

# İlk trimester uterin arter Doppler incelemesinin preeklampsi öngörüsündeki yeri

Emre Erdoğan, Resul Arısoy, Pınar Kumru, Cem Ardiç, Oya Pekin, Semih Tuğrul

Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bölümü, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada ilk trimesterde uterin arter pulsatilite indeksi (UtA PI) ölçümünün preeklampsi gelişimi ile olası ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Dört yüz on iki nullipar tekil gebenin 11+0 ile 13+6 gebelik haftasında UtA PI ölçümleri kaydedildi. Preeklampsi ve erken başlangıçlı preeklampsi öngörülerini için eşik UtA PI değerleri için saptama oranları hesaplandı.

**Bulgular:** Olguların %9.4'ünde preeklampsi ve %3.1'inde erken başlangıçlı preeklampsi tespit edildi. Preeklampsi gelişen grupta ortalama UtA PI  $2.5 \pm 0.9$  iken preeklampsi gelişmeyen grupta ortalama UtA PI  $1.7 \pm 0.5$  olarak saptandı ( $p < 0.001$ ). Uterin arter pulsatilite indeksi değerinin preeklampsi ve erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkisini işlem karakteristik (ROC) eğrisi ile değerlendirildiğimizde; ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.79 ve 0.83 idi. Preeklampsiyi öngörmekte %5 yalancı pozitiflik için UtA PI'nin 2.56 eşik değerindeki duyarlılığı %45.5, pozitif kestirim değeri %50 ve negatif kestirim değeri %94.4 olarak bulundu. Uterin arter pulsatilite indeksi 2.56 eşik değerinin erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsündeki duyarlılığı %63.6, özgüllüğü %93.3, pozitif kestirim değeri %23.3 ve negatif kestirim değeri %98.8 bulundu. Erken başlangıçlı preeklampsiyi öngörmekte %5 yalancı pozitiflik için UtA PI'nin 2.72 eşik değerindeki duyarlılığı %45.5, pozitif kestirim değeri %23.8 ve negatif kestirim değeri %98.2 olarak bulundu. Uterin arter pulsatilite indeksi 2.72 eşik değerinin preeklampsi öngörüsünde duyarlılığı %33.3, özgüllüğü %96.9, pozitif kestirim değeri %52.4 ve negatif kestirim değeri %93.4 bulundu.

**Sonuç:** On bir ila on dört hafta uterin arter Doppleri tek başına erken başlangıçlı preeklampsi olgularının yaklaşık %65'ini tespit edilebilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Preeklampsi, uterin arter Doppler, uterin arter pulsatilite indeksi.

## The role of first trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia

**Objective:** Our aim was to assess the relationship between first-trimester uterine artery pulsatility index (UtA PI) and the development of preeclampsia.

**Methods:** Uterine artery pulsatility index measurements were recorded in 412 nulliparous women with singleton pregnancies at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Predicted detection rates for preeclampsia and early preeclampsia were calculated for threshold UtA PI values.

**Results:** Preeclampsia and early preeclampsia were present 9.4% and 3.1% of pregnancies respectively. Mean UtA PI was  $2.5 \pm 0.9$  in group who developed preeclampsia and  $1.7 \pm 0.5$  in non-preeclamptic group ( $p < 0.001$ ). Receiver-operating characteristics (ROC) curve analysis for prediction of preeclampsia and early preeclampsia for UtA PI, the area under curve was 0.79 and 0.83, respectively. In predicting preeclampsia, the sensitivity, positive prediction value and negative prediction value of UtA PI at 2.56 threshold value for 5% false positivity were found as 45.5%, 50% and 94.4%, respectively. The sensitivity, specificity, positive prediction value and negative prediction value of 2.56 threshold value of uterine artery pulsatility index in early-onset preeclampsia prediction were found as 63.6%, 93.3%, 23.3% and 98.8%, respectively. The sensitivity, positive prediction value and negative prediction value of UtA PI at 2.72 threshold value for 5% false positivity in predicting early-onset preeclampsia were found as 45.5%, 23.8% and 98.2%, respectively. The sensitivity, specificity, positive prediction value and negative prediction value at 2.72 threshold value of uterine artery pulsatility index in predicting preeclampsia were found as 33.3%, 96.9%, 52.4% and 93.4%, respectively.

**Conclusion:** Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation identifies about 65% of women who develop early preeclampsia.

**Key words:** Preeclampsia, uterine artery Doppler, uterine artery pulsatility index.



## Giriş

Preeklampsi (PE) gebelerin yaklaşık %2'sini etkileyen; maternal-perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir.<sup>[1,2]</sup> Günümüzde PE gibi ciddi komplikasyon açısından risk altında olan gebeleri saptamak perinatal tıbbın temel amaçlarından biri olmuştur. Halen PE ve komplikasyonlarının fizyopatolojisi tam olarak anlaşılmasa da bozulmuş plasantasyon en fazla desteklenen görüştür.<sup>[3,4]</sup> Histolojik çalışmalar preeklampsinin, uteroplantal dolaşımında dirence yol açan trofoblastların spiral arter invazyonunda azalma sonucu olduğunu desteklemektedir.<sup>[5]</sup> Preeklampsi klinik bulguları 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıksa da, patogeneze sorumlu trofoblast invazyonu ilk trimesterde gerçekleşir.<sup>[6]</sup> Bu nedenle ilk trimester uterin arter Doppler incelemesi, anormal trofoblast invazyonunu yansıtan gebeliğin ilerleyen dönemindeki preeklampsiyi öngörmede iyi bir noninvaziv yöntem olabilir. Bu çalışma ilk trimesterde uterin arter pulsatilite indeksi ölçümünün PE gelişimi ile olası ilişkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

## Yöntem

Bu çalışma Aralık 2011 - Aralık 2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Ünitesi'ne rutin gebelik izlemi amacıyla başvuran 412 nullipar tekil olgunun antenatal izlemiyle yapıldı. Olgular 11+0 ile 13+6 gebelik haftasında olup çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alındı. Olguların yaş, vücut kitle indeksi, tıbbi özgeçmiş (PE öyküsü, kronik hipertansiyon, trombofili, antifosfolipid sendromu, diabetes mellitus), ilaç kullanım öyküsü, konsepsiyon yöntemleri (spontan, ovulasyon indüksiyonu, IVF) bilgilerini içeren ayrıntılı anamnezleri alındı. Transabdominal ultrason ile baş-popo mesafesi (CRL), uterin arter pulsatilite indeksi (UtA PI), ense saydamlığı (NT) ölçümü ve fetal anomali taraması yapıldı. Doppler ultrasonla UtA PI ölçümü için uterusun sagittal kesiti alınarak servikal kanal ve internal servikal os tanımlandı. Transdüser internal os düzeyinde serviksin bir tarafından diğerine doğru yönlendirilirken renkli haritalanma kullanılarak her iki uterin arter tanımlandı. Pulsed wave Doppler insonasyon açısı 50 derecenin altında kalacak ve örnekleme aralığı 2 mm ile tüm damarı kapsayacak şekilde yapıldı. Sol ve sağ UtA PI ortalaması hesaplandı. Ultrasonografik muayeneler perinatoloji yan dal asistanları tarafından gerçekleştirildi. Preeklampsi, Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon

Topluluğu'nun çalışmasına göre, daha önceden normotansif olan bir kadının, gebeliğin 20. haftasından sonra 4 saat aralıklarla ölçülen iki diastolik kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 300 mg'ın üzerinde veya dipstikte +2 proteinüri varlığı olarak tanımlandı.<sup>[7]</sup> Erken preeklampsi ve geç preeklampsi sırasıyla 34. gebelik haftası öncesi ve sonrasında gelişen preeklampsi olarak tanımlandı.

İstatiksel analizlerde SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Parametrik verilerin analizinde ANOVA, parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Uterin arter pulsatilite indeksi değerinin preeklampsi ilişkisi ROC eğrisi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Bu çalışmaya 412 nullipar tekil gebe dahil edilmiş olup 352 (%85.4) olgunun gebelik sonuçlarına ulaşıldı. Dört olgu fetal anomali, 3 olgu 24. haftadan önce fetal ölüm ve düşük nedeniyle çalışma dışı kaldı. Elli üç hastanın gebelik sonuçlarına ulaşamadı. Ortalama maternal yaş  $28 \pm 4.2$  yıl ve ultrasonun yapıldığı ortanca gebelik günü (GG)  $84.4 \pm 2.3$  gün olarak saptandı. Olguların 33'ünde (%9.4) PE geliştiği tespit edildi. Bu olguların da 11'inde (%3.1) erken başlangıçlı PE tespit edildi. **Tablo 1'**de grupların tanımlayıcı özellikleri verilmiştir. Uterin arter pulsatilite indeksi ölçümü tüm gebelerde tanımlandığı gibi yapılabildi. Preeklampsi gelişen grupta ortalama UtA PI  $2.5 \pm 0.9$  iken PE gelişmeyen grupta ortalama UtA PI  $1.7 \pm 0.5$  olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ). Erken ve geç gelişen PE olgularında ortalama UtA PI sırasıyla  $2.7 \pm 0.8$  ve  $2.4 \pm 1.0$  tespit edilmiş olup aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.15$ ). Ayrıca erken ve geç PE gelişen olgular ile PE gelişmeyen olgular aralarında maternal yaş ve ultrasonun yapıldığı GG açısından farklılık saptanmadı.

Uterin arter pulsatilite indeksi değerinin PE ile ilişkisini ROC eğrisi ile değerlendirdiğimizde; ROC eğrisi altında kalan alan 0.79 (95% CI 0.70-0.88) ve standart hata 0.046 olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (**Şekil 1**). Preeklampsiyi öngörmede %5 yalancı pozitiflik için UtA PI'nin 2.56 eşik değerindeki duyarlılığı %45.5, pozitif kestirim değeri %50 ve negatif kestirim değeri %94.4 olarak bulundu. Uterin arter pulsatilite indeksi 2.56 eşik değerinin erken başlangıçlı preeklampsi öngörüsündeki duyarlılığı %63.6, özgüllüğü %93.3, pozitif

**Tablo 1.** Grupların tanımlayıcı özellikleri.

|                     | Gruplar       | N   | Ortalama | Std. sapma | Std. hata | Minimum | Maksimum |
|---------------------|---------------|-----|----------|------------|-----------|---------|----------|
| Maternal yaş        | PE gelişmeyen | 319 | 27.9     | 4.1        | 0.23      | 18      | 41       |
|                     | Geç PE        | 22  | 28.2     | 5.5        | 1.17      | 19      | 42       |
|                     | Erken PE      | 11  | 29.8     | 4.1        | 1.25      | 23      | 37       |
| Ultrason yapılan GG | PE gelişmeyen | 319 | 89.6     | 4.3        | 0.24      | 77      | 97       |
|                     | Geç PE        | 22  | 90.2     | 4.6        | 0.99      | 81      | 97       |
|                     | Erken PE      | 11  | 91.6     | 4.1        | 1.24      | 84      | 97       |
| UtA PI              | PE gelişmeyen | 319 | 1.7      | 0.5        | 0.03      | 0.57    | 5.04     |
|                     | Geç PE        | 22  | 2.4      | 1.0        | 0.20      | 1.20    | 4.76     |
|                     | Erken PE      | 11  | 2.7      | 0.8        | 0.25      | 1.56    | 3.77     |
| Doğum haftası       | PE gelişmeyen | 319 | 39.2     | 1.1        | 0.06      | 35      | 42       |
|                     | Geç PE        | 22  | 39.1     | 1.6        | 0.33      | 36      | 42       |
|                     | Erken PE      | 11  | 32.9     | 2.3        | 0.69      | 29      | 36       |
| Doğum ağırlığı (g)  | PE gelişmeyen | 319 | 3353.6   | 423.6      | 23.72     | 2050    | 4420     |
|                     | Geç PE        | 22  | 2982.5   | 389.4      | 83.01     | 2130    | 3800     |
|                     | Erken PE      | 11  | 1804.3   | 355.8      | 107.28    | 1220    | 2250     |
| 1. dk Apgar         | PE gelişmeyen | 319 | 7.2      | 0.9        | 0.05      | 4       | 9        |
|                     | Geç PE        | 22  | 6.2      | 1.2        | 0.25      | 4       | 9        |
|                     | Erken PE      | 11  | 4.9      | 1.5        | 0.46      | 2       | 8        |
| 5. dk Apgar         | PE gelişmeyen | 319 | 8.8      | 0.9        | 0.05      | 4       | 10       |
|                     | Geç PE        | 22  | 7.7      | 1.4        | 0.30      | 5       | 10       |
|                     | Erken PE      | 11  | 6.6      | 1.2        | 0.36      | 5       | 9        |

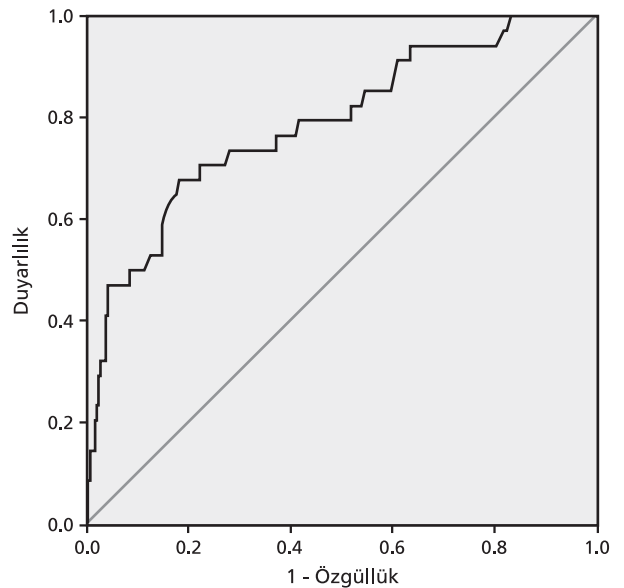
GG: Gebelik günü, PE: Preeklampsi, UtA PI: Uterin arter pulsatilite indeksi

tif kestirim değeri %23.3 ve negatif kestirim değeri %98.8 bulundu (**Tablo 2**). Uterin arter pulsatilite indeksi değerinin erken başlangıçlı PE ile ilişkisini ROC eğrisi ile değerlendirdiğimizde; ROC eğrisi altında kalan alan 0.83 (%95 CI 0.71-0.95) ve standart hata 0.062 olarak tespit edildi ( $p < 0.001$ ) (**Şekil 2**). Erken başlangıçlı PE'yi öngörmede %5 yalancı pozitiflik için UtA PI'nin 2.72 eşik değerindeki duyarlılığı %45.5, pozitif kestirim değeri %23.8 ve negatif kestirim değeri %98.2 olarak bulundu. Uterin arter pulsatilite indeksi 2.72 eşik değerinin preeklampsi öngörüsündeki duyarlılığı %33.3, özgüllüğü %96.9, pozitif kestirim değeri %52.4 ve negatif kestirim değeri %93.4 bulundu (**Tablo 2**). Uterin arter pulsatilite indeksi değerlendirilmesinin erken başlangıçlı PE taramasında daha anlamlı olduğu tespit edildi.

## Tartışma

Bu çalışmada bulgularımız PE gelişen olgularda ilk trimester UtA PI'nin PE gelişmeyen olgulara göre anlamlı olarak farklı olduğunu göstermiştir. Bulgular ilk trimester artmış UtA PI'nin geç başlangıçlı preeklampside çok erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkisini göstermiş olup erken ve geç başlangıçlı preeklampsinin

etyolojilerinin farklı olabileceğini destekler niteliktedir. Preeklampsi insidansı %9.4 olup literatürle kıyaslandığında bildirilenden fazladır.<sup>[1,2]</sup> İncelenen grubun



**Şekil 1.** UtA PI değerinin preeklampsi ile ilişkisinin işlem karakteristik (ROC) eğrisi.

**Tablo 2.** Preeklampsi ve erken başlangıçlı preeklampsi öngörülerini için eşik UtA PI değerleri.

| Eşik değer         |                      | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPV (%) | NPV (%) |
|--------------------|----------------------|----------------|--------------|---------|---------|
| UtA PI $\geq$ 2.56 | PE                   | 45.5           | 95.3         | 50      | 94.4    |
|                    | Erken başlangıçlı PE | 63.6           | 93.3         | 23.3    | 98.8    |
| UtA PI $\geq$ 2.72 | PE                   | 33.3           | 96.9         | 52.4    | 93.4    |
|                    | Erken başlangıçlı PE | 45.5           | 95.3         | 23.8    | 98.2    |

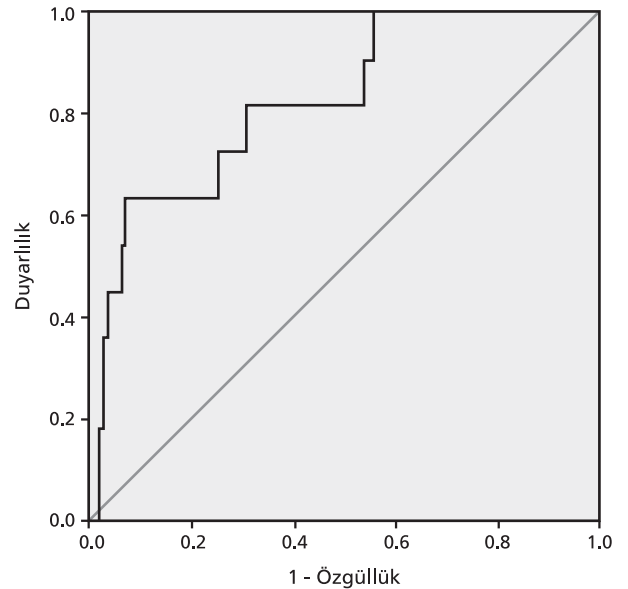
NPV: Negatif kestirim değeri, PE: Preeklampsi, PPV: Pozitif kestirim değeri, UtAPI: Uterin arter pulsatilite indeksi

PE açısından risk altında olan nullipar hastalar olması yüksek insidans oranının nedeni gibi görünmektedir.

Çalışmanın ek bulguları UtA PI değerlendirilmesinin erken başlangıçlı PE taramasında daha anlamlı olduğunu göstermiş olup literatürü desteklemektedir. %5 yanlış pozitiflik için PE ve erken başlangıçlı PE öngörüsünde UtA PI eşik değerleri sırasıyla 2.56 ve 2.72 saptanmıştır. Uterin arter pulsatilite indeksinin 2.56 eşik değerinin PE ve erken başlangıçlı PE öngörüsündeki duyarlılığı sırasıyla %45.5 ve %63.6 iken UtA PI'nin 2.72 eşik değerinde bu oranlar %33.3 ve %45.5 olarak saptanmıştır. İlk trimesterde PE öngörüsü için tek başına veya maternal karakteristikler ve biyokimyasal parametrelerle birlikte uterin arter Doppler performansını değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Martin ve ark.'nın 3045 gebenin 11-14 hafta arasında değerlendirildiği çalışmada, hastaların %96'sında uterin arter Doppler ölçümü yapılabilmemiş, uterin arter ortalama PI 95. persentil değeri 2.35 olarak saptanmış olup bunun gebelik haftasıyla anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir. Bu değer preeklampsi açısından duyarlılığı %27 olup, 32 hafta altında doğumu gerektirecek preeklampsi için bu oran %60 olarak bildirilmiştir.<sup>[8]</sup> Gomez ve ark.'nın 999 düşük riskli hastanın ilk trimester uterin arter Doppler çalışmasında PI değeri, gebelik haftasından bağımsız olarak 95. persentil *cut-off* alındığında preeklampsi için duyarlılığı benzer oranda %24 olarak bildirilmiştir.<sup>[9]</sup> Rizzo ve ark.'nın 348 nullipar hastayı kapsayan çalışmasında anormal ortalama UtA PI'nin (>2.35) PE ve 32 hafta altında doğumu gerektirecek PE öngörüsündeki duyarlılığı sırasıyla %50 ve %66.7 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızın sonucuna benzer şekilde, incelenen popülasyonun, PE prevalansı daha yüksek beklenen nullipar hastaları içermesi saptanan yüksek duyarlılığı açıklamaktadır.<sup>[10]</sup> Plasencia ve ark.'nın 6015 gebeyi içeren çalışmasında ise ilk trimester UtA PI'nin preeklampsi taramasındaki performansı için ROC eğrisi altında kalan alan erken ve geç başlangıçlı preeklampsi için sırasıyla 0.677

ve 0.895 saptanmıştır. Çalışmamızın sonucuna benzer olarak UtA PI değerlendirilmesinin erken başlangıçlı PE taramasında daha anlamlı olduğu bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Sonuçta ilk trimester uterin arter Doppler çalışmalarında, geç ikinci trimester uterin Doppler bulgularıyla kıyaslandığında preeklampsi öngörüsünde daha zayıf etkinlik bildirilmiştir.<sup>[8,9,12]</sup> Özellikle 34 haftadan önce doğumu gerektirecek şiddetli preeklampsi olgularını saptamada 22-24. hafta uterin arter Doppleri güvenli bir metod olup özellikle şiddetli olguların %90'ından fazlasını öngörebilmektedir.<sup>[13,14]</sup>

Ancak ikinci trimesterde preeklampsi riski olan hastaları erken saptamak, hastalığın klinik bulguları ve fetal gelişim kısıtlılığı açısından daha sık maternal-fetal izlem ile gebelik sonuçlarını iyileştirse de; düşük doz aspirin gibi profilaktik tedavilerin etkinliğini azaltacaktır. Dolayısıyla yüksek riskli grubun ikinci trimester ye-



**Şekil 2.** Ut-PI değerinin erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkisinin işlem karakteristik (ROC) eğrisi.

rine ilk trimesterde belirlenmesi önleyici tedavinin etkinliğini artıracaktır.<sup>[15]</sup> Yakın dönemdeki çalışmalar preeklampsi öngörüsünde ilk trimesterde uterin arter Doppleri ile maternal karakteristikler (maternal öykü, yaş, ırk vb) ve biyokimyasal parametrelerin (*pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor, placental protein 13 vs*) kombinasyonu kullanılan tarama metodları özellikle 34. haftadan önce doğumu gerektirecek erken başlangıçlı preeklampsi olgularının yaklaşık %90'ının öngörülebileceğini göstermiştir.<sup>[16-18]</sup>

Bu çalışma literatüre uyumlu şekilde ilk trimesterde tek başına uterin arter Doppleri ile erken preeklampsi öngörüsünde; ne 22-24. hafta uterin arter Doppleri ile ne de maternal karakteristikler ve biyokimyasal parametrelerle kombine edildiğinde ulaşılan duyarlılığa ulaşılabildiğini göstermiştir. Ancak diğer taraftan UtA PI ölçümü özellikle erken preeklampsi olgularının saptanmasında kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Yine taramanın yüksek negatif prediktif oranı perinatal komplikasyonlar açısından düşük riskli grup hastayı tanımlamada kullanılabilir.

## Sonuç

Uterin arter pulsatilite indeksi değerlendirilmesinin erken başlangıçlı PE taramasında daha anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu olguların yakın takibi ile düşük doz aspirin gibi önleyici tedavi uygulamaları; erken başlangıçlı preeklampsi sıklığını ve ilişkili morbiditeyi azaltabilir.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

- World Health Organisation. World Health Report. Make Every Mother and Child Count. Geneva: WHO; 2005.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77:67-75.
- Bronses IA. Morphological changes in uteroplacental bed in pregnancy hypertension. Clin Obstet Gynaecol 1977;4:573-93.
- Sheppard BL, Dockeray CJ, Bonnar J. An ultrastructural study of menstrual blood in normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. Br J Obstet Gynaecol 1983;90: 259-65.
- Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98:648-55.
- Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of preeclampsia. Placenta 2000;21 Suppl A:S25-30.
- Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988;158:892-8.
- Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:583-6.
- Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:490-4.
- Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;138:147-51.
- Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;30: 742-9.
- Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1486-91.
- 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 pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:182-8.
- Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18: 441-9.
- Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41:491-9.
- Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:497-502.
- Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35:662-70.
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Prenat Diagn 2011;31:66-74.