

İkinci trimester uterin arter Doppler bulguları ve homosistein değerlerinin kötü gebelik sonuçları öngörüsündeki yeri

The role of second trimester uterine artery dopler findings and homocystein levels in prediction of adverse pregnancy outcome

Zeynep Kayaoğlu*, Seda Ateş**, Abdullah Şumnu***, Ayşegül Özel**, Gonca Batmaz*, Banu Dane*

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

**Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul

***Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: İkinci trimesterde uterin arter Doppler bulguları ve maternal serum homosistein düzeyi ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırılması.

Gereç ve yöntem: 185 gebe üzerinde yapılan prospektif olgu-kontrol çalışmasında 20-24. gebelik haftaları arasında uterin arter Doppler incelemesi yapıldı ve serum homosistein düzeyi ölçüldü.

Bulgular: Gebeler uterin arter Doppler bulgularına göre bilateral erken diyastolik çentiklenmesi olanlar olgu grubu (n=97); çentik bulunmayan veya unilateral çentiklenmesi olan olgular kontrol grubu (n=88) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gebeliğe bağlı hipertansiyon ($p<0.0001$), gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek ($p<0.0001$) ve erken doğum ($p=0.02$) oranları olgu grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Uterin arterlerin ortalama pulsatile indeksi veya resistans indeksi, olgu grubunda anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.0001$), plazma homosistein değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Maternal homosistein sınır değeri 4,3 $\mu\text{mol/L}$ olarak alındığında, SGA bebek öngörüsü %48 duyarlılık, %76 özgüllük ile belirlenebildi [AUC (eğri altında kalan alan)=0.64; $p=0.02$].

Sonuç: İkinci trimesterde bilateral uterin arterlerde çentiklenme varlığı kötü gebelik sonuçlarıyla ilgili bulunmuştur. İkinci trimesterde bakılan maternal homosistein seviyesinin kötü gebelik sonuçlarının öngörüsü üzerine ek bir katkı sağlamamaktadır, ancak SGA bebek öngörüsünde etkin bir parametredir.

Pam Tıp Derg 2015;8(3):219-224

Anahtar sözcükler: Uterin arter, Doppler, homosistein, gebelik.

Abstract

Purpose: The aim of the study is to investigate uterine artery Doppler findings and maternal homocysteine levels in relation with adverse pregnancy outcomes during the second trimester of pregnancy.

Materials and methods: A prospective case-control study was performed with 185 healthy pregnant women. Uterine artery Doppler velocimetry was performed between 20 and 24 weeks of gestation. Maternal serum homocysteine concentrations were measured. Doppler results and homocysteine levels were used in prediction of adverse pregnancy outcome.

Results: According to the uterine artery Doppler findings, pregnant women were divided into two groups. The first group composed of women with bilateral diastolic notches (case group, n=85), the second group composed of the women with unilateral notches, and the women with no diastolic notch (control group, n=88) formed the third group. Pregnancy-induced hypertension ($p<0.0001$), small for gestational age infants ($p<0.0001$), and preterm delivery ($p=0.02$) were found to be higher in the case group in comparison with the control group 2. Although no significant differences were observed in homocysteine levels between the groups, mean pulsatility index or resistance index were significantly higher in case group compared with control group ($p<0.0001$). Receiver operating characteristic analysis showed that using serum homocysteine, at a 4.3 $\mu\text{mol/L}$ cut off, predicted the delivery of small-for-gestational-age infants with a sensitivity of 48%, and a specificity of 76% rate [AUC (Area under the ROC Curve) =0.64; $p=0.02$].

Seda Ateş

Yazışma Adresi: Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İstanbul
e-mail: drsedaates@yahoo.com

Gönderilme tarihi: 03.02.2015

Kabul tarihi: 14.05.2015

Conclusion: Presence of bilateral uterine arterial notch in second trimester was associated with adverse pregnancy outcome. Mid-trimester maternal homocysteine concentration had no role in predicting obstetric complications, but it seems to be predictive for small for gestational age infants.

Pam Med J 2015;8(3):219-224

Key words: Uterine artery, Doppler, homocystein, pregnancy.

Giriş

Maternal spiral arterlerin trofoblastik invazyonunda bozukluk olması, uteroplasental dolaşımda yüksek rezistans ve anormal uterin arter kan akımıyla sonuçlanır. Bunun da preeklampsi ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek oluşumuyla ilişkili olduğu bilinmektedir [1]. Uterin arterin artmış pulsatilite indeksi (PI) veya rezistans indeksi (RI), unilateral veya bilateral uterin arterde çentiklenme varlığı preeklampsi, anormal plasentasyon gibi kötü gebelik sonuçları ile ilgilidir [2]. İkinci trimesterde bilateral uterin arterde çentiklenme varlığı preeklampsi ve SGA bebek riskinde artışla bağlantılı bulunmuştur [3,4]. 22-26 Hafta arası anormal uterin arter Doppler sonuçları kronik uteroplasental iskemiye göstermesi bakımından belirteç olarak göz önünde bulundurulmalıdır [5].

Hiperhomosistineminin nöral tüp defekti, tekrarlayan düşük, ablasyo plasenta, fetal ölüm, preeklampsi ve SGA gibi birçok gebelik komplikasyonu ile ilişkisi bildirilmiştir [6-8]. Hiperhomosistineminin plasental mikrovasküler hastalıkla ilgili olabileceği ve bu nedenle gebelerde hiperhomosistineminin plasenta damarlarında hasarı arttırdığı ve bunun da plasental infark ve plasenta yetmezliğiyle sonuçlanabileceği ileri sürülmüştür [8].

Bu çalışmada ikinci trimesterde uterin arter Doppler bulguları ve maternal serum homosistein düzeyi ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ağustos 2008-Nisan 2009 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji polikliniğine 20-24. gebelik haftaları arasında rutin fetal anomali taraması yaptırmak için başvurmuş olan 185 sağlıklı gebe üzerinde yapılmış prospektif olgu-kontrol çalışmasıdır.

Daha önce diyabet, kronik hipertansiyon, kardiovasküler veya renal hastalık tanısı almış olmak, çoğul gebelik, anne yaşının 40 ve üzerinde olması, aspirin, antikoagülan, folat

düzenini etkileyebilecek antiepileptikler gibi ilaç kullanımını dışlama kriteri olarak kabul edildi. Rutin fetal anomali taramasında kromozomal veya yapısal anomali saptanan gebeler de çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmanın yapılabilmesi için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Komisyonu (EPK)'ndan etik kurul onamı alındı. Tüm olgulara bilgilendirme formu okutularak imzalatıldı.

Gebelerin yaşı, gravidası, paritesi, yaşayan çocuk sayısı, önceki düşük sayısı, önceki gebeliklerdeki SGA bebek öyküsü, erken doğum ve fetal kayıp öyküsü sorgulandı. Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, SGA bebek, intrauterin fetal ölüm, erken doğum gibi gebelik komplikasyonları, sezaryen oranı, doğum sırasındaki gebelik haftası, doğum kilosu kaydedildi. Gestasyonel hafta son adet tarihine göre veya son adet tarihini bilmeyen ve emin olamayan gebelerde ise 11-14. haftalarda yapılan ultrasonografiye göre hesaplandı.

Gebelik sonuçları her olgunun klinik takibi ve doğumhane kayıtları incelenerek elde edildi. Gestasyonel hipertansiyon (GH) tanısı 20. gebelik haftasından sonra ölçülen sistolik kan basıncının 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının 90 mm Hg ve üzerinde olması; preeklampsi tanısı ise gestasyonel hipertansiyona ek olarak idrarda artmış protein atılımı (≥ 300 mg/24 saat veya dipstick ile $\geq +2$ proteinüri) ile konuldu [9]. Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi gelişen olgular gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH) olarak tanımlandı. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 10. persantilin altında olan infantlar SGA [10], 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar ise erken doğum [11], yirminci gebelik haftasından sonra gerçekleşen fetal kayıp ise ölü doğum olarak tanımlandı [12].

Uterin arter Doppler incelemesi 20-24. gebelik haftası arasında transabdominal ultrasonografi (Logiq 400 Pro, GE Healthcare, Buckinghamshire, Birleşik Krallık) ile 3,5 mHz curvilinear prob kullanılarak aynı klinisyen tarafından yapıldı. Ultrason probu inguinal ligamente paralel yerleştirildi, renkli Doppler

görüntüleme yolu ile uterin arterin eksternal iliak arteri çaprazladığı bölge tespit edildi. Pulsed wave Doppler kullanılarak en az üç benzer ardışık dalga elde edildi. İnsonasyon açısı 50°'nin altında tutularak değerlendirmeye elverişli akımlar elde edildi. PI, RI ve erken diyastolik çentiklenme varlığı veya yokluğu kaydedildi. Aynı işlem karşı taraf uterin arter için tekrarlanarak iki damarın ortalama PI ve RI değerleri hesaplandı.

Doppler incelemesinin yapılacağı gün gebelerden homosistein analizi için sekiz saat açlık sonrası EDTA'lı tüpe yaklaşık 5 cc venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri çalışmanın yapılacağı güne kadar -20°C'de saklandı. Homosistein düzeyleri kemiluminesan enzim immunoassay yöntemi (DPC Immulite 2000, ABD) ile çalışıldı.

Toplanan veriler MedCalc for Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart sapma, olgu sayısı ve yüzde şeklinde sunuldu. p değeri <0.05 anlamlı kabul edildi. Devamlı değişkenler için ve iki grubun değerlerinin karşılaştırılması için Student-t testi, ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Doppler bulgularının ve homosistein değerlerinin gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki etkinliği "receiver operating characteristic" (ROC) eğrisi

analizi ile değerlendirildi. Uterin arterlerin ortalama PI değeri ile serum homosistein düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için "Spearman rho" korelasyon katsayısı kullanıldı.

Bulgular

Çalışma grubuna dahil edilen 185 olgunun ortalama yaşı 27.4±5.3 ve başvuru sırasındaki ortalama gebelik haftası 22.2 ± 1.1 idi. Olguların 97'sinde (%52.4) bilateral erken diyastolik çentiklenme, 11'inde (%5.9) unilateral çentiklenme saptandı. Yetmiş yedi (%41.6) olguda çentiklenme izlenmedi. Olgu grubu bilateral erken diyastolik çentiklenmesi olanlar (n=97), kontrol grubu ise unilateral çentiklenmesi olanlar ile çentiklenme bulunmayanlar (n=88) olarak belirlendi. Olgu ve kontrol gruplarının demografik verileri ve obstetrik öyküleri Tablo 1'de sunuldu. Her iki grup arasında yaş ve tarama sırasındaki gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, gravide, parite ve yaşayan çocuk sayısı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Olgu grubunda önceki gebeliğinde geçirilmiş preeklampsi öyküsü kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p=0.019$). Her iki grup arasında SGA bebek öyküsü, erken doğum ve fetal kayıp öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 1. Grupların demografik verileri ve obstetrik öyküleri

	Olgu grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=88)	p
Maternal yaş (yıl) (ortalama±SD)	26.7±4.9	28.1±5.6	0.07
Gebelik haftası (ortalama±SD)	22.1±1.1	22.3±1	0.19
Gravida (ortalama±SD)	2±1.2	2.6±1.6	0.004*
Parite (ortalama±SD)	1.7±0.9	2.1±1.2	0.01*
Abortus (ortalama±SD)	0.27±0.7	0.45±0.85	0.11
Yaşayan (ortalama±SD)	1.6±0.86	2±1.19	0.009*
Geçirilmiş preeklampsi öyküsü (%)	14 (%14.4)	3 (%3.4)	0.019*
SGA'lı bebek öyküsü (%)	6 (%6.1)	1 (%1.1)	0.15
Erken doğum öyküsü (%)	10 (%10.3)	3 (%3.4)	0.12
Fetal kayıp öyküsü (%)	5 (%5.1)	3 (%3.4)	0.83

SGA: Gebelik haftasına göre küçük

* istatistiksel olarak anlamlı

185 olgunun 28'inde (%15) PIH, 25'inde (%13.5) SGA, 25'inde (%13.5) erken doğum, 3'ünde (%1.6) fetal kayıp tespit edildi. Gebeliğe bağlı hipertansiyon ($p<0.0001$), SGA ($p<0.0001$) ve erken doğum ($p=0.02$) oranları olgu grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Fetal kayıp oranı açısından her iki grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grupta sezaryen ile doğum

gerçekleştirme oranı açısından anlamlı fark izlenmedi. Olgu grubunda doğum sırasındaki ortalama gebelik haftası ($p<0.004$) ve ortalama doğum kilosu ($p<0.0006$) anlamlı olarak düşük tespit edildi. Grupların gebelik komplikasyonları, doğum sırasındaki gebelik haftası ve doğum kilosu bakımından karşılaştırılması Tablo 2'de sunuldu.

Tablo 2. Grupların gebelik komplikasyonları, doğum sırasındaki gebelik haftası ve doğum kilosubakımından karşılaştırılması

	Olgu grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=88)	p
PIH (%)	27 (%27.8)	1 (%1.1)	<0.0001*
SGA (%)	25 (%25.7)	0 (%0)	<0.0001*
Fetal kayıp (%)	3 (%3)	0 (%0)	0.29
Erken doğum (%)	19 (%19.5)	6 (%6.8)	0.02*
Sezaryen oranı (%)	53 (%54.6)	40 (%45.4)	0.27
Doğum kilosu (g) (ortalama ±SD)	2899±731	3213±443	0.0006*
Doğum sırasındaki gebelik haftası (ortalama ±SD)	38±2.5	38.9±1.6	0.004*

PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon; SGA: Gebelik haftasına göre küçük
* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3. Grupların ortalama uterin arter doppler indeksleri ve homosistein (µmol/L) değerleri

	Olgu grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=88)	p
PI (Ortalama±SD)	1.13±0.38	0.73±0.2	<0.0001*
RI (Ortalama±SD)	0.6±0.08	0.48±0.07	<0.0001*
Homosistein (Ortalama±SD)	3.6±1.33	3.59±1.36	0.95

PI: Pulsatilite indeksi; RI: Resistans indeksi
* istatistiksel olarak anlamlı

Beklenildiği gibi uterin arterlerin ortalama PI ve RI değerleri olgu grubunda anlamlı olarak yüksek iken ($p<0.0001$), serum homosistein değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.95$) (Tablo 3). Uterin arterlerin ortalama PI değeri ile serum homosistein düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (Spearman's $\rho=0.0047$, $p=0.094$).

Gebelik takiplerinde PIH gelişen gebeler ile normotansif seyreden gebelerin Doppler bulguları ve homosistein seviyeleri karşılaştırıldı. Gebelik sırasında PIH gelişen olguların uterin

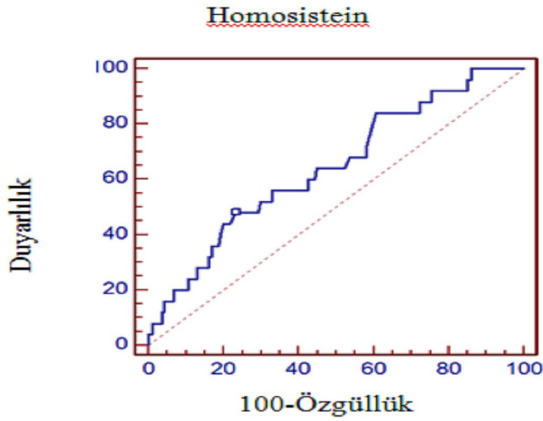
arter ortalama PI, RI değerleri ve bilateral çentiklenme varlığı, normotansif olarak takip edilen gebelerden anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.0001$). Serum homosistein değerleri açısından PIH gelişen gebeler ve normotansif gebeler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.06$) (Tablo 4).

Maternal homosistein sınır değeri 4,3 µmol/L olarak alındığında SGA bebek öngörüsü %48 duyarlılık, %76 özgüllük ile belirlenebildi (AUC=0.64; $p=0.02$) (Şekil 1).

Tablo 4. PIH ve normotansif olguların Doppler bulguları ve homosistein (µmol/L) seviyesinin karşılaştırılması

	PIH (n=28)	Normotansif (n=157)	p
Bilateral çentiklenme (%)	27 (%96)	70 (%44)	<0.0001*
PI (ortalama±SD)	1.29±0.51	0.88±0.29	<0.0001*
RI (ortalama±SD)	0.62±0.1	0.53±0.09	<0.0001*
Homosistein (ortalama±SD)	4±1.78	3.5±1.24	0.06

PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon; PI: Pulsatilite indeksi; RI: Resistans indeksi
* istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. Maternal homosistein değerinin gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek öngörüsündeki etkinliğini gösteren ROC eğrisi

Tartışma

Günümüzde gebelik sırasında oluşabilecek preeklampsi, SGA gibi komplikasyonları erken saptayabilmek için ideal bir yöntem bulunmamaktadır. Uterin arter Doppler velosimetri incelemesi oluşabilecek gebelik komplikasyonlarını öngörmeye kolay, ucuz, non-invazif bir metod olarak görünmektedir. Uterin arter Doppler incelenmesinde diyastolik akımda azalma ve çentik varlığı, komplike gebelikler ve kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir [13,14]. Bizim çalışmamızda da uterin arterde bilateral çentiklenme saptanan gebelerde preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve SGA bebek görülme oranı yüksek bulunmuştur.

Doppler velosimetri incelemesinin prediktivitesini arttırmak için plasenta fonksiyonu veya endotel aktivasyonu ile ilgili belirteçlerin ek olarak bakılmasının yöntemin yalancı pozitifliğini azaltmada katkısı olabileceği öne sürülmüştür [15,16]. Artmış plazma homosistein seviyesinin ateroskleroz ve tıkaçıcı damar hastalıkları gibi endotelial disfonksiyon ve vasküler bozukluklar için artmış risk faktörü olduğu [17]; nöral tüp defekti, tekrarlayan düşükler, fetal kayıp, plasenta dekolmanı, preklampsi ve intaruterin büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [8].

López-Quesada ve ark. [8] yaptıkları bir çalışmada, ikinci trimesterde Doppler bulgularına göre gruplara ayrılmış gebelerde ek olarak plazma homosistein ölçümünün kötü gebelik sonuçlarını öngörmeye sensitiviteyi %66.7'den % 77.8'e yükselttiğini göstermişler; ancak spesifitede, pozitif ve negatif prediktif değerlerde değişiklik saptamamışlardır. İkinci trimesterde Doppler incelemesine ek olarak plazma homosistein ölçümünün kötü gebelik

sonuçlarını öngörmeye yararlı olmadığını savunmuşlardır. Onalan ve ark.'nın [11] 406 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ikinci trimester uterin arter Doppler incelenmesine ek olarak plazma homosistein seviyesine bakmanın preeklampsi, intauterin büyüme kısıtlılığı veya herhangi bir gebelik komplikasyonunu (ölü doğum, plasenta dekolmanı) öngörmeye anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda Doppler bulgularına göre gruplara ayrılmış gebelerde homosistein seviyesinde farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda gebeliği sırasında PIH gelişen olgular ve normotansif olgular arasında da plazma homosistein seviyesi bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yakın zamanda 19 çalışmanın incelenmesiyle yapılan bir meta analizde maternal homosistein seviyesinde artışın (>90. persantilde) SGA bebek riskini %25 oranında arttırdığı bildirilmiştir [18]. Çalışmamızda maternal homosistein sınır değerini 4.3 $\mu\text{mol/L}$ olarak kabul ettiğimizde SGA bebek olgularını %48 duyarlılık, %76 özgüllük ile tespit edilebildik. Ülkemizde yapılan yakın tarihli bir çalışmada yüksek maternal homosistein seviyesi düşük doğum tartısı ile ilişkili bulunmuş olup, maternal homosistein düzeyinin SGA öngörüsünde belirteç olarak kullanılabileceği savunulmuştur [19].

Uterin arterde bilateral çentiklenme bulunan olguların fazla olması çalışmamızın bir kısıtlamasıdır. Bu, yüksek riskli gebelerin sıklıkla merkezimize yönlendirilmesiyle ilgili olabilir.

Sonuç olarak ikinci trimesterde bilateral uterin arterlerde çentiklenme varlığı, kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur. Uterin arter Doppler incelemesine ek olarak serum homosistein seviyesinin bakılması, kötü gebelik sonuçlarını öngörmeye ek bir katkı sağlamamaktadır; ancak SGA bebek öngörüsünde etkin bir parametredir. İkinci trimesterde uterin arterde patolojik Doppler tespit edildiğinde olası riskler hakkında gebenin bilgilendirilmesi ve yakın takibi gerekmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78-83.
2. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-586.
3. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:182-188.

4. Yu CK, Papageorghiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:535-540.
5. Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:326.e1-13.
6. Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
7. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-1048.
8. López-Quesada E, Vilaseca MA, Vela A, Lailla JM. Perinatal outcome prediction by maternal homocysteine and uterine artery Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:61-66.
9. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.
10. Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:522-528.
11. Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:142-148.
12. Reddy UM, Ko CW, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:764-770.
13. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-677.
14. Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal K. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:612-619.
15. Florio P, Reis FM, Pezzani I, Luisi S, Severi FM, Petraglia F. The addition of activin A and inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:165-169.
16. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG* 2000;107:196-208.
17. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155.
18. Hogeveen M, Blom HJ, den Heijer M. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:130-136.
19. Yeter A, Topcu HO, Guzel AI, Ozgu E, Danisman N. Maternal plasma homocysteine levels in intrauterine growth retardation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;26:1-4.