

UTERİN ARTER DOPPLER, AFP VE B-HCG'İNİN PERİNATAL SONUÇLAR AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF UTERINE ARTERY DOPPLER, AFP AND B-HCG IN TERMS OF PERINATAL OUTCOMES

Mehmet SİPAHİ¹, Vehbi Yavuz TOKGÖZ¹, Soner Recai ÖNER², Mehmet KULHAN³, Gözde KULHAN⁴, Mehmet ÖZEREN⁵

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

²Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Perinatoloji Uzmanı, Serbest Çalışan

³Erzincan Mengücek Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

⁴Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

⁵Ege Doğumevi 2. Kadın Hastalıkları, Doğum ve Perinatoloji Servisi

ÖZ

AMAÇ: Uterin arter doppler bulguları ile alfa fetoprotein (AFP) / beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) değerlerinin perinatal sonuçlarla ilişkisini araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Temmuz 2009'dan itibaren gebe polikliniğine başvuran, 18. gebelik haftasına girmemiş ilk elli gebe incelenmeye alındı. Çalışmaya 49 gebe dahil edildi ve prospektif olarak izlendi.

Gebeliğin 16-18. haftaları arasında ölçülen AFP ve β -hCG düzeyleri ile 22-24. gebelik haftaları arasında suprapubik olarak bakılan uterin arter doppler değerleri kaydedildi. Dışlanma kriterleri olarak, gebelikten önce hipertansiyon olması veya önceki gebelikte preeklampsi-eklampsi öyküsü, tekrarlayan gebelik kayıpları, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan hikayesi, kalp ya da renal hastalık hikayesi, diabetes mellitus, antikoagulan veya aspirin tedavisi belirlendi. Verilerin karşılaştırılmasında nonparametrik özelliklerinden dolayı ki-kare testi uygulandı.

BULGULAR: Gebelerin yaşları 19 ile 35 yaş arasındaydı. Ortalama gebelik sayısı 2.1; ortalama parite 1.6 olarak saptandı. Uterin arter doppler, uterin arter çentiği ve β -hCG değerleri ile perinatal sonuçlar arasında bir ilişki saptanamadı. AFP değeri yüksek olan hastaların tümünde intrauterin gelişme geriliği tespit edildi. Ayrıca hastaların 4'ünde intrauterin gelişme geriliği, 9'unda erken doğum, 7'sinde gestasyonel diabetes, 2'sinde preeklampsi, 2'sinde fetal distress ve 6'sında mekonyum saptandı. İntrauterin gelişme geriliği dışındaki perinatal sonuçlarla bir bağlantı tespit edilemedi.

SONUÇ: Kötü obstetrik sonuçları öngörebilmek adına bir takım testler yapılmaktadır fakat faydaları sınırlıdır. Dolayısıyla daha spesifik serum belirteçlerinin ve ultrasonografik parametrelerin belirlenerek, gebeliğin seyri sırasında ne tür risklerle karşılaşabileceğinin saptanması, hem koruyucu hekimlik hem de komplikasyonların tedavisi açısından çok faydalı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: İntrauterin gelişme geriliği; doppler; uterin arter, ikinci trimester

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluation of relationship between uterine artery doppler findings, alpha fetoprotein (AFP) and beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels for perinatal outcomes.

MATERIALS AND METHODS: First fifty pregnant with <18 weeks of gestation who were admitted to the clinic from July 2009 were to be examined. The study included forty nine of pregnant and they were followed prospectively.

Serum concentrations of AFP and β -hCG measured between 16-18 weeks of pregnancy and suprapubic doppler ultrasonography for uterine artery performed between 22-24 weeks of pregnancy were noted. Hyper-tension before pregnancy or previous pregnancies with preeclampsia-eclampsia, history of recurrent pregnancy loss, history of low birth weight newborn, history of car-diac or renal disease, diabetes mellitus and anticoagulation or aspirin treatments were determined as exclusion criteria. Chi-square test was performed for comparison of data because of non-parametric specialities.

RESULTS: The ages of the pregnant were between 19 and 35. The mean gravidity and parity of the study cohort were 2.1 and 1.6 respectively. There were no correlations among uterine artery doppler findings, serum β -hCG levels and perinatal outcomes. Serum AFP concentrations were significantly higher in all patients with intrauterine growth restriction (IUGR). Also 4 patients had IUGR, 9 patients had preterm labor, 7 patients had gestational diabetes, 2 patients had preeclampsia, 2 patients had fetal distress and 6 patients had fetal meconium. There were no correlations for perinatal outcomes except IUGR.

CONCLUSION: A number of tests performed to predict adverse obstetric outcomes but the benefits are limited. Developing of more specific serum markers and ultrasonography parameters in order to determination of risks during pregnancy, would be very useful for preventive medicine and treatment of complications.

KEYWORDS: Intrauterine growth restriction; doppler; uterine artery; second trimester

Geliş Tarihi / Received: 09.03.2016

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2016

Yazışma Adresi / Correspondence: Mehmet Sipahi, Yardımcı Doçent Doktor
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Giresun, Türkiye
mehmetsipahi@hotmail.com

GİRİŞ

Plasental bozukluklardan etkilenen gebelerde uterin arterlerin incelenmesi, kötü obstetrik sonuçların önlenmesini sağlayabilir (1). Gebelikte, fetüsün oksijen ve beslenme ihtiyacını karşılamak için spiral arterlerin çapları fizyolojik olarak artmaktadır (2). Trofoblastik dokunun spiral arterlerin duvarını invazyonu sonucu, spiral arterlerin çapları artmaktadır. Sonuç olarak oluşan düşük dirençli uteroplazental akım sayesinde fetüse yeterli oksijen ve besin sağlanır (3). Trofoblastik invazyona yetersiz cevap oluşması, kan akımına karşı yüksek direnç oluşturarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ile sonuçlanmaktadır (4-5).

Uteroplazental dolaşımı değerlendirmek için en iyi non-invaziv test, ikinci trimesterde yapılan uterin arter doppler incelemesidir. Özellikle gebeliğin 24. haftasından sonra uterin arterde çentiklenme saptanması ve sistol/diastol (S/D), rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) değerlerindeki değişiklikler, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gelişimi açısından uyarıcı kabul edilmektedir (6).

Vitellüs kesesinde ve fetal karaciğerde sentezlenen alfa fetoprotein (AFP) fetal onkotik basıncı düzenlediği düşünülen bir glikoproteindir (7).

Nöral tüp defekti olmamasına rağmen, AFP değerinin 2 MoM'un üzerinde olduğu gebeliklerde; intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve fetal kayıp riskinin 2-9 kat arttığı ileri sürülmüştür (8). Ayrıca düşük doğum ağırlığı, oligohidramniyoz ve plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (9). Yüksek saptanan AFP düzeyinin, ancak ikinci trimesterde anlam taşıdığı, üçüncü trimesterde herhangi bir belirleyiciliğinin olmadığı bilinmektedir (10). Ayrıca β -hCG değerinin yüksek saptanması, kötü obstetrik sonuçlar açısından anlam taşıyabilmektedir (11).

Yetersiz trofoblastik invazyon neticesi gelişen plasental hipoksi ve apoptozun bir sonucu olarak, sinsityotrofoblastlardan salgılanan hCG ve inhibin A ile, fetal karaciğerden salgılanan AFP düzeyleri normal bir plasentada olduğundan daha fazla miktarlarda sistemik dolaşıma geç-

mektedir (12). Biyokimyasal belirteçlerdeki bu artışı açıklamaya çalışan bir diğer hipotez de şu şekildedir:

Fetal-maternal plasental bariyerin bozulması, erken plasenta dekolmanı nedeniyle plasental vasküler hasar, fetal-maternal kanama ve fetal-plasental iskemi yapısal olarak normal olan fetüste ikinci trimesterde AFP'nin artmasına neden olmaktadır. Plasental patoloji çalışmaları, açıklanamayan ikinci trimester AFP yüksekliği olanlarda koryonik villit ve plasental vasküler lezyonlar olduğunu göstermiştir. Artmış olan AFP düzeyinin bu lezyonların sonucu mu yoksa sebebi mi olduğu ise tam bilinmemektedir (13). Bu çalışma, 16-18. gebelik haftaları arasında ölçülen AFP ve β -hCG ile 22-24. gebelik haftaları arasında yapılan uterin arter doppler bulgularının kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olup olmadığını saptamayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, lokal etik kurul onayı alınmasını takiben Temmuz 2009 – Temmuz 2010 arasında, Sağlık Bakanlığı İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Helsinki Deklarasyonu 2008 gözetildi. Temmuz 2009'dan itibaren gebe polikliniğine başvuran, 18. gebelik haftasına girmemiş ilk 50 gebe prospektif olarak izlendi. Dışlanma kriterleri olarak; gebelikten önce hipertansiyon olması veya önceki gebelikte preeklampsi-eklampsi öyküsü, tekrarlayan gebelik kayıpları, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan hikayesi, kalp ya da renal hastalık hikayesi ve diabetes mellitus belirlendi. Ayrıca antikoagülan veya aspirin tedavisi kullananlar çalışmaya alınmadı.

AFP ve β -hCG değerleri 16-18. gebelik haftalarında Ege Doğumevi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Maternal serumdan bakılan bu belirteçler, solid fazlı kompetitif enzim immünoassay yoluyla ölçüldü. Tüm değerler "multiples of median (MoM)" değeri kullanılarak gebelik yaşına göre ayarlandı.

Gebelik haftası son adet tarihi ve ilk trimester ultrason sonucuna göre hesaplandı. Uterin arter doppler ölçümleri 22-24. gebelik haftaları arasında GE Logic 5 Expert Ultrason ile suprapubik olarak aynı kadın doğum uzmanı tarafından yapıldı. Ultrason probu abdomen alt lateral kadrana medial açıyla yerleştirildi. Renkli akım doppler, uterin arteri belirlemek için eksternal iliak arterlerle kesiştiği yerde kullanıldı. Birbirini takip eden dört dalga formunun ortalaması alınarak RI hesaplandı. Sağ ve sol uterin arter doppler incelemelerinde maksimal sistol ve diastol sonu akım hızları ve sistol başlangıcı diastol sonu işaretlenerek RI hesaplandı. RI değeri 0,58 üzerinde olanlar anormal kabul edildi. Aynı zamanda uterin arter dalga formunda erken diyastolik çentiklenme varlığı kaydedildi. Doppler ultrason uygulamasından sonra kendisine ulaşamayan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. AFP dü-zeyi 2 MoM'un üzerinde olanlarla, serum β -hCG düzeyi 3 MoM'un üzerinde veya 0.35 MoM'un altında olanlar anormal olarak belirlendi. Perinatal sonuçlar olarak doğum şekli, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, preeklampsi ve fetal distres belirlendi. Preeklampsi; en az 4 saat aryla ölçülen iki tansiyon değerinin 140-90 mmHg üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 0.3 g üzerinde protein olmasına bakılarak tanımlandı. İntrauterin gelişme geriliği; 30. gebelik haftasından sonra 2 haftalık aralar ile yapılan seri ultrason ölçümlerinde tahmini fetal doğum ağırlığının %10 persentilin altında kalması olarak tanımlandı. Erken doğum; 37. gebelik haftasından önceki doğumlar olarak kabul edildi. Elde edilen veriler SPSS istatistik yazılımı kullanılarak analiz edildi. Sayıma dayalı değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Takip süresince bir hastaya ulaşamadığı için 49 gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelerin yaşları 19 ile 35 yaş arasında değişmekteydi. Gravida ve parite ortalamaları sırasıyla 2.1 ve 1.6 olarak saptandı. Yapılan doppler ultrason uygulamalarında, 18 hastada sağ uterin arter RI yüksekliği, 10 hastada sol uterin arter RI yüksekliği ve

5 hastada hem sağ hem sol uterin arter RI yüksekliği belirlendi. Uterin arterler için en düşük RI değeri 0.24, en yüksek RI değeri de 1.08 olarak saptandı. 17 gebede tek taraflı çentiklenme saptandı. Hiçbir gebede bilateral çentiklenme saptanmadı.

2 gebede AFP değeri 2 MoM'un üzerinde saptanırken, 7 gebede β -hCG değeri normalin altında saptandı.

Takip sonucunda hastaların 9'unda erken doğum, 7'sinde gestasyonel diabetes, 6'sında mekonyum aspirasyonu, 4'ünde intrauterin gelişme geriliği, 2'sinde preeklampsi ve 2'sinde fetal distres saptandı. Plasenta dekolmanı, düşük veya yüksek doğum ağırlığı ve fetal ölümle karşılaşılmadı.

Uterin arter ölçümleriyle doğum şekli, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, preeklampsi ve fetal distres arasındaki ilişkiler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 1: Uterin Arter Ölçümleri, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres, Erken Doğum ve Doğum Şekli Arasındaki İlişkiler

		Uterin Arter RI		p
		Normal	Yüksek	
Preeklampsi	Var	0	2	0.215
	Yok	26	21	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	2	2	0.647
	Yok	24	21	
Fetal distres	Var	1	1	0.724
	Yok	25	22	
Erken doğum	Var	5	4	0.582
	Yok	21	19	
Doğum şekli	Sezaryen	11	11	0.460
	Normal Doğum	15	12	

Tek taraflı uterin arter çentiklenmesiyle intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, erken doğum ve fetal distres arasındaki ilişkiler incelenmiş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2: Uterin Arterde Tek Taraflı Çentiklenme, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres ve Erken Doğum İlişkisi

		Uterin Arterde Tek Taraflı Çentiklenme		P
		Var	Yok	
Preeklampsi	Var	2	0	0.116
	Yok	15	32	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	2	2	0.432
	Yok	15	30	
Fetal distres	Var	0	2	0.422
	Yok	17	30	
Erken doğum	Var	5	4	0.143
	Yok	12	28	

AFP 2 MoM üzerinde saptanan gebelerin tümünde intrauterin gelişme geriliği tespit edilmiştir ($p < 0.005$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Maternal Serum AFP, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres ve Erken Doğum İlişkisi

		AFP (MoM)		P
		<2	≥2	
Preeklampsi	Var	2	0	0.919
	Yok	45	2	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	2	2	0.005
	Yok	45	0	
Fetal distres	Var	2	0	0.919
	Yok	45	2	
Erken doğum(n)	Var	9	0	0.663
	Yok	38	2	

Gebelerin hiçbirinde β -hCG değeri 3 MoM'un üzerinde tespit edilmemiştir. 3 MoM'un altındaki değerlerle de perinatal sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.732$) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Maternal Serum β -hCG, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres ve Erken Doğum İlişkisi

		hCG (MoM)		P
		≤0.35	>0.35 - <3	
Preeklampsi	Var	0	2	0.732
	Yok	7	40	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	0	4	0.528
	Yok	7	38	
Fetal distres	Var	0	2	0.732
	Yok	7	40	
Erken doğum	Var	2	7	0.381
	Yok	5	35	

TARTIŞMA

Çalışmanın amacı; uterin arter doppler bulguları ile AFP ve β -hCG değerlerinin perinatal sonuçlarla ilişkisini araştırmaktır. Gebeliğin 22-24. haftaları arasında yapılan doppler ultrason incelemelerinde RI ve uterin arter çentiklenmesi değerlendirilmiş olup kötü obstetrik sonuçlarla arasında bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda, AFP düzeyi yüksek olan 2 gebenin ikisinde de intrauterin gelişme geriliği tespit edilmiştir. Preeklampsi açısından riskli gebelerin erken tanınması, bu hastalığa bağlı komplikasyonların yol açtığı maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Erken tanı için tarama testlerinin kullanılması ile hangi gebelerin daha dikkatli izlenmesi gerektiği belirlenebilir. Günümüzde preeklampsinin önlenmesi için düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir. Özellikle ilk trimesterde başlanan düşük doz aspirinin, %10-17 oranında preeklampsi riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (14-15).

Bir diğer çalışmada da, anormal uterin arter doppler bulgusu olan gebelerde, 16. haftadan önce düşük doz aspirin başlanan gebelerde preeklampsi %50 daha az görülmüştür (16). Ayrıca diyetle yetersiz kalsiyum alanlarda, günlük en az 1 gr kalsiyum takviyesinin de preeklampsi gelişimini azalttığı gösterilmiştir (17).

Hipertansif gebelerde, uterin arter doppler ultrasonunda erken diyastolik çentiklenme mevcudiyetinin önemi ilk olarak Fleischer ve ark. tarafından bildirilmiştir (18). Preeklampsi ya da kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen 30 olgunun 27'sinde erken diyastolik çentiklenme göstermişlerdir. Araştırmacılar uterin arterde çentiklenme varlığının gebeliğin prognozunu belirlemede ortalama arter basıncı, kreatinin klirensi, serum ürik asit düzeyi ve uterin arter S/D oranına göre duyarlılığının ve özgüllüğünün daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Yüz yetmiş sekiz gebenin incelendiği farklı bir çalışmada serum inhibin A, aktivin A, β -hCG, konjuge olmayan östriol ve AFP ile ikinci trimester uterin arter doppler bulguları incelenmiştir (19). On dört hastada (%7.9), ortalama 32. gebelik haftasında preeklampsi gelişmiştir. Normal gruba göre maternal serum inhibin A, aktivin A, β -hCG ve AFP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Konjuge olmayan östriol düzeyleri arasında ise fark saptanamamıştır.

Yine benzer bir çalışmada, serum β -hCG düzeyi 4.0 MoM üzerinde olan 62 gebeye uterin arter doppler incelemesi yapılmıştır (20). Preeklampsi ve ciddi intrauterin gelişme geriliği açısından uterin arter çentiklenmesinin tek başına RI yüksekliğinden, ya da çentiklenme ve RI yüksekliğinin beraber olduğu durumlardan daha anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 49 gebede, anormal serum değerleri ve uterin arter doppler sonuçları tek tek ve kombine edilerek perinatal sonuçlar açısından incelendi. Uterin arter doppler sonuçlarının doğum şekli, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, gestasyonel diyabet, preeklampsi, fetal distres ve mekoyum aspirasyonu gelişimi açısından anlamlı olmadığı saptandı. Benzer şekilde, β -hCG değerleri perinatal sonuçlarla kıyaslandığında, anormal değerler ile doğum şekli ve perinatal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. AFP serum değeri incelendiğinde, 2 MoM üzerinde iki hasta saptanmış ve ikisinde de intrauterin gelişme geriliği saptanmıştır. Daha önce bu konuda yapılmış benzer çalışmalarda da, artmış AFP saptanan gebelerde erken

doğum, intrauterin gelişme geriliği, fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların, normal serum AFP değeri olan gebelere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (19,21).

Diğer çalışmalarda saptanan anormal doppler bulgularıyla (özelikle çentiklenme saptanması) anormal AFP ve β -hCG değerleri ile preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılmış birçok çalışmada uterin arterdeki direnç artışının veya çentiklenme saptanmasının preeklampsi gelişimini öngörmeye belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Elde ettiğimiz veriler, diğer çalışmalardaki doppler bulguları ile perinatal sonuçlar arasındaki bağlantıyı desteklememiştir. AFP düzeyi yüksek olan gebelerde gelişen intrauterin gelişme geriliği ise benzer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Hasta sayısının az olması ve dolayısıyla izlenen fetal komplikasyonların yetersiz kalması, çalışmanın gücünü kısıtlayan etkenlerdir.

Şu an için kullanılan hiçbir yöntem, kötü obstetrik sonuçları öngörebilmek adına mükemmel sonuç vermemektedir. Dolayısıyla daha spesifik serum belirteçlerinin ve ultrason parametrelerinin saptanarak gebeliğin seyri ve devamında ne tür risklerle karşılaşılacağına öngörülmesi, hem koruyucu hekimlik hem de komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Thangaratinam S, Langenveld J, Mol BW, Khan KS. Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(4): 419-33.
2. Enders AC, Carter AM. Review: The evolving placenta: different developmental paths to a hemochorial relationship. *Placenta* 2012; 33: 92-8.
3. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):815-22
4. Naicker T, Khedun SM, Moodley J, Pijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(8): 722-9.
5. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension* 2013; 62(6): 1046-54.

6. El-Hamedi, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24(2): 137-45.

7. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 33-52.

8. Tancrede S, Bujold E, Giguere Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *JOGC* 2015; 37(2): 111-6.

9. Spaggiari E, Ruas M, Dreux S, Valat AS, Czerkiewicz I, Guimiot F, et al. Management strategy in pregnancies with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein based on a second assay. *AJOG* 2013; 208(4): 303.e1-7

10. Gagnon A1, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-49.

11. A. Gagnon, R.D. Wilson, F. Audibert, V.M. Allen, C. Blight, J.A. Brock, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *JOGC* 2008; 30(10): 918-49.

12. Roman A, Desai N, Krantz D, Liu HP, Rosner J, Vohra N, Rochelson B. Maternal serum analytes as predictors of IUGR with different degrees of placental vascular dysfunction. *Prenat Diagn* 2014; 34(7): 692-8.

13. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11(2): 102-6.

14. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369(9575): 1791-8.

15. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2): 402-14.

16. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *JOGC* 2009; 31(9): 818-26.

17. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001059

18. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in 100 pregnant women with hypertension. *AJOG* 1986; 154(4): 806-13.

19. Ay E, Kavak N, Elter K, Gökaslan H, Pekin T: Screening for preeclampsia by using maternal serum inhibin A, β HCG, estriol and AFP levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. ANZJOG 2005; 45(4): 283-8.

20. Barkehall-Thomas A, Wilson C, Baker L, ni Bhuinneain M, Wallace EM. Uterine artery Doppler velocimetry for the detection of adverse obstetric outcomes in patients with elevated mid-trimester beta-human chorionic gonadotrophin. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84(8): 743-7.

21. El-Baradie SM, Mahmoud M, Makhoulouf HH. Elevated serum levels of interleukin-15, interleukin-16, and human chorionic gonadotropin in women with preeclampsia. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(2):142-8.