

Üç boyutlu ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacminde cinsiyete bağlı değişim

Burcu Artunç Ülkümen¹, Halil Gürsoy Pala², Yıldız Uyar¹, Faik Mümtaz Koyuncu¹, Yeşim Bülbül¹

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı üç boyutlu ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacmi ve ortalama gri değerinin fetal cinsiyete bağlı değişimini değerlendirmektir.

Yöntem: Bu olgu kontrollü prospektif çalışmaya; gebelik yaşı, anne yaşı ve parite bakımından eşleştirilmiş 29'u erkek ve 31'i dişi fetüse sahip olan toplam 60 tekil sağlıklı gebe dahil edildi. Plasenta hacmi ve plasental hacimsel ortalama gri değerleri ölçüldü. Umbilikal arter ve fetal orta serebral arter Doppler indeksleri hesaplandı.

Bulgular: Plasenta hacmi sırasıyla erkek fetüslerde 296.93 ± 108.08 cm³, dişi fetüslerde ise 399.12 ± 135.08 cm³ olarak saptandı ($p=0.012$). Plasentanın ortalama gri değeri sırasıyla erkek fetüslerde 39.68 ± 7.83 , dişi fetüslerde 39.27 ± 7.22 olarak tespit edildi ($p=0.863$). Umbilikal arter pulsatilite indeksi erkek fetüslerde 1.03 ± 0.21 , dişi fetüslerde 1.00 ± 0.24 olarak ($p=0.761$) ve orta serebral arter pulsatilite indeksi erkek fetüslerde 1.84 ± 0.85 , dişi fetüslerde 2.16 ± 0.67 olarak saptandı ($p=0.197$). Korelasyon analizinde plasental hacmin doğumdaki fetal ağırlıkla korele olmadığı gözlemlendi ($r=0.224$, $p=0.164$). Plasenta hacmi ve umbilikal arter arasında anlamlı ters korelasyon olduğu izlendi ($r=-0.401$, $p=0.006$).

Sonuç: Dişi fetüslerin kötü maternal çevresel koşullarda daha iyi sonuç alması, daha geniş plasenta hacimlerine sahip olmaları nedeniyle olabilir.

Anahtar sözcükler: Plasenta hacmi, 3D ultrasonografi, cinsiyete bağlı değişim, VOCAL analiz.

Abstract: Fetal gender-specific difference for placental volume assessed with 3D-ultrasonography

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of fetal gender in placental volume and the placental mean gray value assessed by three-dimensional (3D) ultrasonography.

Methods: This case-control prospective study consisted of 60 healthy singleton pregnancies, 29 of which were male fetuses and 31 of which were female fetuses, matched for gestational age, maternal age and parity. Placental volume and placental volumetric mean gray values were evaluated. Umbilical artery (UA) and fetal middle cerebral artery (MCA) Doppler indices were calculated.

Results: Placental volume was 296.93 ± 108.08 and 399.12 ± 135.08 cm³ in male and female groups, respectively ($p=0.012$). Mean gray value of the placenta was 39.68 ± 7.83 and 39.27 ± 7.22 in male and female groups, respectively ($p=0.863$). UA pulsatility index (PI) was 1.03 ± 0.21 and 1.00 ± 0.24 in male and female groups ($p=0.761$) and MCA PI was 1.84 ± 0.85 and 2.16 ± 0.67 in male and female groups, respectively ($p=0.197$). Correlation analysis revealed that placental volume was not correlated with the fetal weight at the time of delivery ($r=0.224$, $p=0.164$). There was negative significant relation between placental volume and UA PI ($r=-0.401$, $p=0.006$).

Conclusion: Female fetuses have larger placental volumes which may contribute to get better results through the adverse maternal environmental conditions.

Keywords: Placental volume, 3D ultrasonography, gender-specific difference, VOCAL analysis.

Giriş

Gebelik fizyolojisini daha iyi anlamak için yapılan yeni yaklaşımlarda, fetal cinsiyetin belirlenmesi de muhtemelen gereklidir.^[1] Önceki çalışmalar fetal cinsiyetin ge-

beliğin değişik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu göstermiştir; erkek fetüslerde preeklampsi ve ablasyo plasenta gibi plasentasyon hatalarına bağlı komplikasyonların daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Buna ilaveten, erken

Yazışma adresi: Dr. Halil Gürsoy Pala. Sağlık Bilimleri Üniv., Tepecik Eğitim ve Araştırma Hast., Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir. e-posta: gursoypala@yahoo.com

Geliş tarihi: 06 Aralık 2016; **Kabul tarihi:** 18 Aralık 2016

Bu yazının atf künyesi: Artunç Ülkümen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bülbül Y. Fetal gender-specific difference for placental volume assessed with 3D-ultrasonography. Perinatal Journal 2016;24(3):156-161.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20160243008

doi:10.2399/prn.16.0243008

Karekod (Quick Response) Code:



gebelik ve postterm gebelik de erkek fetüslerde daha sık görülürken, hiperemezis gravidarum ve plasenta invazyon anomalileri de dişi fetüslerde daha sık görülür.^[2-7] Bundan başka, 15-16. gebelik haftasında fetal Y kromozom sekansının saptanması klinik sendrom gelişmeden önce preeklampsiyi tanımlamada kullanılmıştır.^[8,9] Ayrıca, erkek fetüslerde intrapartum fetal distres ve sezaryen oranları da daha fazladır.^[10]

Maternal serum human koryonik gonadotropin (hCG) seviyeleri, fetal cinsiyetle değişmekle birlikte, erkek fetüslerde daha fazla artar.^[11,12] Artmış maternal serum hCG seviyeleri, erkek fetüslerde yetersiz anjiyogeneze sebep olabilen anjiyogenin seviyelerinin amniyon sıvısında azalması ile ilişkilidir.^[13] Steier ve ark., fetal cinsiyete bağlı hCG metabolizmasının değiştiği hipotezini savunmuş ve doğum sonrası hCG azalmasının erkek ve kız yenidoğanlarda farklı olduğunu göstermişlerdir. Doğumdan sonraki ilk saatte yenidoğan erkekse hCG azalmasının daha hızlı olduğunu bulmuşlardır.^[14]

Bazı çalışmalarda ise fetal cinsiyetle plasenta histolojisi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Naeye ve ark. preeklampitik plasentalarda dişi fetüslerde aşırı sinsityal düğüme bağlı düşük uteroplasental akım olduğunu gözlemişler. Bu bulguyla erkek fetüslerin daha geniş maternal plasenta hacmi genişlemesi olduğunu savunmuşlardır.^[15] Gebeliğin 32. haftasından önce olan erken doğumlarla ilgili olarak, erkek cinsiyetinin saptanmasının trofoblastik invazyona karşı maternal immün yanıtı bağlı kronik inflamatuvar plasenta lezyonlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[16]

Bu çalışmanın amacı; üç boyutlu (3D) ultrasonografi ile ölçülen plasenta hacmi ve ortalama gri değerinin fetal cinsiyete bağlı değişimini değerlendirmektir.

Yöntem

Bu prospektif olgu kontrollü çalışma, Perinatoloji Kliniğimize 2013 Ocak ve 2014 Haziran arasında başvurup ultrasonografi yapılan 60 gebeyi içermektedir. Yerel Etik Kurul'dan çalışma için onay alınmıştır.

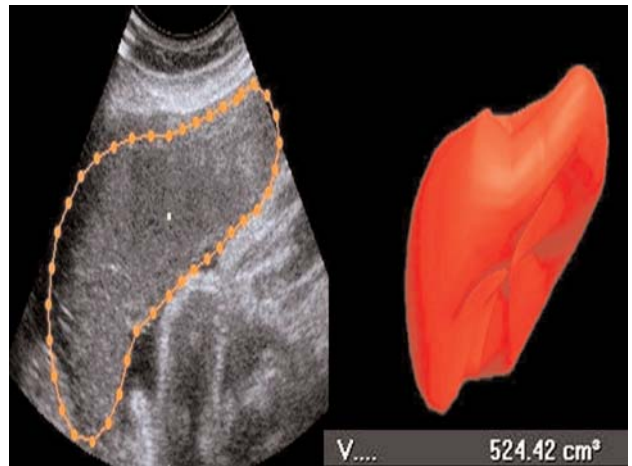
Çalışma popülasyonu gebeliğin üçüncü döneminde, gebelik haftası ve anne yaşı bakımından eşleştirilmiş erkek ve dişi fetüslerden oluşan iki grup halinde 60 tekil sağlıklı gebeyi içermektedir. Erkek grubuna, gebeliğin 24 ve 40. haftası arasında olan (ortalama 33.88±4.41 hafta) 29 sağlıklı gebe dahil edildi. Dişi grubuna da, gebeliğin 24 ve 40. haftası arasında olan (ortalama 31.77±3.77 hafta) 31 sağlıklı gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edil-

me kriterleri; (1) Plasentanın tamamının görülebildiği olgular ve (2) Fetüsün cinsiyetinin sonografik olarak belirlendiği olgular şeklinde belirlendi.

Gebelik yaşı, son adet tarihinden hesaplandı ve erken ilk dönem ultrasonografi ile doğrulandı. Çoğul gebelikler, diyabet, vaskülit, bağ doku hastalığı gibi kronik sistemik hastalığı olanlar, hipertansiyon/preeklampsi, karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar, fetal kromozomal veya yapısal anomali saptananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Ultrason muayeneleri, power Doppler ve 3D/4D özellikler taşıyan 3.5 MHZ probla Voluson 730 Pro sistem kullanılarak yapıldı (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, ADB). Tüm ölçümler, transabdominal probla tek bir operator tarafından yapıldı (H.G.P.). Aynı zamanda, diğer operatör (B.A.U.) plasental tarama ve tüm ölçümleri gözlemledi.

İki boyutlu gri skala ultrason muayeneleri çalışmadaki tüm gebelere plasenta yerleşimini ve Hadlock ve ark.'a göre fetal biyometrik ölçümleri belirlemek için uygulandı.^[17] Tüm plasenta görüldükten sonra, en geniş tarama açısı ile 3D tarama yapıldı (80°). İlgili bölge tarandıktan sonra, Virtual Organ Computer-aided Analysis (VOCAL-II) görüntüleme programı ile plasenta hacmi hesaplandı (cm³) (VOCAL ayarları: el ile yapılan işaretleme, rotasyon açısı: 30°)^[18,19] (Şekil 1). Ortalama gri değeri bilgisayar görüntüsünden plasentanın videodansitesi olarak hesaplandı. En düşük değer 0 (minimum videodansite) ile en büyük değer 100 (maksimum videodansite) arasındaki yüzde değer olarak değerlendirildi^[20,21] (Şekil 2).



Şekil 1. VOCAL yöntemiyle plasenta hacminin hesaplanması.

Umbilikal arter Doppler ölçümleri göbek kordonunun serbest kısmından yapıldı.^[22] Fetal orta serebral arter (MCA) Doppler ölçümleri de fetal talamik nükleusları gören fetal aksiyel planda yapıldı. Renkli akım haritasında Willis poligonu görüldü. Ölçüm MCA'nın internal karotid artere yakın proksimal üçte birinden yapıldı.^[23] Tüm Doppler dalga formları, ardışık üç dalga formu görülerek yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS v. 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. p'nin 0.05'in altındaki değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Student's t testi, tek değişkenler için gruplar arası farkı değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Spearman korelasyon analizi, plasenta hacmi, ortalama gri değeri, Doppler sonuçları ve gebelik haftası arasında ilişkiyi değerlendirmek için kullanıldı.

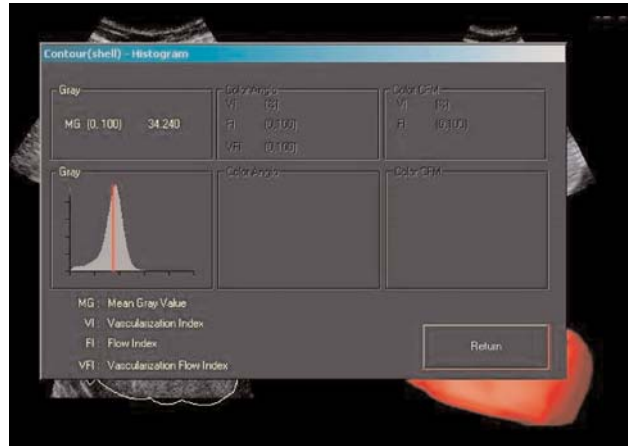
Bulgular

Ortalama anne yaşı, erkek grubunda 31.88 ± 5.16 , dişi grubunda da 29.14 ± 6.21 olarak tespit edildi ($p=0.162$). Ortalama gebelik haftası, erkek grubunda 33.88 ± 4.41 , dişi grubunda 31.71 ± 3.77 olarak saptandı ($p=0.111$). Plasenta hacmi; erkek grubunda $296.93 \pm 108.08 \text{ cm}^3$, dişi grubunda $399.12 \pm 135.08 \text{ cm}^3$ olarak bulundu ($p=0.012$) (**Şekil 3**). Plasentanın ortalama gri değeri, erkek grubunda 39.68 ± 7.83 , dişi grubunda 39.27 ± 7.22 olarak tespit edildi ($p=0.863$). Umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI); erkek grubunda 1.03 ± 0.21 , dişi grubunda 1.00 ± 0.24 olarak saptandı ($p=0.761$) ve yine MCA PI; erkek grubunda 1.84 ± 0.85 , dişi grubunda 2.16 ± 0.67 olarak bulundu ($p=0.197$) (**Tablo 1**).

Korelasyon analizinde plasenta hacminin doğumdaki fetal ağırlıkla korele olmadığı izlendi ($r=0.224$, $p=0.164$). Plasenta hacmi ve umbilikal arter PI ($r=-0.401$, $p=0.006$); umbilikal arter rezistans indeksi ($r=-0.423$, $p=0.002$); umbilikal arter sistol/diyastol oranı ($r=-0.370$, $p=0.006$) arasında ters korelasyon olduğu saptandı. Plasenta hacminin parite, gebelik haftası ve ortalama gri değeri ile ilişkisi olmadığı tespit edildi (sırasıyla; $r=0.175$, $p=0.111$; $r=0.140$, $p=0.135$; $r=-0.025$, $p=0.783$) (**Tablo 2**).

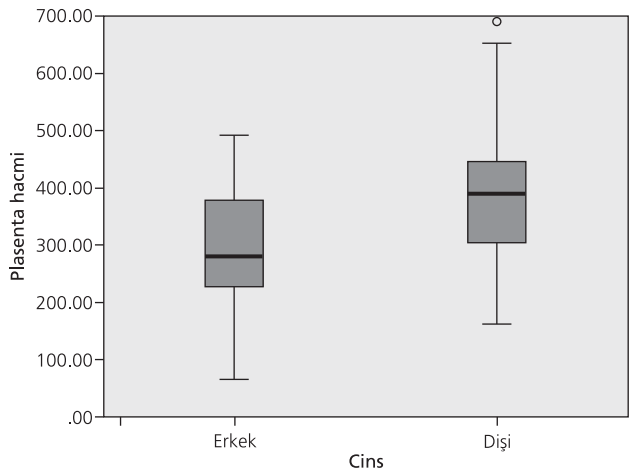
Tartışma

Önceki çalışmalar, fetal cinsiyetle bağlı plasenta fonksiyonlarının değiştiğini savunmuşlardır.^[1,24,25] Dişi ve



Şekil 2. Ortalama gri değeri hesaplanması.

erkek fetüsler, uterusu aynı kötü maternal çevresel koşullarda gelişmelerini sürdürürler. Dişi plasenta, tipik olarak kötü çevresel değişiklikler gelişecek olursa daha fazla yaşam şansına sahiptir.^[1] Hem vaskülarite hem de anjiyogenez cinsiyete bağlı olarak değişik şekilde gelişir.^[16] Bu bakış açısı nedeniyle, biz plasenta hacmi ve histogramın fetal cinsiyete bağlı değişebileceği hipotezini ortaya koyduk. Bizim çalışma grubumuz, komplike olmayan tekil gebeliklerden oluşmaktaydı. Ölçümlerin dişi fetüslerde yaklaşık bir hafta önce yapılmasına rağmen, dişi plasenta hacimleri anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamız fetal cinsiyete bağlı plasenta hacmi ve ortalama gri değerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.



Şekil 3. Erkek ve dişi fetüslerde 3D ultrasonografi ile tespit edilen plasenta hacimlerinin karşılaştırılması.

Tablo 1. Erkek ve dişi fetüslere sahip sağlıklı tekil Türk gebelerde klinik veriler.

	Erkek fetüse sahip gebeler n=29	Dişi fetüse sahip gebeler n=31	p
Anne yaşı (yıl) (ortalama±SS)	31.88±5.16	29.14±6.21	0.162
Parite (ortalama±SS)	1.06±1.03	0.71±1.10	0.330
Gebelik haftası (hafta) (ortalama±SS)	33.88±4.41	31.71±3.77	0.111
Doğum ağırlığı (gram) (ortalama±SS)	3160.0±709.67	3021.43±972.09	0.613
UA PI (ortalama±SS)	1.03±0.21	1.00±0.24	0.761
MCA PI (ortalama±SS)	1.84±0.85	2.16±0.67	0.197
Plasenta hacmi (cm ³) (ortalama±SS)	296.93±108.08	399.12±135.08	0.012*
Ortalama gri değeri (%) (ortalama±SS)	39.68±7.83	39.27±7.22	0.863

*p<0.05 anlamlı; MCA: Orta serebral arter, PI: Pulsatilité indeksi, SS: Standart sapma, UA: Umbilikal arter

Önceki çalışmalar, erkek fetüslerin zayıf plasentasyon, zayıf anjiyogenez ve maternal olumsuz koşullara zayıf adaptasyon mekanizmaları geliştirdiğini göstermiştir.^[1,16] Prior ve ark. 388 term gebeyi inceledikleri çalışmalarında, erkek fetüslerde umbilikal arter PI'lerinde belirgin değişiklik olmaksızın MCA rezistansında ve umbilikal venöz akım oranlarında azalma olduğunu tespit etmişlerdir.^[26] Benzer şekilde, biz de erkek fetüslerde düşük MCA PI bulduk, bununla beraber bu değişimin istatistiksel anlamlı seviyeye ulaşmadığını gözlemledik. Umbilikal arter PI yine her iki cinsiyette benzerdi (p=0.897). Prior ve ark. erkek fetüslerde serebral dolaşımdaki düşük rezistansın uterusu zayıf adaptasyonun bir belirtici olabileceğini düşünmüşlerdir.^[26]

Plasental hacim sağlıklı gebeler için bir belirteç olabilir, çünkü daha önce yapılan çalışmalar plasenta hacminin preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gibi plasental yetmezlik durumlarında azaldığı ve gestasyonel diabetes mellitusa bağlı olarak da arttığını göstermiştir.^[18,27-32] Biz de erkek fetüslerde anlamlı olarak küçük tespit edilen plasentanın, erkeklerde oluşan zayıf plasentasyonla ilgili olabileceğini düşündük. Buna rağmen,

bizim örneklem sayımız azdır (ki bu bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir), fakat ilk sonuçlarımız istatistiksel açıdan anlamlıdır; bu bulguların daha geniş ölçekli çalışmalarda mutlaka doğrulanması gerekir. Bir başka ilginç sonucumuz ise her iki cinsiyette de ortalama gri değerinde değişiklik olmamasıdır. Ortalama gri değeri, plasentanın videodansite değerini gösterir; artmış ortalama gri değeri artmış kalsifik doku ve azalmış damarlanmayı gösterir. Her iki cinsiyette bu değerlerde değişiklik saptamadık. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı, çalışmaya katılan gebelerin sigara içme öyküsünü değerlendirmememizdir. Önceki çalışmalarda, sigara içilmesinin plasenta hacmine etkisi olmadığı gösterilmiştir.^[33,34] Buna rağmen, bu durum plasental anjiyogenez ve hacimsel ortalama gri değeri ile ilişkisi olabilir. Bir başka yönden ise çalışmamızın avantajı gebelik yaşı, parite ve anne yaşı bakımından grupların eşleştirilmesidir.

Sonuç

Sonuç olarak; çalışmamızın ilk sonuçları, literatürde yeni olarak erkek fetüslerin anlamlı olarak küçük plasenta hacimlerine sahip olduklarını ve bunun zayıf pla-

Tablo 2. Gebelik haftası, parite, umbilikal arter PI, plasental ortalama gri değeri ve doğum ağırlığının plasenta hacmi ile korelasyon analizi.

Plasenta hacmi	Gebelik haftası	Parite	UA PI	UA RI	UA S/D	Plasental ortalama gri değeri	Doğum ağırlığı
r	0.140	0.175	- 0.401	-0.423	-0.370	-0.025	0.224
p	0.135	0.111	0.006*	0.002*	0.006*	0.783	0.164

*İstatistiksel anlamlı, PI: Pulsatilité indeksi, RI: Rezistans indeksi, S/D: Sistol/diyastol, UA: Umbilikal arter.

sentasyona bağlı olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular mutlaka daha geniş çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta* 2010;31 Suppl:S33-9.
2. Askling J, Erlandsson G, Kaijser M, Akre O, Ekblom A. Sickness in pregnancy and sex of child. *Lancet* 1999;354:2053.
3. Cooperstock M, Campbell J. Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race and multiple birth. *Obstet Gynecol* 1996;88:189-93.
4. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M. Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1081-3.
5. James WH. Why are boys more likely to be preterm than girls? Plus other related conundrums in human reproduction. *Hum Reprod* 2000;15:2108-11.
6. James WH. Sex ratios of offspring and the causes of placental pathology. *Hum Reprod* 1995;10:1403-6.
7. McGregor JA, Leff M, Orleans M, Baron A. Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol* 1992;9:43-8.
8. Alberry MS, Maddocks DG, Hadi MA, Metawi H, Hunt LP, Abdel-Fattah SA, et al. Quantification of cell free fetal DNA in maternal plasma in normal pregnancies and in pregnancies with placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:98.e1-6.
9. Cotter AM, Martin CM, O'leary JJ, Daly SF. Increased fetal DNA in the maternal circulation in early pregnancy is associated with an increased risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:515-20.
10. Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BWJ, Buitendijk SE, van der Pal-de Bruin KM. Male predominance in fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1605-7.
11. Bazzett LB, Yaron Y, O'Brien JE, Critchfield G, Kramer RL, Ayoub M, et al. Fetal gender impact on multiple-marker screening results. *Am J Med Genet* 1998;76:369-71.
12. Leporrier N, Herrol M, Leymarie P. Shift of the fetal sex ratio in hCG selected pregnancies at risk for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1992;12:703-4.
13. Spong CY, Ghidini A, Dildy GA, Loucks CA, Varner MW, Pezzullo JC. Elevated second-trimester maternal serum hCG: a marker of inadequate angiogenesis. *Obstet Gynecol* 1998;91:605-8.
14. Steier JA, Bergsjø PB, Myking OL. Disappearance of human chorionic gonadotropin after cesarean section with regard to fetal sex. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:403-6.
15. Naeye RL, Demers LM. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome. *Am J Med Genet Suppl* 1987;3:67-74.
16. Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. *BJOG* 2005;112:140-4.
17. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements-a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333-7.
18. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, et al. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:331-7.
19. Pala HG, Artunc Ulkumen B, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. Three-dimensional placental volume and mean gray value: normal ranges in a Turkish population and correlation with maternal serum biochemistry and Doppler parameters. *J Obstet Gynaecol* 2014;35:259-62.
20. Zalud I, Shaha S. Three-dimensional sonography of the placental and uterine spiral vasculature: influence of maternal age and parity. *J Clin Ultrasound* 2008;36:391-6.
21. Zalud I, Shaha S. Placental and spiral artery volume and gray-scale value assessment via 3-dimensional sonography in the second trimester. *J Clin Ultrasound* 2007;35:504-8.
22. Burrell SJ, Kingdom JC. The use of umbilical artery Doppler ultrasonography in modern obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:370-4.
23. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:233-9.
24. Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM. Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med* 2007;4:19-30.
25. Vatten LJ, Skjaerven R. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 2004;76:47-54.
26. Prior T, Wild M, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Sex specific differences in fetal middle cerebral artery and umbilical venous Doppler. *Plos One* 2013;8:e56933.
27. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. The assessment of placental volume and mean gray value in preeclamptic placentas by using three-dimensional ultrasonography. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:1010-3.
28. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1616-22.
29. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2011;32:230-4.
30. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:147-51.

31. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. The alteration in placental volume and placental mean grey value in growth-restricted pregnancies assessed by 3D ultrasound (Growth Restriction & 3D Ultrasonography). *J Obstet Gynaecol* 2015;35:447–50.
32. Pala HG, Artunc Ulkumen B, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. Three-dimensional ultrasonographic placental volume in gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:610–4.
33. Jauniaux E, Suri S, Muttukrishna S. Evaluation of the impact of maternal smoking on ultrasound and endocrinological markers of first trimester placentation. *Early Hum Dev* 2013; 89:777–80.
34. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Arduini D. Effects of maternal cigarette smoking on placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler ultrasonography at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:415.e1–5.