



Gebelik komplikasyonlarının öngörüsünde maternal ikinci trimester AFP, HCG, estriol değerleri ve uterin arter Doppler bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Banu Dane¹, Gonca Batmaz¹, Kamuran Kılavuz², Yaprak Rüstemoğlu², Hande Güler², Cem Dane²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı üçlü test belirteçleri, ikinci trimester uterin arter Doppler bulguları, gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH) ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP), maternal serum human koryonik gonadotropin (MSHCG) ve estriol değerleri Down sendromu taraması amacıyla 829 gebe kadında belirlendi. Uterin arter Doppler değerlendirmesi 20-26. gebelik haftaları arasında yapıldı. Diyastolik kan basıncı 20. gebelik haftasından sonra >90 mmHg olarak tespit edilenler PIH olarak kabul edildi. Doğum kilosuna <10. persantilde olanlar SGA olarak tanımlandı.

Bulgular: PIH 71 (%8.5) kadında gelişirken, bebeklerin 136'sı (%16.4) SGA idi. MSAFP değerleri PIH (1.05'e karşılık 0.94 MoM; p=0.03) ve SGA bebeklerde (1.12'ye karşılık 0.92 MoM; p<0.0001) daha yüksekti. MSHCG değeri PIH grubunda daha yüksekti (1.32'ye karşılık 1.15 MoM; p= 0.036). MSAFP değeri bilateral çentiklenme (BLN+) bulunan olgularda çentiklenme bulunmayan veya tek taraflı olan olgulardan daha yüksekti (1.03, 0.92 ve 0.93 MoM; p=0.005). MSAFP değeri >0.98 MoM sınır olarak alındığında, BLN+ bulunan grupta PIH olgularını %65 duyarlılık, %63 özgüllük ile, MSAFP >1.09 MoM sınır olarak alındığında ise çalışılan grupta hipertansif annelerin SGA bebeklerini %75 duyarlılık, %72.5 özgüllük ile tespit edebildik.

Sonuç: İkinci trimester yüksek MSAFP, MSHCG değerleri ve anormal uterin arter Doppler bulguları gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bilateral çentiklenme bulunan olgularda yüksek MSAFP değeri PIH öngörüsünde katkı sağlayabilir. MSAFP değeri PIH ile ilişkili SGA doğum kilosunun öngörüsünde daha etkindir.

Anahtar sözcükler: Uterin arter, Doppler, üçlü test, hipertansiyon, intrauterin büyüme kısıtlılığı.

Analysis of the relationship between maternal second trimester AFP, HCG, estriol levels and uterine artery Doppler findings in the prediction of pregnancy complications

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between triple test markers, second trimester uterine artery Doppler findings, pregnancy-induced hypertension (PIH) and small for gestational age (SGA) babies.

Methods: Maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP), human chorionic gonadotropin (MSHCG) and Estriol were evaluated for Down syndrome screening in 829 pregnant women. Uterine artery Doppler studies were performed at 20th-26th weeks of gestation. Diastolic blood pressure >90 mmHg after the 20th week of gestation was defined as PIH. Birth weight <10th percentile was termed as SGA.

Results: PIH developed in 71(8.5%) women, and 136 (16.4%) of the babies were SGA. MSAFP level was higher in PIH (1.05 vs. 0.94 MoM; p=0.03) and SGA babies (1.12 vs. 0.92 MoM; p<0.0001). MSHCG level was higher in PIH group (1.32 vs. 1.15 MoM; p= 0.036). MSAFP level in cases with bilateral notching (BLN+) was higher than the cases with absent or unilateral notching (1.03 vs. 0.92 and 0.93 MoM; p=0.005). Using a cut off value >0.98 MoM for MSAFP, we could detect PIH cases in the group BLN+ (sensitivity 65%; specificity 63%), and using a cut off value >1.09 MoM, SGA babies of hypertensive mothers could be detected (sensitivity 75%; specificity 72.5%) in the study group.

Conclusion: High MSAFP, MSHCG levels, and abnormal uterine artery Doppler findings at second trimester are related with pregnancy complications. In cases with BLN+, high level MSAFP may contribute to the prediction of PIH. MSAFP level have a better predictive value for SGA birth weight associated with PIH.

Key words: Uterine artery, Doppler, triple test, hypertension, intrauterine growth restriction.

Yazışma adresi: Dr. Banu Dane. Emlak Bankası Konutları B1D12 Fatih.

e-posta: banudane@yahoo.com

Geliş tarihi: Aralık 20, 2011; **Kabul tarihi:** Nisan 5, 2012

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20120201006

doi:10.2399/prn.12.0201006

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Maternal dolaşımında ölçülebilen fetoplazental yapıya ait çeşitli serum belirteçleri preeklampsi öngörüsünde değerlendirilmiştir. Serum belirteçlerinde anormal yüksekliğin, hem alfa fetoprotein (AFP), hem de human koryonik gonadotropin (HCG) için kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[1-4] Uterin arter Doppler taraması gebelik komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan kadınları tespit etmektedir. Uterin arter Doppler dalga formu analizinin plasenta işlevinin biyokimyasal belirteçleri ile birleştirilmesinin Doppler akımlarının öngörü değerini arttırmada anahtar rol oynayacağı düşünülmektedir.^[5,6]

Down sendromu taramasında kullanılan fetoplazental proteinlerin uç değerleri bulunan kadınlarda, anormal ikinci trimester uterin arter Doppler bulgularının kötü gebelik sonuçları, özellikle gebelik haftası için küçük doğum kilosu açısından yüksek risk ile ilişkisi bildirilmiştir.^[7-10]

Bu çalışmanın amacı üçlü test belirteçleri, uterin arter Doppler bulguları, gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH) ve gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler arasındaki ilişkiyi hastanemizde değerlendirilen gebe popülasyonunda incelemektir.

Yöntem

Maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP), human koryonik gonadotropin (MSHCG) ve estriol (MSE3) değerleri Down sendromu tarama programı (üçlü test) dâhilinde, 16-18. gebelik haftaları arasında, ilk trimester taraması yapılmamış olan her gebede belirlendi. Belirteçlerin serum değerleri kemiluminesan enzim immunoassay yöntemi (Immulate 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY, ABD) ile çalışıldı, sonuçlar gebelik haftası için ortalamanın katları (MoM) şekline dönüştürüldü. Mom değerleri ve düzeltilmiş riskler Prisca 4.0 paket tarama programı (Typolog Software GmbH, Tornesch, Almanya) ile hesaplandı.

Anöplöidi riskinin belirlenmesinden sonra, fetal gelişimin tayini ve fetal anomalilerin araştırılması amacıyla ikinci trimesterde ultrasonografi muayenesi önerildi. Uterin arter Doppler incelemeleri 20-26. gebelik haftaları arasında transabdominal ultrasonografi yoluyla yapıldı (Logiq 400 Pro, GE Healthcare, Buckinghamshire, Birleşik Krallık). Uterin arterin, eksternal iliak arteri çaprazladığı renkli Doppler incelemesi ile tespit edilen noktada, pulsed wave Doppler kullanılarak ardışık üç dalga elde edildi. Resistans indeksi (RI), pulsati-

lite indeksi (PI) ve erken diyastolik çentiklenme mevcudiyeti veya yokluğu kaydedildi. İşlem karşı taraf uterin arteri için tekrarlanarak, iki damarın ortalama PI ve RI değerleri hesaplandı.

Gebelik sonuçları her olgunun klinik takibi ve doğumhane kayıtları araştırılarak elde edildi. Önceden normotansif olduğu bilinen bir kadında 20. gebelik haftasından sonra diyastolik kan basıncı >90 mm Hg olması halinde PIH olarak tanımlandı(11). Doğum kilosunu gebelik haftasına göre <10. persantilde olan bebekler SGA olarak kabul edildi.

İstatistik değerlendirme

Toplanan veriler MedCalc for Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma veya olgu sayısı ve yüzde şeklinde sunuldu. Devamlı değişkenler için Student t testi ve üç grubun değerlerinin karşılaştırılması için one-way ANOVA testi kullanıldı. Serum belirteçlerinin PIH öngörüsündeki etkinliği receiver operating characteristic (ROC) eğrisi oluşturularak belirlendi. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmanın devam ettiği süre içerisinde (Ocak 2008-Mart 2011), 1064 gebeye üçlü test ve ikinci trimester ultrasonografi incelemesi yapıldı. Gebelik sonuçlarına 845 gebede ulaşıldı. Olguların 16'si çalışmadan çıkarıldı (Down sendromu 3, nöral tüp defekti 3, fetal kalp anomalisi 1, idiopatik trombositopenik purpura 1, plasenta previa 1, kronik böbrek hastalığı 1, Tip 1 diyabet 6). Çalışma grubuna dahil edilen 829 olgunun ortalama yaşı 27 (17-42 yaş) iken, 352'si (%42) nullipar idi. Olguların 212'sinde (%25) bilateral erken diyastolik çentiklenme (BLN+) mevcuttu. Ortalama MSAFP değeri BLN+ olan grupta çentiklenme bulunmayan veya tek taraflı olan gruplardan anlamlı olarak yüksekti (1.03'e karşılık 0.92 ve 0.93 MoM; p=0.005) (**Tablo 1**).

PIH 71 kadında (%8.5) gelişti. Ortalama MSAFP (1.05'e karşılık 0.94 MoM; p=0.03), MSHCG (1.32'ye karşılık 1.15 MoM; p= 0.036), PI, RI değerleri ve BLN+ olan olguların oranı PIH grubunda anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 2**). Çalışılan grupta bebeklerin 136'sı (%16.4) SGA idi. Ortalama MSAFP (1.12'ye karşılık 0.92 MoM; p<0.0001), PI, RI değerleri ve BLN+ olan olguların oranı SGA bebeklerin olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (**Tablo 3**).

Tablo 1. Erken diyastolik çentiklenme mevcudiyetinde belirteçlerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

	AN (n:468)	ULN+ (n:149)	BLN+ (n:212)	P değeri
AFP MoM (ortalama)	0.92	0.93	1.03	0.005
HCG MoM (ortalama)	1.15	1.13	1.23	0.26
E3 MoM (ortalama)	1.47	1.47	1.45	0.93

AN: Çentiklenme yok, ULN: Ünilateral çentiklenme, BLN: Bilateral çentiklenme

Tablo 2. Demografik veriler, maternal serum belirteçleri ve Doppler bulguları.

	Normotansif (n=758)	PIH (n=71)	P değeri
Maternal yaş (yıl, ortalama±SD)	27.6±5.3	29.45±6	0.005
Gebelik haftası (ortalama±SD)	22.06±1.16	22.3±1.25	0.09
Nulliparite	316(41.6%)	36(50.7%)	0.17
AFP MoM(ortalama±SD)	0.94±0.4	1.05±0.49	0.03
HCG MoM(ortalama±SD)	1.15±0.63	1.32±0.88	0.036
E3 MoM(ortalama±SD)	1.47±0.66	1.45±0.79	0.81
PI (ortalama±SD)	0.88±0.28	1.2±0.44	<0.0001
RI (ortalama±SD)	0.53±0.08	0.62±0.11	<0.0001
Bilateral çentiklenme	168 (22.1%)	44 (61.9%)	<0.0001

PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon

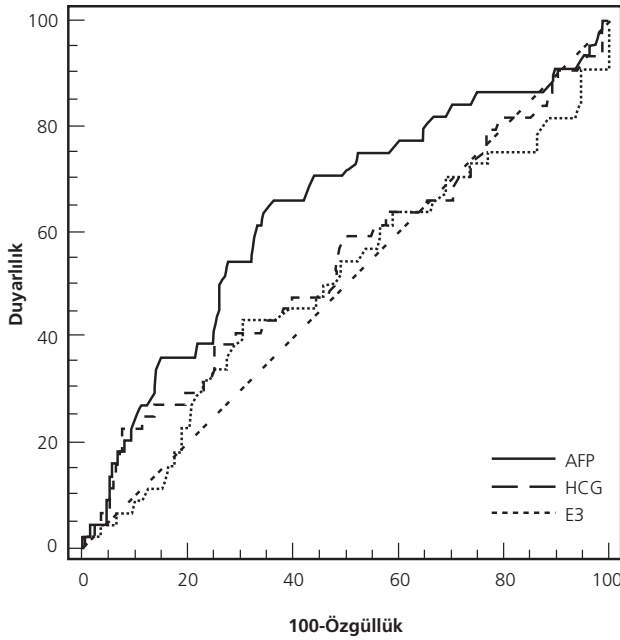
MSAFP (AUC=0.56; p=0.08), MSHCG (AUC=0.53; p=0.39) ve MSE3 (AUC=0.52; p=0.47) değerlerinin PIH öngörüsünde etkin olmadığı tespit edildi. Bilateral çentiklenme bulunan grupta MSAFP değeri PIH öngörüsünde etkin (AUC 0.63; p=0.0055)

iken, MSHCG (AUC 0.54; p=0.45) ve MSE3 (AUC 0.5; p=0.97) değerleri etkin bulunmadı (**Şekil 1**). Bilateral çentiklenme bulunan grupta MSAFP sınır değeri olarak >0.98 MoM alındığında PIH olgularını %65 duyarlılık ve %63 özgüllük ile belirleyebildik.

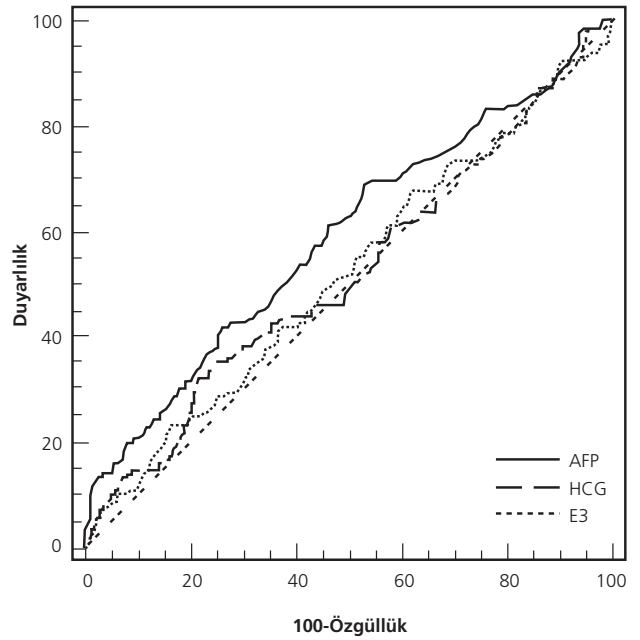
Tablo 3. Demografik veriler, maternal serum belirteçleri ve Doppler bulguları.

	AGA ve LGA (n=693)	SGA (n=136)	P değeri
Maternal yaş (yıl, ortalama ± SD)	27.83±5.3	27.6±5.5	0.64
Doğum haftası (ortalama ± SD)	39.2±1.4	38±3.1	<0.0001
Nulliparite	282(40.6%)	70(51.4%)	0.025
AFP MoM (ortalama ± SD)	0.92±0.35	1.12±0.6	<0.0001
HCG MoM (ortalama ± SD)	1.15±0.64	1.23±0.71	0.19
E3 MoM (ortalama ± SD)	1.47±0.66	1.46±0.75	0.87
PI (ortalama ± SD)	0.87±0.26	1.14±0.41	<0.0001
RI (ortalama ± SD)	0.53±0.08	0.6±0.1	<0.0001
Bilateral çentiklenme	135(%19.4%)	77(%56.6%)	<0.0001

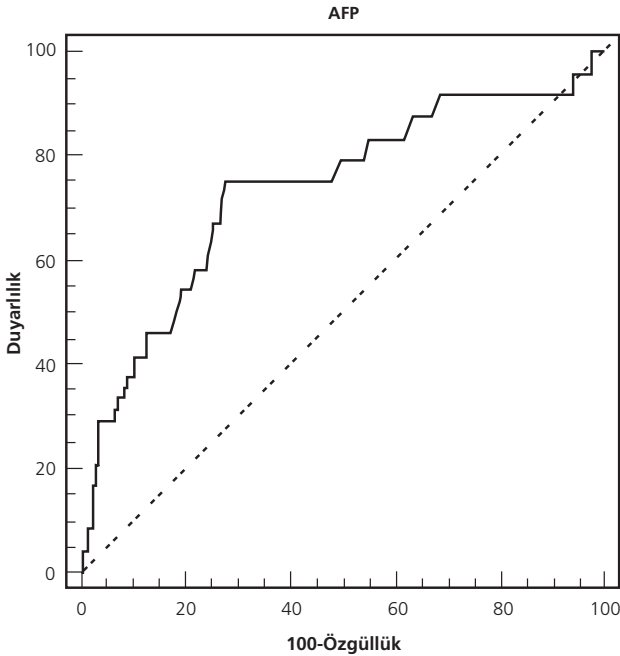
AGA: Gebelik haftasına göre ortalama, LGA: Gebelik haftasına göre büyük, SGA: Gebelik haftasına göre küçük



Şekil 1. BLN+ olan grupta belirteçlerin PIH için öngörü değerlerini belirleyen ROC eğrileri.



Şekil 2. Belirteçlerin SGA bebekler için öngörü değerlerini belirleyen ROC eğrileri.



Şekil 3. MSAFP'nin SGA doğum kilosu olan PIH olgularının öngörüsünde etkinliğini belirleyen ROC eğrisi

MSAFP değeri SGA bebeklerin öngörüsünde etkin (AUC: 0.59; p= 0.0014, SE 0.028) iken, MSHCG

(AUC 0.52; p=0.48) ve estriol (AUC 0.51; p=0.49) değerleri öngörü değerine sahip değildi (**Şekil 2**). MSAFP sınır değeri olarak >0.82 MoM alındığında, SGA bebekler %69 duyarlılık ve %47 özgüllük ile tespit edildi. Bu grupta PIH gelişen 24 olguda (%2.89) SGA doğum kilosu mevcuttu. MSAFP değeri PIH ile birlikte bulunan SGA olgularında daha yüksek bir öngörü değerine sahipti (AUC 0.736; p=0.0001, SE 0.06) (p=0.034). Sınır değeri olarak >1.09 MoM alındığında hipertansif annelerin SGA bebekleri %75 duyarlılık ve %72.5 özgüllük ile tespit edildi (**Şekil 3**).

Yapılan değerlendirme sonucunda bu çalışmanın, MSAFP değerinin PIH veya SGA bebek öngörüsündeki rolünü belirleme açısından yeterli güce (>%90) sahip olduğu görüldü.

Tartışma

Fetal anöploidi ve/veya nöral tüp defektini saptamak amacıyla ikinci trimester maternal serum taraması yaygın olarak yapılmaktadır. Anormal değerdeki belirteçlerin kötü prognoz risk taşıyan belirlenmesi amacıyla kullanılabilceği bildirilmektedir. Yüksek risk tespit edilen olgularda takip planı, komplikasyonların belirti ve bulguları açısından hasta eğitimi ve antenatal

muayene sayısının artırılmasını içermektedir.^[12] Üçlü test belirteçleri ile ikinci trimester uterin arter Doppler bulgularının kötü gebelik sonuçlarının öngörüsündeki ilişkisini değerlendirdiğimiz bu çalışmada amacımız bu belirteçlerin daha etkin kullanımını sağlamaktır.

Costa ve ark. yüksek riskli gebelerde anormal plental morfoloji, ikinci trimesterde yüksek HCG ve/veya AFP değerleri ile kötü prognoz (intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK), dekolman, ağır preeklampsi/HELLP sendromu, <32. GH'da doğum veya ölü doğum) arasında anlamlı ilişki olduğunu belirlediler.^[13] Bizim çalışma grubumuzda da ortalama MSAFP ve MSHCG değerleri PIH olgularında anlamlı olarak yüksek idi. MSAFP'in ayrıca SGA doğum kilosu olan olgularda daha yüksek tespit edildi.

Odibo ve ark., doğum kilosu <5. persantilde olan olguları IUBK olarak kabul ettikleri çalışmalarında IUBK ile ilişkili sınır değerlerini AFP >2.0 MoM, HCG >2.5 MoM ve uE3 <0.9 MoM olarak tespit ettiler. En az bir anormal belirteç varlığında IUBK öngörüsü için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri %46, %66, %11 ve %90 olarak bildirdiler. Yazarlar bu sınır değerlerin ultrasonografi taramasından fayda görebilecek olguların belirlenmesinde kullanılmasını önerdiler.^[14] Bizim gebe grubumuzda sadece MSAFP değeri SGA doğum kilosunun öngörüsünü sağlayabilmekteydi. Sınır değer olarak >1.09 MoM alındığında hipertansif annelerin SGA bebekleri %75 duyarlılık ve %72.5 özgüllük ile tespit edilebilmekteydi.

Morris ve ark., Down sendromu taramasında kullanılan beş serum belirtecinin preeklampsi ve SGA öngörüsü açısından değerini belirlemek amacıyla literatürü incelediler. Bu belirteçlerin risk belirlemesi veya öngörüsünde ancak diğer testler ile birleştirilmesi halinde kullanılabileceğini bildirdiler.^[15] Anormal uterin arter Doppler bulgularının yüksek MSAFP, MSHCG veya inhibin A veya düşük PAPPa değerleri ile birlikteliği halinde IUBK ve preeklampsi açısından yüksek risk taşıyan kadınları belirleyebildiği bildirilmiştir. Bu belirteçlerin herhangi birinin açıklanamayan anormal değerinin mevcudiyetinde uterin arter Doppler ölçümlerinin kullanılması önerilmektedir.^[12,16]

Audibert ve ark., 2,615 kadından oluşan grupta maternal hCG, AFP ve ikinci trimester uterin arter Doppler bulgularını değerlendirdiler. Preeklampsi gelişecek olan olgularda ortalama HCG ve AFP değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu ve uterin çentiklenme varlığının preeklampsi ve IUBK açısından anlamlı düzeyde yüksek risk ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Çalış-

ma gruplarında farklı testlerin duyarlılığı %2-40 arası değişmekteydi.^[17] Bizim gebe popülasyonumuzda da MSAFP ve MSHCG değerleri PIH olgularında daha yüksek bulundu. Bilateral çentiklenme olan olgularda MSAFP >0.98 MoM değerini sınır olarak kabul ettiğimizde PIH olgularını %65 duyarlılık ve %63 özgüllük ile tespit edebildik.

Cnossen ve ark., preeklampsi öngörüsünde kullanılan 27 testin etkinliğini araştırmak amacıyla 219 çalışmayı değerlendirdiler. Testlerden hiçbirinin %90'ın üzerinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını buldular. Sadece Doppler ölçümlerinin duyarlılığı %60'ın üzerindeydi. Yazarlar yüksek duyarlılığın yanlış negatiflerin azaltılması nedeniyle yüksek özgüllükten daha faydalı olduğunu vurguladılar.^[18] Gelecekte daha yüksek duyarlılığa sahip yeni testler belirlenmelidir.

Grubumuzda, uterin arterde bilateral çentiklenme bulunan olguların yüksek oranda olması çalışmanın bir kısıtlamasıdır. Bu durum yüksek riskli olguların sıklıkla yönlendirilmesi ve bu nedenle prognozlarına ulaşmanın kolay olması gerçeği ile ilişkili olabilir. Daha yüksek gebelik haftasında ve daha düşük oranda BLN+ bulunan olguyu içeren yeni bir çalışmada bu belirteçlerin öngörü değeri tekrar değerlendirilebilir.

Sonuç

Yüksek MSAFP, MSHCG değerleri ve anormal ikinci trimester uterin arter Doppler bulguları PIH gelişimi ve SGA doğum kilosu ile ilişkilidir. Bilateral çentiklenme bulunan olgularda MSAFP değerleri PIH öngörüsünde katkı sağlayabilir. MSAFP değeri PIH ile birlikte bulunan SGA doğum kilosunu daha yüksek öngörü değerine sahiptir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30:471-7.
2. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R.. Maternal and biochemical predictors of antepartum still birth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG* 2007;114:705-14.
3. Wax JR, Lopes AM, Benn PA, Lerer T, Steinfeld JD, Ingardia CJ. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk

- and association with adverse perinatal outcome. *J Matern Fetal Med* 2000;9:161-4.
4. Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:12-5.
 5. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:103-9.
 6. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
 7. Konchak PS, Bernstein IM, Capeless EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse obstetric outcomes in women with unexplained elevated maternal alpha-fetoprotein levels. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1115-9.
 8. Alkazaleh F, Chaddha V, Viero S, Malik A, Anastasiades C, Sroka H, et al. Second-trimester prediction of severe placental complications in women with combined elevations in alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:821-7.
 9. Toal M, Chaddha V, Windrim R, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:198-206.
 10. Hershkovitz R, de Swiet M, Kingdom J. Mid-trimester placentation assessment in high-risk pregnancies using maternal serum screening and uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:273-80.
 11. Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. SOGC Clinical Practice Guideline: Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(3 Suppl):S1-S48.
 12. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918-49.
 13. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson JA, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta* 2008;29:1034-40.
 14. Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006;23:363-7.
 15. 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.
 16. Elsandabese D, Srinivas M, Kodakkattil S. The clinical value of combining maternal serum screening and uterine artery Doppler in prediction of adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:115-7.
 17. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champaqne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:48-53.
 18. Cnossen JS, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Meads CA, et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:758-65.