



Hiperemesis gravidarumlu olguların ilk trimester uterin arter Doppler parametrelerinin normal gebelerle karşılaştırılması

İsmail Bıyık¹, Gökhan Ocakoğlu², Emin Üstünyurt³, Fatih Yılmaz⁴, Fatih Keskin⁵

¹Karacabey Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa

³Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa

⁵Mustafakemalpaşa Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı hiperemesis gravidarum (HG), gebeliğin bulantı ve kusması (NVP) ve kontrol grupları arasındaki ilk trimester uterin arter Doppler ölçümlerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Olgu kontrol çalışmasında 6 ve 14 gebelik haftasındaki HG'li, NVP'li ve normal gebelerde transabdominal yolla bilateral uterin arter Doppler pulsatilite indeksi (PI), rezistif indeks (RI), sistol/diastol oranları (S/D) ölçüldü.

Bulgular: Kırk dokuz HG'li, 51 NVP'li ve 50 normal gebe olmak üzere toplam 150 gebe değerlendirildi. Sağ ve sol uterin arter Doppler PI, RI, S/D değerleri gruplar arasında benzer bulundu ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada HG, NVP ve kontrol grupları arasında ilk trimester uterin arter Doppler parametreleri açısından fark bulunmadı. Bulgularımızı destekleyen geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Hiperemesis gravidarum, HG, uterin arter Doppler ölçümü, ilk trimester.

Abstract: Comparison of first trimester uterine artery Doppler parameters in hyperemesis gravidarum with normal pregnancy

Objective: The purpose of this study was to compare the first trimester uterine artery Doppler measurements between hyperemesis gravidarum (HG), nausea and vomiting of pregnancy (NVP) and control groups.

Methods: In a case-control study, the ratio of bilateral uterine artery pulsatility index (PI), resistive index (RI) and systole/diastole (S/D) were measured transabdominally in 6th to 14th week of gestation of women with hyperemesis gravidarum, nausea and vomiting of pregnancy and normal pregnancy.

Results: A total of 150 cases, consisting of 49 with HG, 51 NVP and 50 normal pregnant women were evaluated. Right and left uterine artery PI, RI, S/D values were found similar between groups ($p>0.05$).

Conclusion: No significant difference was found between HG, NVP and control groups in terms of first trimester uterine artery Doppler parameters in this study. Prospective studies with a large number of cases are required to support our findings.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, HG, uterine artery Doppler, first trimester.

Giriş

Hafif bulantı ile seyreden gebeliğin bulantı ve kusması (NVP) gebelerin %70-85'ini etkilemektedir.^[1] NVP'de genellikle gebeler ilk trimesterden sonra ra-

hatlar. Ayrıca olumsuz perinatal sonuçlar genelde beklenmez. Daha ciddi bir durum olan hiperemesis gravidarum (HG) insidansı %0.3-3.6 arasında bildirilmektedir.^[2]

Yazışma adresi: Dr. İsmail Bıyık, Karacabey Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa. e-posta: dribiyik@hotmail.com

Geliş tarihi: 20 Mart 2016; **Kabul tarihi:** 24 Mayıs 2016

Bu yazının atf künyesi: Bıyık İ, Ocakoğlu G, Üstünyurt E, Yılmaz F, Keskin F. Comparison of first trimester uterine artery Doppler parameters in hyperemesis gravidarum with normal pregnancy. Perinatal Journal 2016;24(2):66-71.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20160242002
doi:10.2399/prn.16.0242002
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

Hiperemezis gravidarumda maternal kanda keton cisimleri artar. Artan keton cisimleri metabolik asidoza neden olabilir. Asit-baz dengesini sağlayabilmek için ventilasyon oranı artar. Artan ventilasyon oranı sonucu respirator alkaloz gelişir. Şiddetli alkaloz ve hipokapni, uterin arterde vazospazm, azalmış plasental perfüzyon, fetal hipoksi ve metabolik asidoza neden olabilir. Bu durumda uterin arter vasküler rezistansı artabilir. Bu nedenle uterin arter Doppler parametrelerinde yükselme olabilir. Artmış uterin arter direnci plasental yetmezlikle ilişkili komplikasyonlara neden olabilir.

Bazı çalışmalar gebelikte bulantı ve kusmanın plasental yetmezlikle ilişkili istenmeyen gebelik sonuçları ile ilgili olduğunu belirtirken^[3] diğerleri aksini savunmaktadır.^[4] Gebelik komplikasyonlarını ilk trimesterde belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.^[5] Buna rağmen HG'de ilk trimester uterin arter Doppler ölçümlerin değerlendirildiği sınırlı çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada HG, NVP ve kontrol gruplarında plasental yetmezlik durumlarının prediksyonunda da kullanılan ilk trimester uterin arter Doppler ölçümleri arasında ilişki araştırıldı.

Yöntem

Bu olgu-kontrol çalışması Karacabey Devlet Hastanesinde 2014 Ocak ile 2015 Eylül tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnvaziv Olmayan İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmaya dahil edilenlerden tüm konularda aydınlatılmış onam alındı.

Bu çalışmadaki tüm üç gruptaki ilk trimester gebeler 6 ile 14 gebelik haftaları arasında yer almaktadır. Birinci ve ikinci gruptaki olgular sırasıyla HG ve NVP olan gebelerden oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak adlandırılan üçüncü grup şikayeti olmayan sağlıklı gebelerden oluşmaktadır. HG tanısı; klinik olarak bulantı, kusma ve gıda alımını tolere edememenin yanında gebede kliniğe yatırılacak kadar belirgin dehidratasyon ile dipstik idrar analizinde en az 1(+) ketonüri olması ile konuldu. Kilo kaybı ve dehidratasyon bulgularının olmadığı hafif bulantı ve kusma; ketonüri veya ketonemi ve diğer metabolik bozuklukların olmaması durumunda NVP tanısı konuldu. Gruplarda olgu sayısı sırasıyla 49, 51, 50 idi.

Hiperemezis gravidarum tanısı içi hospitalizasyon gerektirecek kadar bulantı ve kusma, kilo kaybı, keto-

nüri, kusmaya bağlı elektrolit bozukluğu, kuru müköz membranlar, azalmış deri turgoru, hipotansiyon bulguları esas alındı. HG kadar şiddetli olmayan, gün boyu süren, ketonüri ve kilo kaybı olmayan bulantılı gebeler NVP tanısı aldı. Kontrol grubu tüm gün bulantısı olmayan, sağlıklı, tekil gebeler arasından seçildi.

Çoğul gebeliği olanlar, hipogastrik arter ligasyonu öyküsü olanlar, damar tutulumlu sistemik hastalığı olanlar ve sigara kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. HG'yi taklit edebilen piyelonefrit, apandisit, tirotoksikozu olanlar çalışmaya alınmadı.

Olguların yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan sayısı gibi demografik verileri kaydedildi. Boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ), gibi vücut analizleri kaydedildi. Laboratuvar parametrelerinde alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), üre, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ketonüri, hemogloblin, tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri kaydedildi. Gebelik yaşı (GA) için baş-popo mesafesi (CRL) ölçümü sonrası elde edilen gebelik haftası, gün olarak kaydedildi.

Doppler ölçümlerinde 3.5 MHz eğri transabdominal transduser kullanıldı. Uterus ve servikal kanal mid-sagittal kesitte incelendi ve transduser paraservikal damarlar görülene kadar lateral kaydırıldı. Renkli Doppler akımı uygulandı. Uterin arterler serviksin yanında 'aliasing' damarlar olarak görüldü. İnternal osa yakın noktada uterin arterin asendan dallarında örnekleme kapı aralığı 2 mm olarak ayarlanarak pulsed dalga Doppler kullanıldı. En yüksek sistolik ve diastolik sonu hızları elde etmek amacıyla insonasyon açısı en düşük (<30°) tutuldu. Takip eden üç benzer dalga formları elde edildiğinde ölçüm yapıldı; pulsatile indeksi (PI), rezistif indeks (RI) ve sistol/diastol oranı ölçüldü. Sayısal değerler yanında, uterin arterde *notch* varlığı da araştırıldı. Doppler ölçümleri yapılırken güvenlik amacıyla, renkli akım Doppler ve pulsed Doppler süresi bir dakikadan kısa tutuldu.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler ise ilgili yüzde ile frekans olarak belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmalar, değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığına bakılarak Kruskal-Wallis veya ANOVA testleri ile gerçekleştirildi. ANOVA sonrası çoklu karşılaştırmalar için Bonferoni testi

Tablo 1. Olguların demografik ve laboratuvar verileri.

	Toplam (n=150)	HG (n=49)	NVP (n=51)	Kontrol (n=50)	p
Yaş (yıl)	26.83±5.72	25.76±5.52	27.08±5.48	27.62±6.10	0.251
G	2 (0-6)	2 (0-6)	2 (1-6)	2 (1-6)	0.460
P	1 (0-5)	0 (0-5)	0 (0-3)	1 (0-3)	0.185
A	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-3)	0.522
Y	0.50 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-3)	1 (0-3)	0.177
GA (gün)	63.50 (41-95)	61 (42-95)	63 (41-91)	64 (41-92)	0.711
VA (kg)	64.16±13.26	61.28±12.25	66.32±14.67	64.77±12.43	0.153
Boy	1.60±0.06	1.59±0.07	1.60±0.06	1.60±0.05	0.654
BKİ	25.09±5.32	23.62 (1.62-40.30)	24.60 (18-45)	24.30 (17.30-35.80)	0.362
ALT (IU/L)	12 (6-78)	11 (6-78)	12 (6-58)	13 (6-58)	0.968
AST (IU/L)	16 (7-50)	16 (11-50)	16 (7-34)	16 (10-30)	0.684
Üre (mg/dL)	18.49±5.39	20.65±5.17	18.54±5.05	16.27±5.13	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.62±0.10	0.61±0.06	0.61±0.07	0.63±0.02	0.638
Hemoglobin (g/dL)	12.50 (9-15.40)	12.60 (10.80-15.40)	12.20 (9-14.40)	12.60 (10.20-14.50)	0.314

ALT: Alanin amino transferaz, AST: Aspartat amino transferaz, BKİ: Beden kitle indeksi, GA: Gestasyonel yaş, HG: Hiperemesis gravidarum, NVP: Gebeliğin bulantı ve kusması, VA: Vücut ağırlığı

kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmaların kategorik değişkenleri için Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS v.21 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak ve anlamlılık $\alpha=0.05$ düzeyinde yapıldı.

Bulgular

Bu çalışmada sırasıyla 49 HG, 51 NVP ve 50 normal gebe olmak üzere toplam 150 olgu değerlendirildi. Olguların demografik verileri **Tablo 1**'de verildi. Olguların ortalama yaşı 26.83 yıl, gebelik yaşı 63 gün, BKİ 25 kg/m² olarak hesaplandı. Vücut ağırlığı 64 kg olarak bulundu. Gruplar arasında yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan sayısı, boy, vücut ağırlığı, BKİ açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). TSH, ALT,

AST, kreatinin, hemoglobin parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). HG grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek üre düzeyleri bulundu ($p<0.001$). Diğer gruplar arasında üre düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Hiperemesis gravidarum grubunda ketonüri düzeyi 2.02 ± 1.25 (aralık: 1-4) pozitif olarak bulundu. Ketonüri düzeyi sırasıyla 26 olguda (%53.10) 1 pozitif, 7 olguda (%14.3) 2 pozitif, 5 olguda (%10.20) 3 pozitif ve 11 olguda (%22.40) 4 pozitif olarak bulundu.

Olguların uterin arter Doppler parametreleri **Tablo 2**'de verildi. Gruplar arasında sağ ve sol uterin arter PI, RI, S/D değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Seksen bir olguda (54.40%) *notch* saptandı, 68 olguda (45.60%) *notch* saptanmadı. Bir olgunun *notch* bilgisi kaydedilmedi. Gruplar arasında *notch*

Tablo 2. Olguların sonografik verileri.

	Toplam (n=150)	HG (n=49)	NVP (n=51)	kontrol (n=50)	p
Sağ UtAPI	2.04±0.55	1.94±0.52	2.14±0.57	2.04±0.55	0.167
Sağ UtA RI	0.81 (0.16-0.92)	0.80 (0.16-0.91)	0.83 (0.43-0.92)	0.81 (0.49-0.91)	0.053
Sağ UtA SD	5.62±2.23	5.24±2.03	6.19±2.51	5.40±2.04	0.072
Sol UtA PI	2.16±0.58	2.16±0.54	2.22±0.65	2.08±0.56	0.485
Sol UtA RI	0.83 (0.46-0.91)	0.82 (0.55-0.91)	0.83 (0.46-0.91)	0.83 (0.55-0.90)	0.681
Sol UtA SD	5.91±2.24	5.85±0.12	6.18±2.48	5.69±2.12	0.535

HG: Hiperemesis gravidarum, NVP: Gebeliğin bulantı ve kusması, UtA: Uterin arter, PI: Pulsatilite indeksi, RI: Rezistif indeks, S/D: Sistol/Diastol

görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Yapılan korelasyon analizinde sağ uterin arter PI; sol uterin arter PI, RI, S/D değerleri gebelik haftası ilerledikçe azalıyordu ($p<0.001$). Maternal yaş, boy, TSH ile Doppler parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Maternal kilo ve BKİ değerleri arttıkça sağ uterin arter Doppler parametrelerinde anlamlı değişiklik olmazken, sol uterin arter PI, RI, S/D azaldığı bulundu (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.033$, $p=0.021$ ve $p=0.017$, $p=0.044$, $p=0.016$). İdrarda ketonüri değeri arttıkça sol uterin arter Doppler parametrelerinde değişiklik olmazken, sağ uterin arter parametrelerinden yalnızca RI değerlerinin azaldığı bulundu (sırasıyla $p=0.037$). *Notch* pozitifliği ile ketonüri düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Ketonüri düzeyi ile TSH, ALT, AST değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ketonüri düzeyi arttıkça üre değerinin arttığı bulundu (<0.001).

Tartışma

Keton cisimleri suda eriyen molekül yapısında olup karaciğer tarafından yapılı ve gıda alımında azalma (açlık) veya karbonhidrat kısıtlaması durumlarında vücuttaki hücreler için glukozu alternatif olarak enerji kaynağıdır. Üç endojen keton cismi; aseton, asetoasetik asit ve beta hidroksi butirik asittir. Keton cisimleri maternal kanda arttığında, ventilasyon oranı asit baz dengesini sağlamak için artar. Şiddetli respirator alkaloz ve hipokapni; uterin arter vazospazmı, plasental perfüzyonda azalma ve fetal hipoksi ve metabolik asidoza neden olabilir.^[6] Bu durumda uterin arter vasküler rezistansı artabilir. Bu nedenle uterin arter PI, RI, S/D değerleri artabilir.

Gebelikte bulantı ve kusma sık karşılaşılan sorunlardır. NVP genellikle gebeliğin ilk üç ayından sonra geçmektedir. Genellikle olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili değildir. Ancak bulantı ve kusmanın daha şiddetli formu olan HG'li gebelerde, gebelik sonuçları ile ilişkili yaygınlar mevcuttur. NVP genellikle ilk trimesterden sonra düzelir ve olumsuz gebelik sonuçları ile genellikle ilişkili değildir. Buna karşılık HG'deki gebelik sonuçları çelişkilidir. Bu çalışmada HG, NVP ve kontrol gruplarında plasental yetmezlik durumlarının prediksyonunda da kullanılan ilk trimester uterin arter Doppler ölçümleri arasında ilişki araştırıldı.

Bazı çalışmalar HG'nin olumsuz gebelik sonuçlarına neden olmadığını savunmaktadır.^[7-11] Diğerleri

HG'nin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Bazı çalışmalar, HG'li gebelerde kilo alımında kısıtlamanın artmış SGA (*small-for-gestational age*) ve preterm doğum riskiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.^[3,12,13] Son zamanlarda Bolin ve ark., İsveç'teki geniş popülasyon çalışmasında, hiperemezis gravidarumlu gebelerde preeklampsi riskinin hafifçe arttığını ve özellikle preterm preeklampsinin hiperemezis gravidarumu olmayan gebelerle karşılaştırıldığında arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca HG'li gebelerde plasental ablasyon riskinin yaklaşık %50 arttığını ve diğer grupla karşılaştırıldığında SGA doğum riskinin hafifçe arttığını bulmuşlardır. Yazarlar, erken başlangıçlı preeklampsinin yetersiz spiral arter şekillenmesi ile ilgili olduğunu ve HG'nin plasental yetmezlik ile ilişkili olduğunu inanmaktadır. HG'li olguları uterin arter Doppler ile değerlendiren çalışma yapılmasını önermektedir.^[14] Roseboom ve ark. HG'den yakın hastalarda olumsuz gebelik sonuçlarının daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Bu grupta gebeler daha sık erken doğurmaktadır ve daha fazla SGA bebek sahibidirler.^[15] Vikanes ve ark. HG'nin azalmış 1. dakika Apgar skoru <7 olan bebek doğurma riski ile ilişkili olduğunu ancak 5. dakikadan sonra Apgar skorunda fark olmadığını bildirmişlerdir.^[16]

Yakın zamanlarda ilk trimesterde preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi gebelik komplikasyonlarını belirlemeye yönelik bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar Doppler ölçümleri ve biyokimyasal belirteçler ile plasental yetmezliği belirleme üzerinde odaklanmıştır. Bazı çalışmalar artmış uterin arter Doppler PI değerinin plasental yetmezliği yansıttığını belirtmektedir.^[17] Çoğu çalışma ilk trimester uterin arter Doppler ölçümleri ile anormal plasentasyon ilişkili gebelik komplikasyonlarını (preeklampsi, IUGR, düşük doğum ağırlığı gibi) belirlemeye çalışmıştır. Poon ve ark. preeklampside kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama arteriyel basınç ve 11-14 hafta uterin arter en düşük PI değerlerinin arttığını ve gebelik ilişkili plazma protein A'nın (PAPP-A) azaldığını bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski, yüksek ilk trimester PI değeri olanlarda fazla bulunmuştur.^[18,19] Gebelik komplikasyonlarını ilk trimesterde belirlemeye yönelik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen HG'li gebelerde gebelik komplikasyonlarını ilk trimester uterin arter Doppler ile belirlemeye yönelik az sayıda çalışma mevcuttur.

Bazı çalışmalarda ilk trimester PAPP-A seviyeleri; preeklampsili, SGA'lı ve preterm doğum yapan gebelerde düşük bulunmuştur.^[20-22] Derbent ve ark. PAPP-A seviyelerini HG'li gebelerde kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır.^[23]

Bu çalışmada HG, NVP ve kontrol gruplarının uterin arter Doppler parametrelerini karşılaştırdık. Üç grup arasında ilk trimester uterin arter Doppler PI, RI, S/D değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. PI değerlerinde fark olmaması Derbent ve ark.'nın bulgularını desteklemektedir.^[23] PAPP-A seviyeleri plasental yetmezlik durumlarında düşük bulunmaktadır. Ancak Derbent ve ark. HG grubunda PAPP-A değerini yüksek bulmuşlardır.^[23] Üç grup arasında PI değerleri açısından fark olmaması, HG'de plasental riskinin fazla olmayabileceğini gösterebilir. Diğer bazı çalışmalar da bizim görüşümüzü desteklemektedir.^[8-10] Bu çalışmada erken ilk trimesterde (ortalama 9 hafta) anlamlı farklılık bulunmadı. Buna rağmen HG'li olgularda gebelik sonuçlarını bilseydik anormal Doppler bulgularının sonraki haftalarda ortaya çıkıp çıkmadığının cevabını verebilmek mümkün olacaktı. Sınırlı sayıda olgumuzun olması ve gebelik sonuçlarının bilinmemesi çalışmamızın sınırlamalarıdır. Bu nedenle HG'li olgularda ilk ve ikinci trimester uterin arter Doppler'ini değerlendiren geniş serili çalışmaların faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç

Sonuç olarak bu çalışmada HG, NVP ve kontrol grupları arasında uterin arter Doppler parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bulgularımızı destekleyecek geniş olgu sayısına sahip, doğum verilerinin kaydedildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin #52: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:803-14.
- Einarson TR, Piwko C, Koren G. Prevalence of nausea and vomiting of pregnancy in the USA: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:e163-70.
- Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol* 2006;107:285-92.
- Furieux EC, Langley-Evans AJ, Langley-Evans SC. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56:775-82.
- Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers* 2015;2015:679730.
- Nageotte MP. Intrapartum fetal surveillance. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF, editors. *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p. 491-5.
- Weigel RM, Weigel MM. Nausea and vomiting of early pregnancy and pregnancy outcome. A meta-analytical review. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:1312-8.
- Tan PC, Jacob R, Quek KF, Omar SZ. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:457-64.
- Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55: 231-5.
- Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med* 1996;41:871-4.
- Czeizel AE, Puhó E. Association between severe nausea and vomiting in pregnancy and lower rate of preterm births. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004;18:253-9.
- Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:811-4.
- Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118:1302-13.
- Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:541-7.
- Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, Painter RC. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:56-9.
- Vikanen ÅV, Støer NC, Magnus P, Grjibovski AM. Hyperemesis gravidarum and pregnancy outcomes in the Norwegian Mother and Child Cohort – a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:169.
- Olofsson P, Laurini RN, Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49:161-8.
- Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction

- of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:524–9.
19. Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:383–96.
 20. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7–10.
 21. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15–9.
 22. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147–52.
 23. Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, Atasoy L, Urün E, Kuşçu UE, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat Diagn* 2011;31:450–3.