiyacının bu dönemde artmasıdır(33).

Fetal kalp hızı ile orta serebral arter PI değeri arasında ters bir ilişki vardır. Erken eylemdeki uterus kontraksiyonları orta serebral arterin diyastolik akımındaki düşüş ile beraberdir. Sonuçta PI artar. Braxton Hicks kontraksiyonları PI'yı değiştirmez. Yapılan bazı çalışmalarda ileri derecede IUGR ve preeklampsi vakalarında bile orta serebral arter Doppler incelemesi normal bulunmuştur. Bu yüzden bazı otörler bu arterin Doppler incelemesini kriter olarak almamayı önermişlerdir (20,21,33,38).

## 5.5 ERİTROPOETİN( EPO)

EPO; fetal ve erişkin yaşamda eritropoezisten sorumlu primer hormondur ve anemi, hipoksemi ve iskemiye içeren doku hipoksisi varlığında stimüle olur. Böylece vücut sıvılarında EPO düzeylerinin saptanması, doku oksijenlenmesi hakkında bilgi verir(39).

İlk kez 1906 yılında Carnot ve Deflandre isimli araştırmacılar tarafından arterial hipoksinin humoral bir faktör aracılığıyla kırmızı hücre üretimini artırdığı bildirilmiştir. 1952 yılında Stohlman ve arkadaşları vücudun siyanotik alanlarındaki kemik iliğinde yapılan örneklemelerde, normal bölgelerle karşılaştırıldığında eritroid hiperplazi gözlemlemişlerdir. 1953 yılında eritropoetin(EPO) olarak adlandırılan hormon hakkında ilk bilgiler elde edilmiştir(39,40,41).

EPO; 40000 Dalton moleküler ağırlığında, 165 aminoasit içeren, ısıya dayanıklı monomerik bir glikoproteindir. İn vivo olarak nöraminidase tarafından yıkılır. Normal erişkin insanda ortalama değeri 8.1(3.7-15.2) mIU/ml'dir(40,41).

1957 yılında Jackson ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, EPO üretiminin böbreklerde olduğu, bilateral nefrektomili deney hayvanlarında EPO üretiminin olmadığı, anemi geliştiği belirtilmiştir. Yine renal arter ligasyonlu deney hayvanlarında veya arteriosklerozlu insanlarda renal hipoksi gelişmesi sonucu EPO salındığı ve polisitemi geliştiği aynı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir(42).

Hipoksi sonucu böbreğin jukstaglomerüler biriminde EPO salgılanır. Yarılanma ömrü 1-2 gün olan EPO, hipoksi veya anemi gelişiminden sonra yükselip kemik iliğini uyarır. Kemik iliği uyarımını izleyen 4-5 günde retikülosit salınımı artar. Akut anemik olgularda ve solunum güçlüğüyle oluşan solunumsal alkalozda EPO konsantrasyonları erken artar(39).

Edkard ve arkadaşları hipobarik hipoksiyle karşılaşmış bir erişkinde serum EPO konsantrasyonlarının 1.5 saatten itibaren artmaya başladığını böylece yüksek EPO

konsantrasyonlarının özellikle akut-kronik hipoksi ayırımında yararlı olacağını bildirmişlerdir(42,43,44) .

Yapılmış birçok çalışmaya rağmen, hipoksinin EPO üretimini nasıl stimüle ettiği tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte; hücrelerin içinde veya yakınındaki oksijen sensörlerinin bu üretimden sorumlu oldukları düşünülmektedir. EPO hormonunun etkisi, yüzey reseptörleri ve intrasellüler sekonder messenger'lar yoluyla oluşur. Adrenerjik agonistler, tiroid hormonları, androjenler henüz tam açıklanamamış mekanizmalarla EPO salınımını artırır(44).

Birçok çalışma erişkinde EPO üretimi için primer organın böbrekler olduğunu gösterirken, fetusda ise primer organın karaciğer olduğu belirtilmiştir. Hepatik yoğunluklu olan EPO üretimi doğum sonrası dönemde %5-10'a iner. Doğumdan sonra EPO üretiminin primer organı artık böbreklerdir(46,47).

Böbrekte gelişen kısmi enfarktüs ve kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen renal hipoksi, EPO yanıtının azalmasına ve anemi gelişmesine neden olmaktadır. EPO yokluğu, eritroid çizgideki hücrelerin apoptozisine neden olmaktadır ve sonuçta eritropoezisin azalmasına yol açar(45,46,47,48,49).

İnsan fetal plazma EPO düzeyleri, umbilikal kord kanında ve amniyotik sıvıda ölçülebilir. EPO, insan fetusunda 19.gebelik haftasından itibaren saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, terme ulaşıldığında bu EPO düzeyinin 2-4 kat arttığı gösterilmiştir. Fetal kord kanı EPO düzeyleriyle amniyotik sıvı EPO değerleri arasında iyi bir korelasyon varken, maternal EPO değerleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır(48,49).

EPO, plasentayı geçmediğinden umbilikal kordonda saptanan EPO, tamamen fetal orijinlidir. Ayrıca EPO'nun depolanması olmadığından plazmada ölçülen değerler son zamanlardaki intrauterin fetal oksijenisasyonu yansıtır(49).

Sağlıklı yeni doğan fetuslarda serum EPO düzeylerinin sınırları 10-60 mU/ml olup ortalama 30 mU/ml'dir. Normal erişkinlere göre anlamlı olarak yüksek olan bu değerler doğumdan 3-4 hafta sonra azalmaya başlayıp, 8-10 haftada erişkin düzeylerine iner(44,51,52,53).

Yapılan çalışmalarda, normal spontan vajinal yolla yaptırılan doğumlarda elektif sezeryan ile doğumlara göre daha yüksek umbilikal kord EPO değerleri olduğu gösterilmiştir(52). Ayrıca, EPO düzeyinin yükselmesi için en az 2-6 saatlik hipokseminin gerekli olduğu belirtilmiş, 12.saatte fetal EPO değerlerinin pik yaptığı gösterilmiş. Hipoksinin

kesilmesinden çok uzun süre sonra bile kord kanında artmış EPO konsantrasyonları saptanması hipoksik epizodların çok önceden meydana geldiğine işaret eder. Sonuçta doğumda yüksek olarak saptanan umbilikal kord kanı EPO düzeyleri, fetustaki subakut veya kronik hipokseminin bir göstergesidir(54,55,56,57).

### **5.6 CD 33( SIGLEC-3) .( Sialic acid binding immunoglobulin-like lectins).**

CD33'ün diğer ismi SIGLEC-3'tür.

CD-33, biyolojik rolü tam olarak bilinmemekle birlikte hücre gelişimi ve aktivasyonunda rol oynadığı saptanan bir yüzeyel belirteçtir. Temel olarak matür myeloid hücrelerin yüzeyinde izlenmekle birlikte NK( Natürel Killer), dendritik hücreler ve T hücrelerinde de izlenmektedir. Normalde %20'ye kadar matür myeloid hücrelerin yüzeyinde izlenmesi normal kabul edilir. Özellikle son yıllarda kordon kanı bankasının revaçta olması nedeniyle bu konuda yapılan çalışmalarda, kök hücre sayısının fazla saptandığı veya yapılan tetkikler sonucu kök hücre sayısının artırıldığı kanlarda aynı zamanda CD 33 yüzdesi de fazla bulunmuştur(58,59,60,61).

1988 yılında Fanconi Aplastik Anemi hastalığı bulunan bir çocuğun ilk kez kordon kanı ile tedavi edilmesinden bu yana, yüzden fazla hasta bu yöntem ile tedavi edilmiştir. Kordon kanı bankası işlemi için, doğum sonrası kordondan alınan yaklaşık 100 ml kan 24-36 saat içinde laboratuara ulaşacak şekilde işlem yapılır. Yaşam bankasına ulaşan kordon kanı, ilerde olası bir kök hücre nakli için baz alınmak üzere miktar, kök hücre sayısı ve mikrobik tetkikler açısından tetkik edilir. Daha sonra değişik dondurma formüllerinden biri kullanılarak dondurulur ve sıvı azot tanklarına yerleştirilerek -196 derecede saklanır.

Kordon kanı ilerde alınan bebeğin kendisi için kullanılabilirdiği gibi doku grubu uyduğu takdirde anne, baba ve diğer kardeşler için de kullanılabilir. Tedavide kullanılabilecek hastalıkların başında kanser hastalıkları (AML, ALL, KML, Burkitt lenfoma), kemik iliği hastalıkları, kalıtsal kan hastalıkları (Fanconi anemi, şiddetli aplastik anemi, orak hücreli anemi), doğuştan metabolik bozukluklar gelmektedir(62,63,64).

Araştırmacılar kök hücre çalışmalarındaki hızlı gelişimi göz önünde bulundurarak herkesin bu yöntemi kullanmasını önermektedir. Zira, her geçen gün yeni bir hastalığın tedavisinde kök hücrelerden yararlanabileceği bildirilmektedir( 62,63,64,65,66 ).

CD33'ün, İndirek immunfloresan ve flow-sitometri kullanılarak kanda ölçümü yapılmaktadır.

## 5.7 FETAL KAN GAZI

Yenidoğanın asit-baz dengesinin fiziksel ve kimyasal prensipleri, çocuk ve erişkinden farklı olmamakla birlikte, özellikle pretermelerde daha belirgin olmak üzere kompensasyon yeteneği sınırlıdır. Bu nedenle yenidoğanda asit-baz dengesi bozuklukları daha kolay gelişir ve daha kısa süre içinde istenmeyen etkiler oluşturur. Kordon kanı gaz ölçümleri, yenidoğanın doğum esnasındaki asit-baz dengesi hakkında objektif bilgi verir(67).

Asit-baz (pH) regülasyonu erişkinde akciğerlerde ve böbreklerde olur. Fetal hayatta ise plasenta, anneden fetusa oksijen difüzyonuna izin veren ve fetal metabolizma sonucu üretilen karbondioksitin anne dolaşımına geçmesini sağlayan bir solunum organı olarak işlev görür. Plasentanın bu fonksiyonları, fetustan plasentaya (umbilikal) ve anneden plasentaya (uterin) yeterli kan dolaşımının varlığına bağlıdır(68).

Günümüzde fetal asit baz dengesinin değerlendirilmesi ve fetal hipoksi tanısında kan gazı analizi altın standart olarak kabul edilmektedir(69). Klinisyenler gebeliğin değişik dönemlerinde kordosentez yoluyla, doğum sonrası ise umbilikal kordondan fetal kan örneği alarak fetal asit-baz dengesi hakkında bilgiler elde etmişlerdir. Umbilikal arter kanı fetustan plasentaya dönen kanı içerdiğinden fetal durumu, umbilikal ven ise plasentadan fetusa giden kanı içerdiğinden plasental durumu daha iyi yansıtır. Doğumda umbilikal kord kan gazı normal değerleriyle ilgili farklı bildirimler vardır.

<b>DEĞERLER</b>	Yeomans ve ark(n=146)	Low J.A ve ark (n=21744)	Helwig ve ark (n=15073)
<b>ARTER</b>	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
pH	7.28±0.05	7.25±0.069	7.26±0.07
PCO2(mmHg)	49.2±8.4	54.5±9.7	53.0±10.0
PO2(mmHg)	-	15.1±5.1	17.0±6.0
HCO3	22.3±2.5	-	-
Baz excess(mEq/L)	-	-6.8±3.2	-4.0±3.0
<b>VEN</b>			
pH	7.35±0.05	7.34±0.07	7.34±0.06
PCO2(mmHg)	38.2±5.6	40.4±7.7	41.0±7.0
PO2(mmHg)	-	27.2±6.1	29.0±7.0
HCO3	20.4±4.1	-	-
Baz excess(mEq/L)	-	-3.0±2.7	-3.0±3.0

**Tablo 1- Umbilikal Kord Kan Gazı Normal Değerleri**

Doğumdaki kan örneklerinde, pH düşük, baz açığı (BE) yüksek ise kronik asfiksi tanısı oluşurken, BE normale yakınsa akut olayı düşündürür(67,68,69,70,71,72).

## **6.GEREÇ ve YÖNTEM**

### **6.1 Hasta Seçimi**

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Mart 2006 ile Ekim 2006 tarihleri arasında doğumları gerçekleştirilen tek fetüslü toplam 40 gebe hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara katılım sırasına göre bir numara verilerek çalışma planlanmıştır.

Çalışmayla ilgili etik kurul onayı alındı(karar sayısı:2006/02-07).

Bu çalışmada gebelikleri 28-40 haftalar arasında değişen toplam 40 hasta Renkli Doppler Ultrasonografik (RDUS) incelemeye alındı. Çalışmaya alınmama ve çıkarılma kriterleri:

- a. oğul gebelikler
- b. İnteruterin ölü fetüs olguları
- c. Fetal anomali varlığı
- d. Gebelik yaşı > 28 hafta olan olgular
- e. Gebelik yaşı < 40 hafta olan olgular
- f. Eylemde fetal eksitus olguları

Çalışmaya alınan toplam 40 hastanın 20'si maternal ve fetal risk faktörü olmayan, ayrıca Renkli Doppler ultrasonografik incelemede belirgin bir anormallik saptanmayan normal hastalardı. Geri kalan 20 hasta ise Renkli Doppler ultrasonografik incelemede anormal ölçümler saptanan hastalardı. RDUS incelemede anormallik saptanan hasta grubunun 7'si primigravida, 13'ü ise multigravida idi. Bu gruptaki hastaların 6'sında IUGR ön tanısı mevcutken, 8'inde preeklampsi tanısı vardı.

RDUS ile yapılan tüm inceleme ve ölçümler Esaote marka renkli Doppler Ultrasonografi cihazı ile tek uygulayıcı tarafından gerçekleştirildi. İncelemelerde 3,5 MHz konveks prob kullanıldı. Tüm ölçümler hasta en az 10 dakika dinlendirildikten sonra, aortakaval kompresyona sekonder hipotansif komplikasyonlardan kaçınmak için sol yana yatar pozisyonda yatırılarak başlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen gebelerde öncelikle rutin obstetrik değerlendirme yapıldı. Gebelerin yaşı, paritesi, son adet tarihi sorgulandı ve kaydedildi. Daha sonra USG incelemeye geçildi. Plasentanın yerleşimi ve yapısı, fetal yaş ve büyüme, amniyon sıvı volümü, fetus sayısı, fetal kalp aktivitesi, fetal prezentasyon ile fetal anatomi değerlendirildi. Bu incelemelerden sonra RDUS değerlendirmeye geçildi. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerde Doppler tetkiki ile doğum arasındaki geçen süre mümkün olduğunca kısa tutulmaya çalışıldı. İncelemede, üç damara ait akım paternleri değerlendirilerek Doppler indeksleri ölçüldü. Bu damarlar;

- a.Umbilikal arter
- b.Uterin arter
- c.Fetal orta serebral arter

Bu damarlarda akımı değerlendirmek için ölçülen Doppler indeksleri:

- a) Sistolik/diyastolik hız oranı( S/D)
- b) Rezistivite indeksi( RI)
- c) Pulsatilite indeksi( PI)'di.

Tüm Dopler indekslerinin ölçümü sırasında, fetal solunum ya da hareketin olmamasına dikkat edildi. Çalışmamızda inceleme süresi ortalama 20 dakika(15-25 dk) olarak tutulmaya çalışılmış ve dalga formu elde edilemeyen hasta olmadı. Elde edilen dalga formlarının en az beş siklus boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçümler yapılarak ortalamaları hesaplandı.

Transdüser karın ön duvarında, sağ ve sol inguinal ligamentin 2 cm üzerine yerleştirilerek mediale ve kaudale doğru ince hareketlerle koronal, sagital ve transvers planlarda açı verilerek asendan uterin arterler visualize edildi. Uterin arterler iliak damarların mediali ile uterus laterali arasında vizualize olmuştur. Uterin arterlerden elde edilen dalga formları alt uterin segmentte servikal os düzeyinden alınmıştır. İliak arterlerden karakteristik ters yönde (kraniyale doğru) ve diyastolik sürekli akım örneği göstermeleri ile ayrılmışlardır. Biz her iki uterin arterden örneklemeler yaptık ve ortalamasını aldık.

Umbilikal arterden yapılan ölçümlerde, öncelikle kordun yapısı ve yerleşimine bakıldı. Normal iki arter- bir ven kombinasyonu araştırıldı. Tüm ölçümler iki arterden herhangi birisinden ve orta 1/3 kesimden gerçekleştirildi. Fetusa ve plasentaya yakın lokalizasyonlardan kaçınıldı. Fetal solunum hareketleri ve fetal aktivite akım hızını etkilediğinden inceleme sırasında fetusun inaktif ve apneik olmasına dikkat edilmiştir.

Transdüser ile fetal beyin dokusunun transvers görüntüsü biparyetal çap hizasında elde edildi ve renkli moda geçilerek Willis halkasının ana lateral dalı olan orta serebral arter bulunarak örnekleme yapıldı. Bu işlem sırasında transdüserle maternal batına, dolayısıyla fetal başa fazla bastırılmamasına dikkat edildi. Çünkü bu fetal kraniyal damarlardaki akım hızı dalga şekillerinde değişikliğe yol açabilir.

Umbilikal, uterin ve fetal orta serebral arterden elde edilen Dopler dalga formları, RI , PI ve S/D oranı değerleri otomatik bilgisayar programı ile elde edildi.

Uterin perfüzyonu değerlendirirken, her iki uterin arterlerden elde edilen vasküler impedans değerleri, sağ-sol uterin arterler arasındaki farklılık ve diyastolik çentiğin kalitatif incelenmesi amaçlandı, Doppler sonuçlarına göre hastalar anormal ( 26.haftadan sonra her iki uterin arterde S/D> 3, sağ-sol uterin arter impedans değerleri arasındaki farklılık>1 ve 26. haftadan sonra diyastolik çentiğin sebat etmesi) ya da normal olarak

değerlendirildi. Utero-plasental Dopler incelemesinde her iki uterin arterlerden ayrı ayrı ölçümler yapıp her hasta için tek bir ortalama değer kaydedildi.

Umbilikal arterin değerlendirilmesinde impedans ölçümleri göz önüne alındı ve 30.haftadan sonra S/D oranının<3 olması normal olarak değerlendirildi. S/D oranında ve diğer impedans oranlarında artma, diyastolik akımın olmaması veya ters diyastolik akımın varlığı anormal olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil toplam 40 hastadan doğumdan sonra çift klemplenmiş umbilikal kordonda, umbilikal arterden kan gazı, eritropoetin ve CD33 ölçümleri için ayrı ayrı toplam 10 cc kan örnekleri alındı. Sosyodemografik veriler, antepartum, intrapartum test sonuçları, eylem ve doğum özellikleri kaydedildi. Antepartum Doppler USG incelemede umbilikal ve uterin arterde birlikte anormallik saptanan 20 gebe hasta vaka grubu( Grup 1, n=20); Dopler USG incelemede belirgin bir anormallik saptanmayan geri kalan 20 gebe hasta kontrol grubunu( Grup 2, n=20) oluşturdu.

Fetal kan gazı değerlendirilmesi için umbilikal arterden alınan yaklaşık 0.5 cc heparinize kan, steril plastik enjektörle alınarak hastanemiz Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Analizler CHIRON/DIAGNOSTICS BGA 800(Seri no:4479)(Almanya) marka, otomatik kan gazı cihazında iyon selektif yöntemle Bayer (Almanya) marka kitler kullanılarak yapıldı. Sonuçlar yaklaşık 10 dakikada elimize ulaştı.

Kordon kanı EPO ölçümü için; umbilikal arterden steril plastik enjektörle düz biyokimya tüplerine alınan yaklaşık 3-4 cc kan, beş dakika süreyle santrifüj edildikten sonra, serumlar SOCOREX marka otomatik pompa ile her numune için ayrı pipet başlığı kullanılarak alınıp, plastik godelere konuldu ve -80C deepfreeze'e nakledilip saklandı. Daha sonra serumlar IMMULİTE(Almanya) marka ticari kit kullanılarak chemiluminescent yöntemiyle IMMULİTE 1000 BIO DPC marka(Almanya) otoanalizörler ile çalışıldı.

Kordon kanı CD33 ölçümü için, umbilikal arterden steril plastik enjektörle hemogram tüplerine alınan yaklaşık 3-4 cc kan, hastanemiz Hematoloji laboratuvarında XL2 Flow Cytometer Coulter Marka(Fransa) cihazda çalışıldı. CD33 ölçümü için CD33-FITC ve IgG1-FITC(Fransa) isimli iki ayrı kit kullanıldı. Hemogram tüpündeki kandan 100 mikron I.Tübe (IgG1-FITC) kontrol amacıyla, 100 mikron II.Tübe (CD33-FITC) çalışma amacıyla kan konulup her bir tübe 20 mikron uygun kit bırakılarak 15 dakika karanlık oda ısısında inkübe edildikten sonra Lizi solüsyondan geçirilerek ortamda yalnızca WBC (beyaz küreler) kalacak hale getirilerek XL2 Flow Cytometre cihazında en az 5000 hücre

olacak şekilde çalışıldı. Sonuçlar % de olarak verildi. Yüzde yirmiye kadar olan değerler normal değerlendirilirken, 20'nin üstü anormal olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların kordon kanı CD33 ve eritropoetin değerleri kaydedildi.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:**

İstatistiksel analiz için SPSS 9.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma gruplarına ait veriler girildi. Grupların ilk önce doğum şekli ve doğan bebeklerin cinsiyetleri açısından dağılımları yapıldı. Daha sonra grupların her birindeki gebelerin anne yaşı, gebelik haftası, parite, doğan bebeklerin doğum ağırlığı ve 5.dakika APGAR ortalaması hesaplandı. Ayrıca kordon kanından yapılan tetkiklerden olan CD33 ve EPO değerlerinin ortalaması her bir grupta hesaplandı. Ayrıca kan gazı parametreleri de aynı şekilde hesaplandı. Bütün bu değerlerin standart sapmaları da hesaplandı. Bu işlemler yapılırken Mann-Whitney –U testi ve t-testi kullanıldı.

## **7. BULGULAR**

Çalışma grupları ayrı olarak değerlendirildiğinde anne yaşı ortalaması sırasıyla kontrol grubunda ve vaka grubunda  $27.5 \pm 1.54$  ve  $27.4 \pm 1.71$  yıl, parite ortalaması 1.8(0-6) ve 2.9(0-9), gebelik haftası ortalaması  $35.55 \pm 0.59$ (29-38) ve  $35.35 \pm 0.97$ (28-40) hafta olarak saptandı. Kontrol grubundaki erken doğumlarda tokolize cevap alınamamıştı.

Gruplar arasında anne yaşı ortalaması, parite ortalaması ve gebelik haftası ortalaması incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı( $p > 0.05$ ).

Vaka grubundaki toplam 20 hastanın 6 'sında IUGR ön tanısı mevcuttu, ve doğan bebeklerin doğum ağırlıkları beklenen doğum ağırlığına göre %10 percentilin altındaydı. 8 hastada preeklampsi ile uyumlu bulgular mevcuttu. Kontrol grubundaki hastalarda herhangi bir gebelik komplikasyonu saptanmadı.

Yeni doğan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması sırasıyla kontrol grubunda ve vaka grubunda 2680(1300-3500) ve 2505(650-4400)gram bulunmuştur. Doğum ağırlığı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Vaka grubundaki toplam 20 hastanın 7'si primigravida, 13'ü Multigravida idi. Kontrol grubundaki 20 hastanın ise 8'i primigravida,12'si multigravida idi.

Vaka grubundaki doğan bebeklerin 10'u erkek cinsiyette,10'u kız cinsiyette olup, kontrol grubunda bunlar sırasıyla 11 ve 9 du.

	Grup 1 VAKA (n=20)	Grup 2 KONTROL (n=20)
<b>Yaş (yıl)</b>	27.4±1.71	27.5±1.54
<b>Parite</b>	2.9(0-9)	1.8(0-6)
<b>Gebelik haftası(hafta)</b>	35.35±0.97	35.55±0.59
<b>Doğum ağırlığı(gram)</b>	2505(650-4400)	2680(1300-3500)
<b>pH</b>	7.21±0.02	7.31±0.02
<b>PCO2(mmHg)</b>	45.7±1.82	42.9±2.5
<b>PO2(mmHg)</b>	24.05±1.36	27.1±3.38
<b>HCO3</b>	17.15±0.70	20.4±0.48
<b>B.E(mEq/L)</b>	-16.4±0.62	-4.95±0.38
<b>CD33</b>	67.60±4.69	14.35±1.51
<b>EPO (mIU/ml)</b>	96.10±17.19	12.95±1.73

**Tablo 2- Grupların genel özellikleri**

Vaka grubundaki hastaların 4'ünde NST reaktif (%20), geri kalan 16'sında NST non-reaktif (%80) olup, kontrol grubundaki hastaların 17'sinde NST reaktif (%85), 3'ünde NST non-reaktifdi(%15).

Gruplar arasındaki NST reaktivitesi açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı olup bu gruptaki sezeryan oranını da artırdı(p<0.01).

Vaka grubundaki hastaların 12'si (%60) NSVY ile doğurtulurken, 8'i(%40) C/S abdominalis operasyonu ile doğurtuldu. C/S endikasyonu 2 vakada Eski sezeryan, 1 vakada makat geliş, geri kalan 5 vakada ise fetal distress idi. Tabi tüm bu vakalarda aynı zamanda Doppler USG incelemede de anormallik vardı. Kontrol grubundaki hastaların

18'i (%90) NSVY ile doğurtulurken 2'si (%10) C/S abdominalis ile doğurtuldu. C/S endikasyonu birinde eski sezeryan, diğerinde makat prezentasyon idi.

Doğum şekli açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

Gruplar arasındaki yenidoğanların beşinci dakika APGAR skorları karşılaştırıldığında vaka grubunda 6-10 arasında iken, kontrol grubunda beşinci dakika APGAR 5-10 idi.

Gruplar arasındaki gebe hastanın kliniğimize gelişi ile doğum zamanı arasındaki süreler karşılaştırıldığında kontrol grubunda bu süre 1-8 saat arası, vaka grubunda ise 1-6 saat arasıydı.

Grupların umbilikal arter kan gazı değerleri karşılaştırıldığında; umbilikal arter kan pH değeri vaka grubunda  $7.21\pm 0.02$  iken, kontrol grubunda  $7.31\pm 0.02$  idi. PCO2 değerleri sırasıyla  $45.7\pm 1.82$  mmHg ve  $42.9\pm 2.5$  mmHg olup, PO2 değerleri ise  $24.05\pm 1.36$  mmHg ve  $27.1\pm 3.38$  mmHg idi.

Grupların umbilikal arter kan gazı değerlerinden gruplar arasındaki pH değerleri arasındaki farklılık anlamlı olup ( $p<0.01$ ); PCO2 ve PO2 değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Kan gazı değerleri gruplar arasında HCO<sub>3</sub> ve B.E (Baz açığı) açısından değerlendirildiğinde bu değerler HCO<sub>3</sub> için vaka grubunda  $17.15\pm 0.70$  olup, kontrol grubunda ise  $20.4\pm 0.48$  idi.

Gruplar arasındaki HCO<sub>3</sub> açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

B.E değerleri ise gruplarda sırasıyla  $-16.4\pm 0.62$  mEq/L ve  $-4.95\pm 0.38$  mEq/L olup, gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

Gruplar arasında EPO değerleri karşılaştırıldığında vaka grubunda ortalama 96.1 mIU/ml (11-200) iken, kontrol grubunda 12.95 mIU/ml (6-32) bulunmuş. Gruplar arasındaki EPO değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

Gruplar arasında CD33 değerleri karşılaştırıldığında vaka grubunda 67.60 (13-91) iken, kontrol grubunda 14.35 (5-30) bulunmuş. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ).

## 8.TARTIŞMA

Modern obstetrikte önemli bir diagnostik araç olan RDUS, sağladığı fizyolojik bilgiler ile obstetrik görüntülemeyi oldukça güçlendirir. Özellikle son 10 yıldaki çalışmalar riskli gebeliklerde maternal ve fetal durumu değerlendirmede Doppler USG'nin noninvaziv, güvenilir ve ümit verici bir yöntem olduğunu desteklemektedir(20).

Fetal dolaşımın Doppler ile değerlendirilmesi birçok patolojik gebeliğin fizyopatolojisi hakkında bize bilgi vermekte ve obstetrik yönetimde faydalı olmaktadır(21).

Prenatal fetal değerlendirme yapılmasının temel amacı fetal iyiliğin saptanması, perinatal morbidite ve mortalitenin önlenmesi, ayrıca fetüse zamanlı bir doğum sağlayarak uzun dönem nöral defisitlerin önlenmesidir. Gebelikte normal fetal gelişim yeterli oksijen ve besleyici madde desteği ile sağlanabilmektedir. Bu da umbilikal-plasental dolaşımın gebelik boyunca süren devamlı gelişmesi ile gerçekleşmektedir(21).

Doppler Ultrasonografi, ucuz ve non invaziv bir yöntem olması nedeniyle tıpta uzun yıllardır çeşitli alanlarda kullanılmakta olup, obstetrik uygulama alanına ilk kez 1977 yılında Fitzgerald ve Drumm tarafından umbilikal damarlar üzerinde yapılan çalışmalarla girmiştir(73).Bu konuda şimdiye kadar birçok çalışma yapılmıştır.

Uterin arter gestasyonel dönemde gerçekleşen fizyolojik değişimden direkt olarak etkilenmektedir. Yaklaşık 12.gebelik haftasına kadar izlenen yüksek dirençli akım paterni, spiral arterlerdeki trofoblast invazyonu sonrası yerini gebelik boyunca devam eden düşük dirençli akıma bırakmaktadır. Bower ve arkadaşları, ilerleyen gebelik haftaları ile birlikte uterin vasküler yatağın akım karakteristiklerindeki değişimi inceledikleri çalışmalarında, ilerleyen gebelik haftaları ile birlikte uterin arter diyastolik komponentinde belirgin artış olduğunu göstermişlerdir. Bu artışın saptanmadığı gebeliklerde IUGR görülme ihtimalinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir (30).

Literatürde uterin arterler üzerinde yapılan pek çok çalışmalar sonucunda bildirilen referans değerleri arasındaki farklılıkların en önemli iki nedeni; örnekleme alanının ve plasental lokalizasyonun uteroplazental akım üzerine etkisidir. Uterin arter anormalliklerinin nerede aranacağı konusunda da pek çok farklı görüşler vardır.

Kurmanavicius ve arkadaşları, her iki uterin arterin değerlendirilip bunların ortalamasının en iyi prediktif değer olduğunu bildirmişlerdir(31). Çalışmamızda her iki uterin arteri ayrı ayrı değerlendirip bunların ortalamasını aldık.

Kurdi ve arkadaşları; 19-21. gebelik haftalarında olan toplam 946 gebede renkli Doppler ile uterin arterlerde kan akımı ölçümleri yapmışlardır. Bilateral erken diyastolik çentik bulgusu olup, rezistans indeksleri 0.55'den büyük bulunan gebelerde ilerde preeklampsiyi saptamadaki hassasiyeti %63 bulmuşlardır(29).

Zimmermann ve arkadaşları gebelik komplikasyonlarını tahmin etmede en iyi kriterin kantitatif olarak uterin arterde yüksek RI değerlerinin ve kalitatif olarak da diyastolik çentiğin varlığının birlikte değerlendirilmesi olduğunu belirtmişlerdir(26). Bu çalışmalar referans alınarak yapılan çalışmamızda uterin arteri değerlendirdik.

Obstetrikte en çok Doppler çalışması yapılan ve en kolay incelenen arter umbilikal arterdir. Tipik "testere dişi" görünümündeki Doppler dalga formu kolaylıkla elde edilebilmektedir. Normal gebelik ve trofoblastik invazyon ilerledikçe umbilikal arterde diyastolik kan akımında progresif artış oluşmaktadır ki bunun plasental rezistanstaki progresif azalmayı yansıttığına inanılmaktadır. 16-20. gebelik haftasından sonra diyastol sonu hızlarında belirgin artış saptanır. Düşük dirençli akım paternine bağlı olarak S/D,RI ve PI değerlerinde progresif azalma izlenmektedir.

William ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fetal kalp hızının yavaşladığı durumlarda uzamış kardiyak siklusun diyastolik akım hızının O çizgisine daha fazla yaklaşmasına olanak vermesi nedeniyle S/D oranında artışın gerçekleştiğini göstermişlerdir(38). Aynı şekilde fetal solunum da aynı değişiklikler oluşturabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda bu etkenler göz önüne alınarak tüm Doppler indekslerinin ölçümü esnasında fetal solunum ya da fetal hareketin olmamasına dikkat edildi.

Doppler indeksleri örnekleme yapılan kord bölgesine göre değişiklik göstermektedir. Kordun fetal abdomendeki insersiyon bölgesinde en yüksek direnç elde edilirken kordun plasental ucunda en düşük direnç paternleri bulunmaktadır. Kordda örnekleme yapılması için en çok tercih edilen bölge kordun serbest dalgalanan loopudur.

Harington ve arkadaşları yaptıkları çalışmada umbilikal arteri değerlendirirken kordun orta kısmından değerlendirme yapmışlardır(25).

William ve arkadaşları, IUGR'li fetüslerin RDUS çalışmasında umbilikal arter için optimal lokalizasyonu kordun amniyotik sıvı içerisinde serbest yüzen kesimlerini

belirtmişlerdir(38). Çalışmamızda bu duruma önem vererek kordun orta kısmından değerlendirme yaptık.

Umbilikal arter değerlendirilirken indeks değerleri ile ilgili bir çok çalışmada bildirilen değerler yakındır. Acharya ve arkadaşları; normal gebelerde 2. ve 3.trimesterde umbilikal arterde ortalama S/D oranlarını hesaplamışlar ve 24.haftada 3.6, 28.haftada 3.1, 32.haftada 2.6 olarak referans vermişlerdir(36).

Kurmanavicius ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada gebelik haftalarına göre S/D,RI ve PI referans değerleri vermişlerdir(31). Çalışmamızda bu referans değerlerini baz aldık.

Genel olarak 30.haftadan sonra umbilikal arterde S/D oranının 3'ün üzerinde olması patolojik olarak kabul edilmektedir. Plasental yetmezlikte umbilikal arterde plasental rezistanstaki yükselmeye paralel olarak diyastolik komponentte azalma izlenmektedir. Plasental yetmezlik kötüleştikçe diyastolik akım azalır ve ardından geri döner.

Madazlı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada umbilikal arterde diyastolik akımın kötüleşmesi ile doğum ağırlığı ve umbilikal ven pH'nın belirgin olarak azaldığı ve perinatal mortalitenin belirgin olarak arttığını yayınlamışlardır(24).

Birçok araştırmacı tarafından IUGR'li fetuslarda end diyastolik akım yokluğu kötü bir fetal sonuç olarak tanımlanmıştır. Fong ve arkadaşları, umbilikal arterdeki end diyastolik akım olmayan fetusların doğurtulmazlarsa 3 hafta içinde in utero ex olduğunu belirtmişlerdir(34).

Fetal orta serebral arter, fetal dolaşımı değerlendirmek için tercih edilen damardır. Bulunması kolaydır, beyin koruyucu etki hakkında bilgi vermektedir. Yapılan çalışmalarda IUGR'li fetüslerde ve uteroplazental yetmezliği olanlarda erken evrede orta serebral arter Doppler incelemesi normaldir.Hatta bildirilen bazı çalışmalarda çok şiddetli IUGR vakalarında bile normal değerler saptanmıştır. Özeren ve arkadaşları preeklampsi vakalarıyla ilgili yaptıkları çalışmada şiddetli preeklampsi vakalarında normal orta serebral arter Doppler değerleri saptamışlar ve orta serebral arter Doppler incelemenin güvenliliği konusunda çelişkiler olduğunu belirtmişlerdir(33).

Çalışmamızda Doppler incelemedeki gruplarımızı oluştururken umbilikal ve uterin arter Doppler incelemeyi kriter olarak alırken, orta serebral arter Dopplerini tüm gebelerimize uygulamamıza rağmen kriter olarak almadık.

Tez çalışmamda ayrıca ‘‘ Fetal hipoksida umbilikal kord kanında yüksek saptanan EPO konsantrasyonları, fetal hipoksinin diğer klinik belirteçleri ile korelasyon gösterir mi? sorusuna yanıt aramaya çalıştım.

Geçmişteki çalışmalarda hipoksik uyarının hem erişkin, hem de fetal hayatta EPO üretimini artırdığı gösterilmiştir(54,55,57). İnsan çalışmalarında da hipoksinin en önemli EPO uyararı olduğu saptanmıştır. Özellikle obstetrikte preeklampsi ve IUGR vakalarında kordon kanında yüksek saptanan EPO, bu vakalardaki patofizyolojide hipoksemiye göstermekte olduğu ileri sürülmüştür.

Geçmişte yapılan çalışmalarda EPO'nun plasental geçişi olmadığını ve umbilikal kordonda saptanan EPO'nun direk fetal orijinli olduğu belirtilmiştir(43).

Çalışmamızda kontrol grubunda bulduğumuz EPO değerleri ortalaması(12.95) , genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur. Jazayeri ve arkadaşları, mekonyumlu yeni doğanlarla normal bir sorunu olmayan gebeleri karşılaştırdıkları çalışmalarda kontrol grubunda EPO değerini 26.1 mIU/ml olarak belirtmişlerdir(42). Richey ve arkadaşları, 28 vakalık bir çalışmalarda kontrol gruplarındaki EPO değerlerini yine 26 mIU/ml olarak belirtmişlerdir. Eckardt ve arkadaşları; çalışmalarda ortalama değerlerini 35.6 mIU/ml olarak belirtmişlerdir(39). Ruth ve arkadaşları 122 vakalık çalışmalarda kontrol gruplarındaki EPO değerlerini 40 mIU/ml olarak bildirmişlerdir(49). Diğer çalışmalarda değerler 10-60 mIU/ml arasında değişmekle birlikte ortalama 30 mIU/ml'dır.

Ruth ve arkadaşlarının ifade ettiği gibi umbilikal arter kanındaki yüksek EPO düzeyleri ağırlıklı olarak intrauterin kronik hipoksemiye ilişkilidir ve akut-kronik fetal hipoksemiye ayırt edebilecek bir belirteçtir(49).

Çalışmamızda RDUS incelemede bozukluk saptanan gebe grubunda yüksek EPO düzeyleri saptandı.(ort. 96.1 mIU/ml). Bu da RDUS'nin hipoksemiye saptamadaki duyarlılığını göstermektedir.

Farklı risk gruplamalarının yapıldığı diğer çalışmalarda da benzer şekilde doğumda umbilikal kord kanında, amniyotik sıvıda ve kordosentez ile alınan fetal kan örneklerinde kontrol gruplarına göre anlamlı olarak yüksek EPO düzeyleri bildirilmiş ve klinik olarak akut ve kronik fetal hipoksiye ayırtetmede kullanılabilecek bir belirteç olduğu vurgusu yapılmıştır.

Jazayeri ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada umbilikal arter EPO düzeyleri ile umbilikal kord kan gazı pH ve baz açığı değerleri arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlardır(53). Çalışmamızda vaka grubunda aynı bulguları saptadık.

Fetal asfiksiyi belirlemede en önemli, güvenli method umbilikal kord asit-baz çalışmasıdır. Geçmiş çalışmalarda doğum öncesi anormal NST'si olan fetüslerin yalnızca %30-40 'ının doğumda asidotik olduğu belirtilmiştir(67). Çalışmamızda doğum sonrası umbilikal arterden kan gazı analizi için kan örneği aldık. Vaka grubumuzda düşük pH ( $7.21\pm 0.02$ ) değeri ve yüksek baz açığı ( $-16.4\pm 0.62$ ) değeri saptadık. Ayrıca düşük  $HCO_3$  ( $17.15\pm 0.70$ ) değeri saptadık. Bu bulgular kronik asfiksi tanısı ile uyumludur. Kontrol grubundaki kan gazı analizi bulgularımız normal literatürde bildirilen kan gazı değerleri ile uyumluydu(70,71,72).

Temel olarak matür myeloidlerin yüzeyinde izlenen ve biyolojik rolü tam olarak bilinmeyen CD33 özellikle son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Kordon kanı transplantasyonu ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle kök hücre sayısının nasıl çoğaltılabileceği, hangi kordon kanlarında kök hücrelerin fazla olduğu gibi sorulara yanıt aranmıştır.

Desplat ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada, insan hematopoietik stem hücreleri sırasıyla %1 ve %20'lik ortamda yaklaşık 8 gün inkübe edildiğinde, %1'lik ortamda hematopoietik stem hücrelerinin kendi kendini yenilediği ve 8 gün sonunda hipoksik ortamda daha fazla proliferasyon gösterdikleri belirtilmiş. Aynı çalışmada, matür myeloidlerin yüzeyinde inceleme yapıldığında hipoksik ortamdaki 8 günlük kültür sonrası, hücre yüzeylerinde CD33 ifadesi daha fazla bulunmuştur(74).

Ivanovic ve arkadaşları, manipüle edilmeden yapılan kordon kanı transplantasyonunun en büyük dezavantajının düşük sayıda olan hematopoietik stem hücre sayısı olduğunu belirtmişler ve bu sayıyı artırmaya yönelik yaptıkları çalışmada ise %3 ve %20 'lik ortamda birbirine yakın sayıda hematopoietik stem hücre sayısı elde etmişlerdir. Ama matür myeloid hücre yüzeylerinde hipoksik ortamda CD33 ifadesinin fazla olduğunu belirtmişlerdir(75).

Danet ve arkadaşları yine kemik iliği hücre kültürlerini değişik O<sub>2</sub> konsantrasyonlu ortamda yaparak düşük O<sub>2</sub>'li ortamda daha fazla sayıda kemik iliği hücresi üretimi olduğunu belirtmişlerdir(76).

Çalışmamızda iki grubumuzu karşılaştırdığımızda kontrol grubumuzda (ort. 14.35) normal bir değer bulurken, vaka grubumuzda (ort. 67.60) ise yüksek bir değer saptadık. Bu da bize RDUS incelemede bozukluk saptanan gebelerde altta yatan bir hipokseminin buna neden olabileceğini göstermektedir. Bu şekilde de RDUS bozukluğu saptanan gebelerin kordon kanının ilerde transplantasyon amacıyla tercih edilebileceğini gösterebilir.

## 9.SONUÇ

Doppler USG incelemede anormallik saptanan gebelerin umbilikal kord kanında yüksek saptanan CD33 ve eritropoetin değerleri bize özellikle kronik hipoksemide artış gösteren eritropoetinin birlikteliğiyle, kronik hipoksemiyle Doppler USG anormalliğinin iç içe olduğunu ve özellikle son yıllarda kordon kanı transplantasyonu için kullanımı tercih edilen yüksek CD33 değerli kanların anormal Doppler USG bulguları saptanan gebelerin kordon kanı için de geçerli olabileceği sonucuna varabiliriz.

## **KAYNAKLAR**

- 1. Acar A., Çelik Ç.:** Plasenta ve Fonksiyonları. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. Ed.Berksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A.OBSTETRİK; Maternal-Fetal ve Perinatoloji. Ankara:Medical Network, I.Baskı; 52-62, **2001**.
- 2. Kaufmann P., Black S. and Huppertz B.:** Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. Biol Reprod. Jul;69(1):1-7, **2003**.
- 3. Kuyumcuoğlu U ve Uludoğan M. :** Maternal, Plasental, Fetal Ünite. Kişnişçi HA, Gökçin E, Durukan T, Üstay T, Ayhan A,eds. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.1.Baskı.Ankara:Güneş Kitabevi ;189-204, **1996**.
- 4. De Lia J.E. and Bendon RW.:** Normal and abnormal Placental Development Scott,Disaina,Hammond Spellacy(Eds) Danforth's Obstetrics and Gynecology Lippincott Company,Phildelphia (5):46-65, **1994**.
- 5. Cunningham FG., Leveno JK., Hauth JC. and Gant NF.:** The placenta and fetal membranes.Williams Obstetrics 21th edition.International edition.Dallas.pp:85-108, **2001**.
- 6. Şeftalioğlu A.:** Kadın Üreme Organları Embriyoloji ve Histolojisi.In:Kişnişçi HA,Gökşin E,Durukan T,Üstay T,Ayhan A,eds.Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.1.Baskı.Ankara:Güneş Kitabevi, 24-71, **1996**.
- 7. Cunningham FG., Leveno JK., Hauth JC. and Gant NF.:** Anatomy of the Reproductive Tract .Williams Obstetrics 21th edition.International edition.Dallas.pp:31-61, **2001**.

- 8. Beksaç S., Demir N., Koç A. ve Yüksel A.:** Kadın Genital Organları Anatomisi.Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji.I.Baskı. Ankara:Medical Network :2-10, **2001**.
- 9. Zygmunt M.:** Placental circulation:Clinical significance.Early Pregnancy. Jan;5(1):72-3, **2001**.
- 10. Murakoshi T., Sekizuka N., Takakuwa K., Yoshizawa H. and Tanaka K.:**Uterine and spiral artery flow velocity waveforms in pregnancy-induced hypertension and/or intrauterine growth retardation.Ultrasound Obstet Gynecol , Feb;7(2):122-8, **1996**.
- 11. Knuppel RA. and Godlin RC. :**Maternal-Placental-Fetal Unit:Fetal and Early Neonatal Physiology.DeCherney,Pernol(eds):Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment.Appleton and Lange Newyork.;155-182, **1994**.
- 12. FitzGerald DE. and Drumm J. :**Noninvazive measurement of human fetal circulation using ultrasound. A new method.Br Med J;1,1450-1451, **1977**.
- 13. Rumack CM., Wilson SR. and Charboneau JW.:** Diagnostic Ultrasound.1.ed.St Louis:Mosby,vol 1,;15-17, **1991**.
- 14. Maulik D.:** Principles of Doppler signal processing and hemodynamic analysis.In: Copel JA,Reed KL,eds.Doppler Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.New York:Raven;;1-18, **1995**.
- 15. Önderoğlu L veYücel A.:** Dopler Ultrason, Maternal Uygulamalar.In:Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi.Beşinci Baskı.Ulusal Tıp Kitabevi; 223-249, **2000**.
- 16. Giancarlo M. and Laura D.:** Doppler Ultrasound :Application to Fetal Medicine.In:Sonography in Obstetrics and Gynecology.Sixth edition.:247-283, **2001**.

- 17. Lee W., Bendick P. and Best AM.:** Time-domain ultrasonography during pregnancy.J  
Ultrasound Med.;13:457-463, **1994**.
- 18. Önderoğlu L. ve Deren Ö.** Doppler Ultrason, Fetal Fizyoloji ve Klinik  
Uygulama.In:Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi.Beşinci Baskı.Ulusal Tıp Kitabevi; 251-  
283, **2000**.
- 19. Gonçalvez F., Romero R., Maymon E. and Pihu G.:** Doppler Velocimetry of the  
Uteroplacental Circulation :Application to Fetal Medicine.In:Sonography in Obstetrics and  
Gynecology.Sixth edition.:285-313, **2001**.
- 20.Önderoğlu L ve Yücel A.**Uteroplasental Dolaşımın Doppler Velosimetresi.In:Obstetrik  
ve Jinekolojide Sonografi.Beşinci Baskı.Ulusal Tıp Kitabevi; 311-328, **2000**.
- 21. Beksaç S., Demir N., Koç A. ve Yüksel A.:** Doppler Velosimetri .Obstetrik Maternal-  
Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara:Medical Network:1179-1187, **2001**.
- 22. Brosens I., Robertson WB. and Dixon HG.:** The Physiological response of the  
vessels of the placental bed to normal pregnancy. J Pathol Bacteriol.;93:569-579, **1967**.
- 23. Coleman M.A., McCowan L. and North R.:** Mid-trimester uterine artery Doppler  
screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women.Ultrasound  
Obstet Gynecol;15:7-12, **2000**.
- 24. Madazlı R., Uludağ S. and Ocak V.:** Doppler assessment of umbilical artery,  
thoracic aorta and middle cerebral artery in the management of pregnancies with growth  
restriction.Acta Obstet Gynecol Scand. Aug;80(8):702-7, **2001**.
- 25. Harrington K., Carpenter R., Nguyen M. and Campbell S.:** Changes observed in  
Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the  
delivery of a small-for-gestational-age baby. Ultrasound Obstet Gynecol,(6):19-28, **1995**.

- 26. Zimmermann P., Koskinen J. and Ranta T.:** Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*; (9):330-338, **1997**.
- 27. Harrington K., Goldfrad C., Carpenter R. and Campbell S. :** Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, (9):94-100, **1997**.
- 28. Albaiges G., Parra M., Lees C. and Nicolaides K.:** Comparison of color Doppler uterine artery indices in a population at high risk for adverse outcome at 24 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 21:170-173, **2003**.
- 29. Kurdi W., Campbell S., Aquilina J., England P. and Harrington K. :** The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks gestation in stratifying antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 12:339-345, **1998**.
- 30. Bower S., Kingdom J. and Campbell S. :** Objective and subjective assessment of abnormal uterine artery Doppler flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 12:260-264, **1998**.
- 31. Kurmanavicius J., Florio I., Wisser J., Hebisch G., Zimmermann R., Müller R., Huch R. and Huch A. :** Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 10(2):112-20, **1997**.
- 32. Hecher K., Campbell S., Harrington K. and Nicolaides K. :** Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation.. *Circulation*. Jan 1;91(1):129-38, **1995**.

- 33. Özeren M., Dinç H., Ekmen Ü. and Senekaylı C.:** Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. *European Journal of Obstetrics Gynecology*.(82):11-16, **1999**.
- 34. Fong KW., Hannah M., Grisar S., Kingdom J., Ryan M. and Foster G.:** Prediction of Perinatal Outcome in Fetuses Suspected to Have Intrauterine Growth Restriction:Doppler US Study of Fetal Cerebral, Renal, and Umbilical Arteries. *Radiology*;213(3):681-9, **1999**.
- 35. Olofsson P., Saldeen P. and Marsal K.:** Association between a low umbilical artery pulsatility index and fetal distress in labor in very prolonged pregnancies. *European Journal of Obstetrics Gynecology*.;(73):23-29, **1997**.
- 36. Acharya G., Wilsgaard T., Bernsten GK., Maltau JM. and Kiserud T.:** Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*;192(3):937-44, **2005**.
- 37. Acharya G., Wilsgaard T., Bernsten GK., Maltau JM. and Kiserud T.:** Reference ranges for serial measurements of blood velocity and PI at the intra-abdominal portion and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*;26(2):162-9, **2005**.
- 38. William W.K., Alice M. and Mok K.M.:** Use of umbilical-cerebral Doppler ratios in predicting fetal growth restriction in near-term fetuses. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*.;45:130-136, **2005**.
- 39. Eckardt K., Boutellier U., Kurtz A., Schopen M., Koller A. and Bauer C. :**Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol*;66(4):1785-8, **1989**.
- 40. Krantz S.**Blood: Erythropoietin. *The Journal of The American Society of Hematology*. Vol 77:419-434, **1991**.

- 41. Ascensao J., Bilgrami S. and Zanjani E.:** Erythropoietin. Biology and Clinical Applications. The American Journal Of Pediatric Hematology.; 13(4):376-387, **1991**.
- 42. Jazayeri A., Politz L., Tsibris J. and Queen T.:** Fetal EPO levels in pregnancies complicated by meconium passage: Does meconium suggest fetal hypoxia? Am J Obstet Gynecol; 183:188-190, **2000**.
- 43. Widness J.A. and Teramo K.A.:** Erythropoietin: Significance as an indicator of fetal pathology. Textbook of Perinatal Medicine. Ed. Grzegorz H, Yale ;549-555, **1991**.
- 44. Thomas RM., Canning CE., Cotes PM., Linch DC. and Rossiter CE.:** Epo and cord blood haemoglobin in the regulation of human fetal erythropoiesis. Br J Obstet Gynaecol ;(9):795-800, **1983**.
- 45. Porter D. and Goldberg M.:** Regulation of EPO production. Experimental Hematology.; 21:399-404, **1993**.
- 46. Fahnenstich H., Dame C., Allera A. and Kowalewski S.:** Biochemical monitoring of fetal distress with serum-immunoreactive EPO. J. Perinat. Med. (24); 85-91, **1996**.
- 47. Ebert B. and Bunn F.:** Regulation of EPO gene. Blood , Vol 94; 1864-1877, **1999**.
- 48. Clemons G., Fitzsimmons S. and DeManincor D.:** Immunoreactive EPO concentrations in fetal neonatal rats and the effects of hypoxia. Blood , Vol 68; 892-899, **1986**.
- 49. Ruth V., Widness J., Clemons G. and Raivio K.:** Postnatal changes in serum immunoreactive EPO in relation to hypoxia before and after birth. J Pediatr.; 116:950-4, **1990**.
- 50. Richey S., Ramin S., Bawdon E., Roberts S. and Gilstrap L.:** Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol.; 172:1212-5, **1995**.

- 51. Kakuya F., Shirai M., Takase M., Ishu N., Ishioka T., Hayashi T. and Kasamo M.:** Relationship between EPO levels both in cord serum and amniotic fluid at birth and abnormal fetal heart rate records. *Pediatrics International*.;44:414-419, **2002**.
- 52. Gupta G., Gupta I.,Suri V., Dhawan V. and Ganguly K.:** Estimation of cord blood EPO in preeclampsia and eclampsia. *J Gynecology Obstetrics*.;71:1-5, **2000**.
- 53. Jazayeri A., Politz L., Tsibris J. and Queen T.:** Fetal EPO levels in pregnancies complicated by meconium passage:Does meconium suggest fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol* ;183:188-190, **2000**.
- 54.Gruslin A., Perkins SL., Manchanda R. and Fleming N.:** Maternal smoking and fetal EPO levels. *Obstet Gynecol* ;95:561-4, **2000**.
- 55. Moritz K.M., Lim G. and Wintour E.M.:** Developmental regulation of EPO and erythropoiesis. *Am J Physiol*.;273:1829-1844, **1997**.
- 56. Buescher U., Hertwig K., Wolf C.and Dudenhausen J.W.:** EPO in amniotic fluid as a marker of chronic fetal hypoxia. *Int.Journal of Gynecology-Obstetrics*;60:257-263, **1998**.
- 57. Witkowski S.,Zhang Y.,Alfrey C.,Sivieri M.,Karlsen T.,Harber M. and Levine B.:** Determinants of EPO release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 92;2361-2367, **2002**.
- 58. Bodger M.P. and Derek H.:** Molecular cloning and functional analysis of the CD33 promoter. *British Journal of Haematology*;102:986-995,**1998**.
- 59. Freeman S., Kelm S., Barber E. and Crocker P.:** Characterization of CD33 as a new member of the sialoadhesin family of cellular interaction molecules. *Blood*,Vol 85,2005-2012, **1995**.

- 60. Cornish A., Freeman S., Forbes G., Zhang M., Cepeda M., Gentz R., Augustus M. and Crocker P.:** Characterization of Siglec-5, a novel Glycoprotein Expressed on Myeloid Cells related to CD33. *Blood*, Vol 92, **1998**; 2123-2132, **1998**.
- 61. Green J. and Foersten J.:** Wintrobe's Clinical Haematology; II. edition, Volume 1. CD33 (Siglec-3). Ed. Greer J, Foerster J. pp: 41-42, **2003**.
- 62. Green J. and Foersten J. :** Wintrobe's Clinical Haematology; XI. edition, Volume 1. Hematopoietic stem Cell Transplantation. Ed. Greer J, Foerster J. Chapter 25. pp. 483-490, **2003**.
- 63. Mc Guckin CP., Forraz N., Allouard Q. and Pettengell R.:** Umbilical cord blood stem cells can expand hematopoietic and neuroglial progenitors in vitro. *Exp Cell Res.* May 1; 295(2): 350-9, **2004**.
- 64. Valbonesi M., Giannini G., Migliori F., Dalla Costa P. and Dejana A.:** Cord blood stem cells for wound repair: Preliminary report of 2 cases. *Transfus Apher Sci.* Apr; 30(2): 153-6, **2004**.
- 65. Frassoni F., Podesta M., Maccario R., Giorgiani G., Rossi G. and Zecca M.:** Cord Blood transplantation provides better reconstitution of hematopoietic reservoir compared with bone marrow transplantation. *Blood*, Aug 1; 102(3): 1138-41, **2003**.
- 66. Knutsen AP., Steffen M., Wasmer K. and Wall DA.:** Umbilical cord blood transplantation in Wiskott Aldrich Syndrome. *J Pediatr* May, 142(5): 519-23, **2003**.
- 67. Johnson J.W., Richards D. and Wagaman R.:** The case for routine umbilical blood acid-base studies at delivery. *Am J Obstet Gynecol.*; 162: 621-5, **1990**.
- 68. Tong S., Egan V., Griffin J. and Euan M.:** Cord blood sampling at delivery: do we need to always collect from both vessels? *Am J Obstet Gynecol.*; 109: 1175-1177, **2002**.

- 69. Thorp J., Sampson J., Parisi V. and Creasy R.:** Routine umbilical cord blood gas determinations? *Am J Obstet Gynecol.*;161:600-5, **1989.**
- 70. Yeomans E., Gilstrap L. and Strickland D.:** Umbilical cord pH, pCO<sub>2</sub>, and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. *Am J Obstet Gynecol.*;151:798-800, **1985.**
- 71. Low J.A.:** Intrapartum fetal asphyxia: prediction and diagnosis. *Textbook of Perinatal Medicine.* Ed. Grzegorz H, Yale, 133: 1414-1423, **1991.**
- 72. Helwig J., Parer J., Kilpatrick S. and Laros R.:** Umbilical cord blood acid-base state: What is normal? *Am J Obstet Gynecol.*;174:1807-14, **1996.**
- 73. Fitzgerald D.E. and Drumm J.E.:** Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *British Medical Journal* .;2:1450-51, **1977.**
- 74. Desplat V., Faucher J., Mahon X., Sbarba D., Praloran V. and Ivanovic Z.:** Hypoxia modifies proliferation and differentiation of CD34<sup>+</sup> CML cells. *Stem Cells.*;20:347-54, **2002.**
- 75. Ivanovic Z., Hermitte F., Grange P., Dazey B., Belloc F., Lacombe F., Vezon G. and Pralora V.:** Simultaneous Maintenance of Human Cord Blood SCID-Repopulating Cells and Expansion of Committed Progenitors at Low O<sub>2</sub> Concentration(%3). *Stem Cells.*;22:716-724, **2004.**
- 76. Danet G., Pan Y., Luongo J., Bonnet D. and Simon C.:** Expansion of human SCID-repopulating cells under hypoxic conditions. *J. Clin. Invest.*;112:126-135, **2003.**

## 11.KISALTMALAR

<b>B.E</b>	<b>Baz fazlalığı</b>
<b>CO2</b>	<b>Karbondioksit</b>
<b>EPO</b>	<b>Eritropoetin</b>
<b>H</b>	<b>Hidrojen</b>
<b>HCO3</b>	<b>Bikarbonat</b>
<b>IUGR</b>	<b>İntrauterin gelişme geriliği</b>
<b>NST</b>	<b>Non-stress test</b>
<b>O2</b>	<b>Oksijen</b>
<b>PCO2</b>	<b>Parsiyel karbondioksit basıncı</b>
<b>PO2</b>	<b>Parsiyel oksijen basıncı</b>
<b>RDUS</b>	<b>Renkli Doppler Ultrason</b>
<b>SD</b>	<b>Standart sapma</b>
<b>USG</b>	<b>Ultrasonografi</b>

## 12.ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Gaziantep’te doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi memleketim Gaziantep’te tamamladım. Yüksek öğrenimimi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. Uzmanlık eğitimimi Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabiliminde tamamladım.



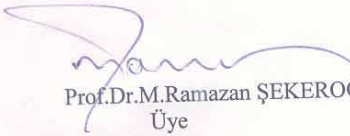
T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ ETİK KURULU

ETİK KURUL KARARI


Toplantı Tarihi : 02.03.2006  
Toplantı Yeri : Tıp Fakültesi Dekanlığı Toplantı Odası  
Toplantı Sayısı : 2006/02  
Karar Sayısı : 2006/02-07

Etik Kurulumuz; mevcut üyelerinin katılımı ile 02.03.2006 tarihinde yaptığı toplantıda, Dr.Gökhan BOLLUK'un Etik Kurul Başkanlığına verdiği "İntrauterin büyüme geriliğinin kordon kanındaki CD33 ve eritropoetin ile olan ilişkisi üzerine" isimli projeye ait dosya ve eklerini incelemiş olup, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirmek, çalışma bitiminde çalışma ile ilgili raporun tanzim edilerek Etik Kurul Başkanlığına sunulması koşuluyla ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, bu çalışmanın yapılmasında herhangi bir sakınca bulunmadığına, katılan tüm üyelerin oy birliği ile karar vermiştir.


  
Prof.Dr.Mustafa BERKTAS  
Başkan

  
Prof.Dr.M.Ramazan ŞEKEROĞLU  
Üye

  
Doç.Dr.Hayrettin AKDENİZ  
Üye

  
Doç.Dr.Mustafa KÖSEM  
Üye

  
Doç.Dr.Gürkan ÖZTÜRK  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Hanefi ÖZBEK  
Üye

  
Yrd.Doç.Dr.Lütfullah BEŞİROĞLU  
Üye

  
Baş.hem. Yrd.Leyla MERAL  
Üye