



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
A.B.D**

**MATERNAL VÜCUT KİTLE İNDEKSİ İLE 11-14 HAFTA
ARASI GEBELERDE YAPILAN DUKTUS VENOZUS
DOPPLER İNCELEMESİ ARASINDA İLİŞKİ OLUP
OLMADIĞININ SAPTANMASI**

DR. ZEYNEP AKÇÖLTEKİN

Uzmanlık tezi

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. T. PEKİN

İSTANBUL - 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve beni iyi bir hekim olarak yetiştirmek için her zaman destek olan başta tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Tanju Pekin olmak üzere, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sakıp Pekin'e, Sayın Prof. Dr. Hüsnü Gökaslan'a, Sayın Doç. Dr. Begüm Yıldızhan'a, Sayın Doç. Dr. T.Yoldemir'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet Vural'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Sunullah Soysal'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Gökçe Anık İlhan'a

Bu yola beraber başladığım eşkıdemlim Op. Dr Alper Eraslan'a,

Sadece iyi bir çalışma arkadaşı değil aynı zamanda iyi bir dost olan Op. Dr . Pınar Angın'a,

Birlikte çalışmayı zevkli hale getiren Op. Dr. Bedia Zeynep Yıldırım, Op. Dr. Doğukan Angın, Op. Dr. Sedef Ramoğlu, Op. Dr. Ayşegül Yıldırım, Op.Dr. Kemal Atasayan, Op. Dr. Burak Arslan ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda katkı ve desteklerinden dolayı Op. Dr. G. Karakoç'a,

Her zaman omzumuzda bir el olan bize cesaret veren; Op. Dr. Mehmet Güçlü, Op. Dr. Elif Malçok, Op. Dr. Mehtap Çetin, Op. Dr. Ebru Yaltı, Op. Dr. Erol Arslan, Op. Dr. Gülçin Şahin Ersoy ve nöbetlerde beraber çalıştığım diğer tüm uzmanlarımıza,

Bu süre boyunca beraber çalıştığım tüm hemşire, ebe ve personelimize,

Olmazsa olmazım dostum kardeşim Ayşen Boza'ya

Ve sevgili aileme

en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum

Dr. Zeynep Akçöltekin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO, ŞEKİL, RESİM VE GRAFİKLER.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

AV : Atrioventriküler

DM : Diyabetes mellitus

DV : Duktus venozus

EK : Ense kalınlığı

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

HT : Hipertansiyon

IVK : İnférieur vena kava

KVH : Kardiyovasküler hastalık

PKOS : Polikistik over sendromu

USG : Ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

VTE : Venöz tromboemboli

TABLO, ŞEKİL, RESİM VE GRAFİKLER

Tablolar:

Tablo 4. 1: Hastaların demografik özellikleri ve antenatal verileri

Tablo 4.2 Antenatal takiplerdeki risk dağılımı

Tablo 4.3: Grupların karşılaştırmalı demografik özellikleri

Tablo 4.4: Gruplar arası duktus venozus patolojilerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5:Duktus venozus ile fetal sonuçların karşılaştırılması

Őekiller:

Şekil 1: Venöz akım profili ve Doppler endeksleri

Şekil 2. Fetal Dolaşım

Şekil 3. Umblikal ven, duktus venozus ve inferior vena kavanın normal ve

Anormal Doppler görüntüleri

Şekil 4.1.Duktus anormalliğinin yüzdesi

ÖZET

Amaç: Duktus venozus iyi oksijenlenmiş kanın plasentadan fetal kalbe taşınmasını sağlayan ince bir damarsal yapıdır. Duktus venozus akım paternindeki bozukluklar ile maternal hiperglisemi, maternal kronik hastalıklar, fetal hastalıklar, fetal anöploidi arasında ilişki olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda maternal kilo ile duktus venozus kan akım paterni arasında ilişki olup olmadığını incelemeyi planladık.

Gereç ve yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı gebe polikliniğine başvuran 11-14 hafta arası, vücut kitle indeksi <25 olan 83 gebe ve vücut kitle indeksi ≥ 25 olan 123 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelerin vücut kitle indeksleri kilonun, boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplandı. Gebelerin demografik özellikleri, antenatal tarama testleri, Duktus venozus kan akım paternleri kayıt edildi. Duktus venozus akım paterninde a dalgasının kaybı veya ters a dalgası görülmesi akım paterninde bozulma olarak tanımlandı.

Bulgular: Her iki grup arasında kombine test, üçlü test, 2.Düzyer ultrasonografi sonuçları açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya alınan gebelerin %12'sinde DV'da a dalgası kaybı ve/veya ters a dalgası izlenmiştir. Geri kalan gebelerde ise a dalgası patolojisi izlenmemiştir. Çalışmaya alınan gebelerden VKİ 25 altında olanların %4.8'inde duktus venozus akım paterninde anormallik bulunurken, VKİ ≥ 25 olan gebelerin %17'sinde duktus venozus akım paterninde bozulma izlenmiştir ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır ($p=0,008$).

Sonuç: Maternal obezitenin gebelikte olumsuz fetal ve maternal sonuçlarla ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bunların arasında fetal anomaliler, intrauterin gelişim problemleri, maternal hastalıklar yer almaktadır. İlk trimesterde duktus venozus kan akım paterninde bozulmanın fetal kardiyak problemler, fetal anöploidi ile ilişkili olabileceği bilinmektedir. 1. trimester prenatal taraması normal olup tek anomal bulgusu duktus venozus akım paterninde bozulma olan fetüslerde maternal hipergliseminin ve vücut kitle indeksinin bunda rol oynayabileceği düşüncesindeyiz.

ABSTRACT

Aim: Ductus venosus is a fine vascular structure providing oxygenated blood from placenta to fetal heart. Many studies showed association between ductus venosus flow disturbances and maternal hyperglycemia, maternal chronic diseases, fetal diseases, and fetal aneuploidism. In this study, we aimed to investigate the possible causative relationship between maternal obesity and flow patterns of ductus venosus.

Material-method: 123 pregnant women with body mass index of 25 or higher and 83 pregnant women with body mass index lower than 25 in gestational weeks between 11-14, who were admitted to Marmara University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology outpatient clinic were included in the current study. The body mass index of the patients were calculated by dividing the weights in kilograms by the heights in meter square. The demographics, antenatal scanning test results, ductus venosus flow patterns were recorded. Loss of a wave or inverse a waves were identified as flow pattern disturbances.

Results: There were no statistically significant difference between two groups for combined test, three component antenatal test, second level ultrasonography. In 12% of the women loss of a wave and/or inverse a wave was noted. In the rest of the women there were no pathological a waves. In 4.8% of women with a BMI less than 25 there was abnormality in ductus venosus flow pattern, whereas this ratio was 17% in the other group consisted of women with BMI higher than 25; and the difference was statistically significant ($p=0.008$).

Discussion: Many studies showed adverse effects of maternal obesity on fetal and maternal health. These can be fetal abnormalities, intrauterine growth retardation, and maternal diseases. It is well known that abnormal flow patterns in ductus venosus during the first trimester is associated with fetal cardiac problems and aneuploidism. We conclude that maternal hyperglycemia and high body mass index may cause abnormal flow patterns in ductus venosus in pregnancies with normal first trimester scanning and abnormal flow patterns of ductus venosus.

1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

Maternal obezite sık rastlanan bir obstetrik problemdir, anne ve fetus için uzun ve kısa vadede olumsuz sonuçları görülebilmektedir; bunlar arasında fetal büyüme geriliği, makrozomi veya ölü doğum, nöral tüp defektleri, kardiyak anomaliler yer almaktadır. Bu patolojilerin altında yatan mekanizma net olarak tespit edilmemekle beraber plasental düzeyde olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda maternal obezite ile plasental villöz proliferasyon ve apoptoz arasında ters orantı bulunmuştur (1).

Duktus venozus (DV) plasentadan gelen iyi oksijenlenmiş kanın fetal kalbe ulaşmasını sağlayan ince bir damardır. Duktus venozustaki kan akım paterni fetal asideminin tespitinde önemlidir. 11-14 hafta arasında ense kalınlığı (EK) artışına DV kan akım paterni anormalliği eşlik eden fetuslar çoğunlukla anöploid olarak bulunmuştur. Normal karyotipi olup DV kan akım paterninde bozulma olan fetüslerde ise kardiyak defektler veya perinatal kötü gidişat olabileceği gösterilmiştir (2). Duktus venozustaki ‘ters a akımı’ kromozomal anomali, kardiyak defekt ve fetal ani ölüm riskinde artışla ilişkili olduğu bilinmektedir.

İlk trimester EK taraması fetal anöploidi ve diğer riskler açısından önemli bir tarama testidir. EK artışında beraberinde bakılan DV Doppler’i Down sendromu taramasında önemli bir yardımcı faktördür. Bununla birlikte, Prats P.ve ark’nın çalışmasına göre ense kalınlığı normal olan öploid fetüslarda DV kan akımındaki bozulma olumsuz fetal sonuçların göstergesi olabilmektedir (3). Özellikle son 10 yılda yapılan çalışmalarda obezitenin ve anormal DV Doppler’inin hem maternal hem de fetal risklerle ilişkisini araştırmaya yönelik bir merak söz konusudur. Her iki

parametre de hem konjenital anomali hem de artmış kötü fetal sonuçlarla ile ilişkili bulunmuştur. DV Doppleri ilk trimester konjenital anomali taramasında yer alırken obezite ve insülin direncinin gebeliğin erken dönemlerinde fetüse etkileri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızın amacı, maternal vücut kitle indeksi (VKİ) ile DV Doppler'i arasında ilişki olup olmadığını ve bu değişkenlerin gebelik sonuçları üzerine etkisini saptamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 DOPPLER ULTRASONOGRAFİ (USG)

Doppler USG birçok klinik durumda dolaşımın non-invaziv değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Bu teknikle umblikal arter, umblikal ven, aort, kalp ve orta serebral arter gibi major fetal dolaşım sistemleri değerlendirilebilmektedir (4-8).

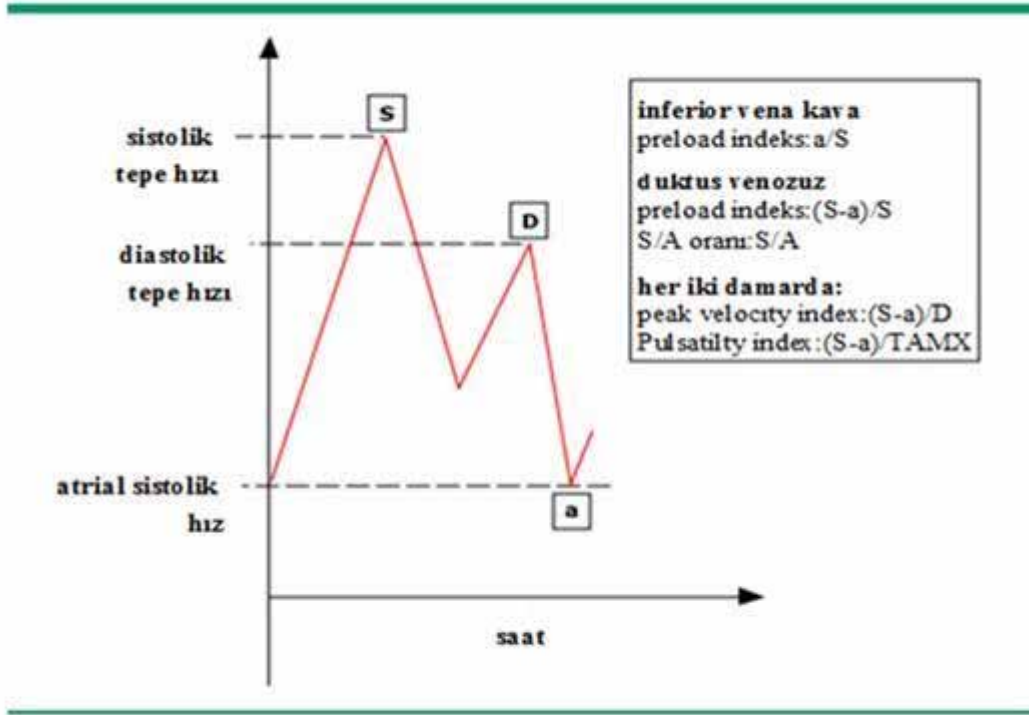
Doppler dalga frekans değişikliği; aktarılan enerji dalgasındaki frekans değişikliğinin ölçümüdür. Dolaşıma yansıyan bir ultrason ışını milyonlarca alyuvarlar tarafından dağıtılmaktadır bu da dolaşıma düşen bu ışının alyuvar hücre hareketinin hızıyla orantılı olarak frekans değişikliğine uğramasına neden olur.

Doppler Dalgaform Analizi

Doppler USG dalgaformları kan akım hızını yansıtmaktadır; bu yüzden, dolaşımdaki kan akımının varlığı, hızı, yönü, hız profili, akım hacmi, akıma gelişen direnç gibi birçok faktör hakkında bilgi vermektedir. Doppler dalgaform analizleri aşağıdaki 3 verinin değerlendirilmesiye yapılmaktadır (Şekil 1).

- Tepe sistolik frekans değişikliği (S)
- Diyastol sonu frekans değişikliği (D)
- Kardiyak döngü boyunca ortalama frekans değişiklik değeri (A)

Şekil 1: Venöz akım profili ve Doppler endeksleri



S: sistolik tepe akım; D: diastolik tepe akım hızı; a: atrial sistolik tepe akım hızı; TAMX: time averaged max velocity calculated from area under curve

Dalga formlarını Etkileyen Faktörler:

Fetal büyüme geriliği ve preeklampsi gibi fetoplasental vasküler yatakta impedans artışına yol açan durumlarda, diyastol sonu akım hızında bir düşüş ve Doppler endekslerinde artış görülmektedir. Bununla beraber dalgaformlarını etkileyen diğer faktörler şunlardır:

- Gestasyonel Yaş: Diyastol sonu akım hızı gestasyonel yaşın artmasıyla paralel artmaktadır bu da fetal ve plasental vasküler yatakta kan akım direncindeki progresif azalmayla ilişkilidir.

- Fetal Kalp Hızı: Fetal kalp hızı Doppler endekslerini etkileyebilir (8,9). Fakat; fetal kalp hızı normal aralıkta olduğu sürece (120-160), Doppler endekslerindeki değişiklikler anlamlı değildir.
- Fetal Solunum: Fetal solunum sırasında toraks içi basınç ve santral hemodinamide önemli değişiklikler görülmektedir (10). Bu da Doppler dalgaformlarında ve endekslerinde değişkenliğe yol açmaktadır bu nedenle Doppler değerlendirmesi fetal solunum yokken yapılmalıdır.

2.2 FETAL DOLAŞIM

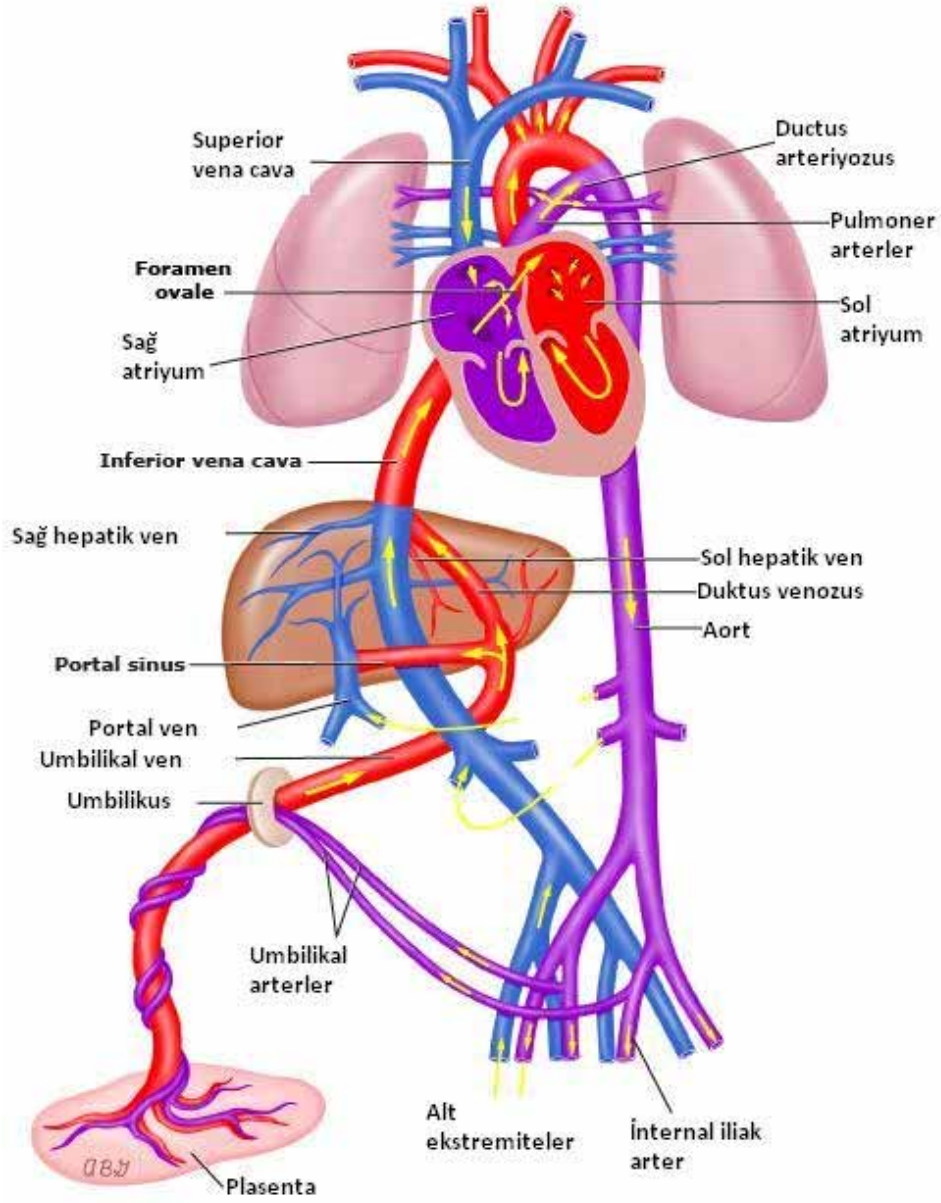
Plasenta maternal ve fetal kompartmanlar arasında besin ve solunum alışverişini sağlayan primer organdır. Akciğerler ve gastrointestinal sistemin bu süreçte rolü olmadığından fetal dolaşım, oksijen ve besinden zengin kanın öncelikle vital organlara dağılımı ve oksijen ve besinden fakir kanın tekrar plasentaya geri dönüşümünü sağlamaktadır. Bu dağılım farklılığı ve resirkülasyon DV, foramen ovale, aortik isthmus ve umblikal arter orjininde sağlanmaktadır (11).

2.2.1 Venöz Anatomi:

Plasentadan gelen oksijen ve besinden zengin kan fetal dolaşıma umblikal ven yoluyla girmektedir. Umblikal venin intraabdominal kısmı falsiform ligament içinde devam etmekte ve fetal karaciğere girdikten sonra sağda, sol portal venin transvers kısmı ile birleşmektedir (Şekil 2). DV; umblikal ven sağa dönmeden önce umblikal venden orijin alır ve yukarı doğru devam ederek sağ atriumun hemen altında ve huni gibi bir venöz kavşak içinde inferior vena kavaya (IVK) katılır. Bu subdiyafragmatik venöz vestibulum; 3 hepatik ven, DV ve İVK'nın birleşmesi ile oluşur

(12). Sağ atrium superior vena kava aracılığıyla vücudun üst kısmından gelen venöz kan akımını alır ve koroner sinüs aracılığıyla myokardiumdan gelen kan akımını alır.

Şekil 2. Fetal Dolaşım



2.2.2 Diferansiyel Kan Akımı

Sağ atriuma kanı taşıyan damar yolları farklı konsantrasyonlarda besin ve oksijen taşımaktadır bu yüzden; kalp, beyin ve vücuda yeterli oranda besin/oksijen dağılımını sağlamak için uygun kanallaşma gereklidir. Bu da sağ kalbe gelen venöz kanın farklı hızlarda ve farklı yönlülükte olmasıyla sağlanmaktadır. DV ortalama 7. gebelik haftasında oluşmaktadır ve sonrasında boyutunda çok fazla artış olmamaktadır, diğer prekordiyal venler ise embriyonun büyüklüğü ile orantılı olarak büyümektedir (13). Duktusun çapı gebeliğin ortasından itibaren umblikal ven çapının üçte biri büyüklüğündedir. Sonuç olarak; umblikal venden gelen kan DV'a girdiğinde önemli oranda hızlanmaktadır (14). Bu hızlanmış kan akımı İVK'ya sol hepatik venöz kan ile beraber girmektedir ve bu kombine kan akımı foramen ovale aracılığıyla sol atriuma yönlendirilmektedir. Sağ ve orta hepatik ven ile İVK'dan gelen venöz kan ise daha yavaş akım hızına sahiptir ve sağ atriuma doğru yönlendirilmektedir. Gelen kan akımının hızı ve yönündeki farklılıklar nedeniyle DV /sol hepatik ven ve sağ-orta hepatik ven ve İVK'dan gelen venöz dönüşler göreceli olarak az miktarda karışmaktadır. Bu yüzden, oksijenden zengin kan sol ventriküle foramen ovale aracılığıyla ulaşırken oksijenden fakir kan sağ ventriküle triküspid kapak yoluyla girmektedir.

2.2.3 Kardiyak Atımın Dağılımı

Sol ventriküler atım ile kan myokardiuma koroner damarlar yoluyla ve beyin ve vücudun üst kısmına brakiosefalik damarlar yoluyla dağıtılmaktadır. Sağ ventriküler atım büyük oranda akciğerleri bypass ederek aorta duktus arteriozus yoluyla ulaşmaktadır. Ventriküllerden çıkan kan plasentaya umblikal arterler yoluyla

ulaşmaktadır (Şekil 2). Plasentaya giden kardiyak atım oranı normal gelişime sahip fetuslarda 18-32 hafta arası ortalama %32, 32 haftadan büyük fetuslarda ise %21 dir (15). Fetal venöz dolaşım majör öneme sahiptir ve ventriküler uygun dağılımını yönlendiren itici güçtür. DV bu süreçte 2 ana düzenleyici role sahiptir:

- Kalbe ve beyne gönderilen oksijen/besinden zengin kanın oranını kontrol etmek
- Umbilikal venden gelen kan akımının hızını anlamlı oranda arttırarak kan akımlarının atrium içinde karışmasını engellemek

Fizyolojik şartlar altında, fetustaki umbilikal venöz kanın %60-70'i karaciğere gitmektedir kalanı da kalbe yönlendirilmektedir. Kronik hipoksemi ile bu oran değiştirilerek umbilikal venöz kan daha büyük oranda karaciğeri bypass ederek kalbe ulaşır (16).

2.2.3.1 Atrial Basınç Değişiklikleri

Umbilikal ven kan akımı fetusa doğru sabit hızdadır. Tüm venöz damarlar kardiyak döngü içindeki basınç değişikliklerine bağlı olarak kompleks akım paternine sahiptir. Bu bağlamda önemli olan kardiyak döngü olayları; ventriküler sistol, ventriküler diyastolün erken kısmı ve atrial sistoldür.

2.2.3.1.1 Ventriküler Sistol

Sinoatrial düğümden başlayan elektrik impulsları ventriküler kas kitlesine ulaşınca koordine bir şekilde atrial ve ventriküler kontraksiyonları başlatır. Ventriküler sistol myokardiak kas kitlesini kısaltır ve kapalı olan atrioventriküler (AV) kapakların aşağı doğru inmesine ve her iki atriumdaki basıncın azalmasına yol açar.

2.2.3.1.2 Erken Ventriküler Diyastol

Ventriküler diyastolün başlamasıyla beraber myokardium gevşer, AV kapaklar tekrar dinlenme pozisyonuna çıkar, intraatrial basınç artar.

2.2.3.1.3 Atrial Sistol

Diyastol sonunda sinoatrial düğümünden olan deşarj, atrial kasılmaya yol açarak intraatrial basınçta ani bir artışa neden olur. Atrial basınç intraventriküler basıncı geçince, AV kapaklar açılarak atriumda hızlı bir basınç düşüşüne neden olur. Venöz sistemdeki ileri akım sağ atriuma olan basınç farklılıklarından kaynaklanmaktadır. İleri akım ventriküler sistolde en fazladır, ikinci en yüksek olduğu yer erken ventriküler diyastoldür. Bu durum, venöz akım hız profilinde daha büyük sistolik ve daha küçük diyastolik tepe oluşmasına neden olur (S ve D dalgaları sırasıyla).

2.2.3.2 Venöz Akım Hız Dalgaformları

Atrium ve ventriküller arasındaki basınç farkı ventrikül sistolü sonunda daha düşüktür, böylece 2 ani düşüş oluşmaktadır (y inişi ve a dalgası, sırasıyla). Venöz akım hız dalgaformlarının 4 fazı vardır (s dalgası, d dalgası, v düşüşü, a dalgası). Bu dalgaların göreceli ve mutlak büyüklüğü her venöz damarda değişmekte ve bu damarların tipik dalgaform paternini belirlemektedir. DV, venöz sistemde en yüksek ileri akım hızına sahiptir, bu yüzden kan akımı tüm kardiyak döngü boyunca antegrad devam etmektedir (17). Buna rağmen; hepatik venler daha düşük antegrad hıza sahiptir böylece sağ atriuma olan basınç farkı atrial sistol sırasında kan akımında geçici olarak tersine dönmeye sebep olur (18). Aynı durum IVK ve superior vena kavada

gözlenmektedir (19,20). Kalpten uzaklaştıkça tipik akım hız profili sabit kalmaktadır (örn jugular venler) fakat; dalga boyu azalmaktadır (ör serebral transvers sinüs) (21,22).

2.3 TEKNİK

Fetal venöz sistemin incelemesinde başlangıç noktası fetal üst abdomenin transvers görüntüsüdür. Bu abdominal çevrenin ölçülmesinde ve fetal viseral durumun belirlenmesinde kullanılan standart plandır. Fetal abdomenin iyi bir transvers görüntüsü aşağıdaki anatomik bölgeleri içermelidir:

1. Abdomenin her iki lateral kısmında tam bir fetal kosta bulunmalıdır.
2. Fetal mide abdomenin solunda yerelmalıdır.
3. Desendan aorta posteriora, spinaya yakın bir yerde orta hattın solunda izlenmelidir.
4. IVK orta hattın sağında anteriora yakın izlenmelidir.
5. Umblikal ven orta hatta, spinanın hemen önünde portal sinüse katıldığı seviyede izlenmelidir (portal sinüs bu seviyede 3 dala ayrılır: DV, sağ ve sol portal ven)

Bu yüzden fetal üst batının transvers düzlemde dikkatli incelemesi ile fetal venöz dolaşımın 3 ana komponentinin spatial ilişkisi hakkında genel bir oryantasyon elde edilebilir: IVK, umblikoportal sistem ve DV. Karaciğerde sadece Umblikal venin kısa bir kısmı ve portal sistemin intrahepatik kısmı fetal üst batının transvers görüntüsünde görülebilir. Probu hafifçe kaudal yönde ve sağa doğru açlandırılması ile fetal abdomenin oblik planları elde edilebilir ve umblikoportal sistem görüntülenebilir.

Farklı venöz sistemlerin Doppler incelemeleri incelenen damara göre birtakım modifikasyonlar gerektirmektedir. Ayrıca, venöz Doppler incelemeleri fetal solunum hareketleri varken yapılmamalıdır çünkü bu hareketler venöz hızı ve dalgaform paternlerini değiştirmektedir. Aslında akım hız dalgaformları birçok venöz damar için belirlenmiş olsa da; prekordiyal venler (DV ve İVK) ve umbilikal ven klinik pratikte en çok kullanılan venlerdir. Aşağıdaki standart muayene teknikleri bu venlerin herbiri için önerilmektedir:

- Umbilikal ven en iyi amniotik sıvıda serbest yüzen bir segmentten değerlendirilir.
- DV üst batının transvers veya uzunlamasına kesitinde incelenebilir. Renkli Doppler ile bu damarın isthmusu belirlenebilir. İsthmus bu trompet şekilli damarın en küçük parçasıdır ve en yüksek kan akım hızına sahip olan parçasıdır.
- Doppler spektrumunda en iyi sonuçlar fetüs dorso-anterior pozisyondayken elde edilebilir.
- Rutinde Doppler örnekleme 0,5-1mm genişlikte olmalı ve tarama damarın ilk kısmında yapılmalıdır. İkinci en uygun görüntüleme fetüs uyku halinde hareketsizken yapılır. Duktus venozusun daha iyi görüntülenmesi için, a dalgası insonasyon açısı 30 dereceden daha az olmalıdır.
- İVK spinaya paralel şekilde uzunlamasına düzlemde en iyi incelenir. Bu planda, İVK sağ atriuma doğru yol almaktadır. En yüksek gözlemci içinde tutarlılık en distal örneklem yerinde elde edilmiştir. İdeal ölçüm yeri, renal ven ile DV giriş yerinin arasındaki damar kısmıdır.

- Sağ ve sol hepatik venler karaciğerin transvers kesitinde en iyi incelenebilmektedir. Orta hepatik ven karaciğerin transvers kesitinde önden tarayarak incelenebilir.

2.4 DOPPLER ANALİZİ

Doppler dalga formları niteliksel, niceliksel ve semi-kuantitatif olabilir:

Niteliksel dalgaform analizi tanımlayıcı terimlerle akım hız profilini açıklamaktadır. Bu sadece umblikal ven ve DV için kullanılmaktadır. Normal şartlar altında umblikal vendeki kan akımı sabittir. Fizyolojik durumlarda DV'daki kan akımı kardiyak döngü boyunca antegrad olarak devam etmektedir. Bu damardaki atrial-sistolik ileri akımın yokluğu veya tersine dönmesi her zaman patolojiktir.

Niceliksel dalgaform analizi ise akan kan hacminin ölçümünü sağlamaktadır. Bu teknik sıfır dereceye yakın insonasyon açısı ve damar çapının doğru ölçümünü gerektirdiğinden rutin klinik kullanıma elverişli değildir. Fakat umblikal vendeki kan akım hacmi perinatal pratikte yerini almıştır çünkü diğer damarlara göre umblikal vende daha kolay uygulanabilir (23).

Venöz damarların semikuantitatif dalgaform analizleri venöz önyüğü yansıtan Doppler göstergelerinin hesaplanmasına dayanmaktadır. Bu göstergeler s, d ve a dalga frekanslarının ölçümlerden elde edilen oranlarla hesaplanmaktadır. Venlerde pik hız endeksi (PVIV) , venlerde pulsatilite endeksi (PI) ve ters akımın yüzdesi gibi Doppler endeksleri tüm venöz dalgaformları için uygulanabilir fakat önyük endeksleri İVK ve DV için tanımlanmıştır

2.4.1 Normal Değişkenler

Umbilikal vende pulsasyonlar 8.gebelik haftasında her zaman görülmektedir fakat; 9.gebelik haftasından itibaren kademeli olarak azalmaktadır (24). Bu durum plasental ardyükün azalmasına eşlik eden artmış kardiyak kontraktilite ve kompliyansı göstermektedir. Fetusların çoğunda 12.gebelik haftasında umbilikal vende pulsasyonsuz devam eden ileri akım saptanmıştır. 3.trimesterdeki fetusların yaklaşık %20'sinde umbilikal venin serbest kısmında monofazik pulsatil akım gözlenebilmektedir (25). Bunlar diğer dolaşımsal parametrelerde patoloji olmadığı zaman benign bulgulardır. Buna rağmen multifazik pulsasyonlar normal değildir.

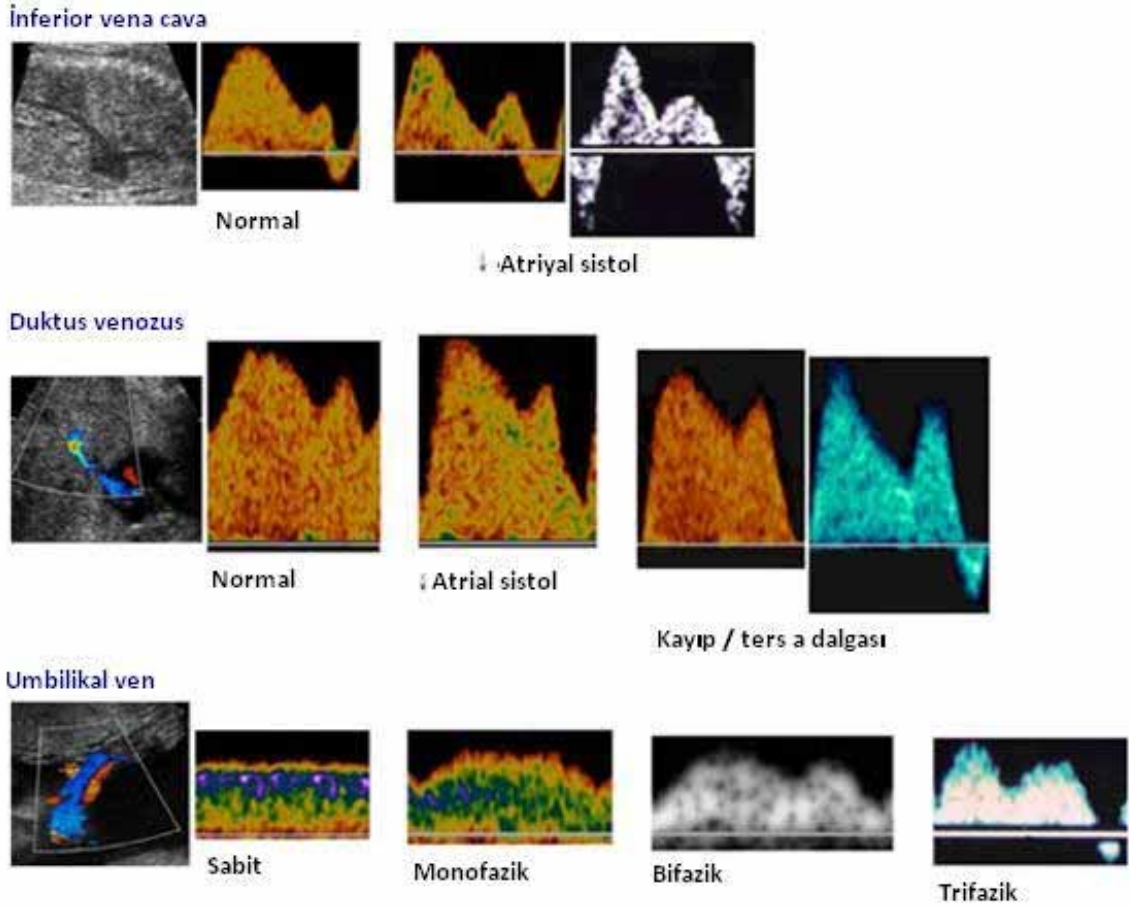
Prekordiyal venlerde gebelik haftası ilerledikçe tüm kan akım hızları anlamlı oranda artmaktadır. İleri doğru akım hızları DV'da en yüksektir bu da kardiyak döngüde kan akımının her zaman antegrad olduğunun bir kanıtıdır. Bu damardaki pik akım hızı 18.haftada 65cm/s iken, termde 75cm/s'e çıkmaktadır (14). Duktus venozusa kıyasla, ileri akım hızları inferior vena kavada daha düşüktür ve sağ hepatik vende en düşüktür. Bu nedenle, atrial kontraksiyon inferior vena kavadaki ileri akımda geçici ters akıma neden olabilir ve hepatik venlerde hemen her zaman buna neden olur. Mutlak kan akım hızlarındaki farklılıklar nedeniyle santral venöz damarların her birinin kendi normatif değişkenleri mevcuttur. Fakat gebelik haftası ilerledikçe tüm santral venlerde s dalgası ile a dalgası arasındaki oran küçülmektedir. Ayrıca tüm venöz dalgaformlarının, sistolik ve diyastolik komponentleri de dahil olmak üzere, maksimum hıza ulaşmak için geçen ortalama zaman gebelik haftasına paralel olarak artmaktadır. Sonuç olarak, gebelik haftası ilerledikçe ters akım yüzdesi ve birçok diğer venöz Doppler endeksleri azalmaktadır (18,19).

Umblikal venöz pulsasyonların fizyolojik kaybolmasına benzer bir şekilde, venöz Doppler endekslerindeki değişiklikler, kalbe dönen venöz kanın kalpten ileri dağılımının gelişmiş olduğunun bir göstergesidir. Bu bir bakıma, plasental kan akım direncinin düşüşüne ve kardiyak kompliyans ve kontraktilitede artışa bağlıdır.

2.4.2 Anormal Profiller

Dalgaformlarının niceliksel analizinde, umblikal venöz akım hızı profilindeki bifazik veya trifazik pulsasyonlar ve DV dalgaformlarının yokluğu veya ters akım olması her zaman anormaldir (Şekil 3). Prekordiyal venlerde, Doppler endekslerinde gestasyonel yaşa göre ortalamadan 2 standart deviasyondan daha fazla artış anormaldir. Buna rağmen izole 2 standart deviasyon Doppler endeksi normal koşullarda da görülmesine rağmen, multifazik umblikal venöz pulsasyonlar veya DV'da atrial sistol sırasındaki ileri akımın yokluğu santral venöz basıncın önemli oranda arttığını ve kardiyak önyükün taşınmasındaki bozulmaları göstermektedir.

Şekil 3. Umbilikal ven, duktus venozus ve inferior vena kavanın normal ve anormal Doppler görüntüleri



2.5 KLİNİK KULLANIM

Venöz Doppler parametreleri kardiyovasküler fonksiyondaki birçok anormalliğe bağlı olarak bozulabilir. Bunlar arasında; azalmış kardiyak kompliyans ve kontraktilite, kardiyak ardyükte belirgin artış ve kalp ritminde ve hızında anormallikler yer alır. Bu nedenle venöz Doppler hız ölçümü klinikte kardiyak sorunlarla giden fetal durumlarda ve/veya belirgin plasental yetmezliğin olduğu durumlarda en yüksek oranda

kullanılmaktadır. Bu durumlar arasında; plasental yetmezliğe bağlı fetal büyüme geriliği, ikizden ikize transfüzyon, fetal hidrops ve fetal aritmi yer almaktadır.

2.5.1 Fetal Büyüme Geriliği

Plasental yetmezliğe bağlı gelişen fetal büyüme geriliği en çok plasentanın anormal vasküler gelişimine bağlıdır. Trofoblast invazyonundaki eksiklik ve uterin damarların fizyolojik dönüşümünün yetersizliği persistan uterin arter çentiklenmesine ve/veya uterin arter Doppler göstergelerinde artışa neden olur ki buna bağlı olarak plasentanın fetal ve maternal vasküler kompartmanlarında progresif oklüziv vasküler hasar görülür. Anormal vasküler tonus, fetal villöz damarların obliteratif kaybı ile beraber umbilikal arter Doppler direncini arttırmaktadır. Plasentanın %30'a yakını etkilendiği zaman diyastol sonu hızda belirgin bir azalma görülür ve hasar %60-70'e çıkınca diyastol sonu hızda tersine dönme veya azalma görülür (26). Bu şekilde olan bir büyüme geriliğinde fetal kardiyovasküler belirtiler öne çıkan özelliklerdir.

2.5.1.1 Erken Doppler Bulguları

Plasental kan akım direncindeki artış ve transplasental gaz transferindeki bozulma birçok etkiye yol açmaktadır:

- DV'daki venöz şantın etkilenmesi, karaciğeri bypass ederek foramen ovale aracılığıyla kalbin sol tarafına ulaşan umbilikal venöz kan oranını arttırmaktadır (27,28). Venöz şanttaki bu değişiklikler umbilikal venöz akım hacmindeki azalmayı ve /veya maternal beslenme durumundaki değişiklikleri takip etmektedir (29-31). Bu venöz tekrar dağılım abdominal çevre büyümesinde

duraksamaya öncülük eder ve bu da karaciğer hacmindeki azalma ve büyüme geriliğinin en erken fiziksel bulgularıdır (11,32).

- Sağ ventriküler ardyükte artış kardiyak atımın sol ventriküle doğru tekrar dağılımını sağlamaktadır ve sol ventriküler atımın göreceli oranı artmaktadır. Serebral ve umblikal arter Doppler endekslerindeki orandaki düşüş kardiyak atımın tekrar dağılımını gösteren erken ve hassas bir belirteçtir, aşikâr büyüme geriliği olmadan 2 hafta öncesinde görülebilmektedir (33). Bu şekilde, kalbe ve beyne dağıtılan besinden ve oksijenden zengin kanın oranı artmaktadır.
- Birçok damar yatağı oksijenlenmedeki değişikliklere otheregölasyon ile cevap vermektedir. Orta serebral arter Doppler endeksindeki düşüş otheregölasyon ile beyin koruyucu etkinin direkt bir göstergesidir (63). Serebral kan akım direncinin en düşük noktasına ulaşılnca aortik kan akım empedansı artmaktadır (22,34).

Bu erken vasküler cevap fetal vital organların ve plasentanın, daha az kritik vasküler yatak olan barsak, akciğerler ve vücudun alt kısmına göre perfüzyonda öncelikli olmasını sağlar.

2.5.1.2 Geç Doppler Değişiklikleri

Geç Doppler değişiklikleri genellikle metabolik bozulmaya eşlik etmektedir ve kalbin ileriye yönelik kan akım fonksiyonunda azalma ve anormal organ otheregölasyonun bir sonucu olarak gelişmektedir. Venöz Doppler endekslerinde artış dolaşım problemlerinin ilerlemesinin bir işaretidir çünkü bu

durum kalbin venöz dönüşü sağlayamamasının bir göstergesidir (35,36). Plasental kan akım direncinin artışı ve venöz Doppler endeksleri sıkça paralel şekilde ilerler.

- Önyük ve ardyükün dağılımındaki bozulma prekordiyal venlerde (DV, IVK, SVK), hepatik venlerde ve baş ve boyun venlerinde (jugular ven ve serebral transvers sinüs) gösterilebilir. Umbilikal arter diyastol sonu hızı yokluğu bu bağlamda karakteristik bir bulgudur.
- Fetal iyilik halinde bozulma artınca, umbilikal kan akım direncinde sabit bir şekilde artış devam etmektedir öte yandan venöz Doppler endeksleri geniş bir aralık içinde artmaktadır (36). Atrial basınç dalgaları tüm yol boyunca geriye, serbest umbilikal vene transfer edilerek, bifazik ve trifazik umbilikal venöz pulsasyonlara sebep olmaktadır bu da artmış santral venöz basıncın nihai yansımasıdır. Umbilikal arter diyastol sonu ters akım hızı, bariz anormal venöz Doppler endeksleri, oligohidramnios kardiyak atımın aşağı yönde dağılımının yetersizliğinin karakteristik göstergeleridir.
- DV'da sürekli aşırı şantın olması hepatik perfüzyonu bozarak organ disfonksiyonuna yol açar ve hepatik kan akımını sağlamak amacıyla hepatik arter vazodilatasyonunu uyarır (37). Bu koşullar altında karaciğer hasarıyla beraber artmış transaminazlar metabolik bozulmaya önemli oranda katkıda bulunur.
- Mevcut tüm koroner kan akım rezervini kurtarmak amacıyla koroner vazodilatasyon giderek artmaktadır. Eğer miyokardiyak beslenme yeterli düzeyde sağlanamazsa, kardiyak fonksiyon bozukluğu kritik düzeye ulaşabilir. Kardiyak dilatasyon ve holosistolik triküspid yetmezlik ve

serebral otoregulasyonun kaybı (serebral dopler endekslerinin normalize olması) bu seviyede görülmektedir ve kardiyovasküler homeostazın kaybını göstermektedir (34). Eğer doğum gerçekleşmezse spontan geç deselerasyonlar ve ölü doğum görülebilmektedir (38,39).

2.5.1.3 Erken ve Geç Dönemde Fetal Büyüme Geriliği

Erken ve geç dönem fetal büyüme geriliğindeki klinik ve patolojik bulgularda önemli farklılıklar mevcuttur. 2.trimesterde görülen fetal büyüme geriliği villöz obliterasyon, erken başlangıçlı plasental disfonksiyon ve erken dönemde büyüme geriliği ile ilişkilidir. Progresif kardiyovasküler göstergelerde bozulma ve anormal venöz Doppler parametreleri ile karakterizedir ve sonunda da biyofizik parametrelerinde bozulma görülür. Öte yandan, 3.trimesterde görülen fetal büyüme geriliği daha az oranda plasental vasküler anormallikle ilişkilidir ve bu yüzden anormal venöz Doppler parametrelerine gidecek şekilde progresif bozulma görülmemektedir. Geç başlangıçlı fetal büyüme geriliğinde, anormal serebral Doppler parametreleri kardiyovasküler bozulmayı gösteren ana bulgulardır (40-42).

2.5.1.4 Fetal Doppler İzlem

Venöz Doppler değişikliklerinin farkedilmesi gelişme geriliği olan fetuslarda prenatal Doppler bulguları ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişkinin tekrar incelenmesine neden olmuştur. Geçmişte, umbilikal arter doppler diyastol sonu akım hızı ters döndüğünde veya yokluğunda doğum önerilmekteydi. Fakat GRIT(Growth Restriction Intervention Trial) çalışmasında, erken başlangıçlı fetal büyüme geriliğinde, erken ve preterm doğum 2 yaşında nörolojik gelişimdeki olumsuzluklar

için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (40). Bu hastalarda gebeliğin güvenli bir aralıkta takibi önemlidir. Umbilikal arter diyastol sonu hızı ters dönen veya kaybolan fetuslarda günlük biyofizik profil skorlaması, kesin doğum kriterlerinin uygulanması ile iyi sonuçlar elde edilebilmektedir bu da bu gebeliklerin güvenli takibinin mümkün olduğunu göstermektedir (44). Perinatal riskler için sadece uterin arter temel alınarak, venöz dolaşımdaki değişikliklere bakılmadan tahminde bulunmak yetersizdir (45,46).

Artmış umbilikal arter Doppler direnci ve pozitif diyastol sonu hızı olan preterm büyüme geriliği olan fetuslar %5-6 oranında perinatal mortaliteye sahiptir (46). Bu oran, diyastol sonu hız tersine döndüğünde veya kaybolduğunda %11,5'e çıkmaktadır fakat venöz Doppler endeksleri hala normal aralıktadır ve bu oran venöz Doppler endeksleri de bozulduğunda %38,8'e çıkmaktadır.

Anormal Doppler bulguları, ölüdoğum öngörüsünde %65 sensitivite ve %95 spesifiteye sahiptir (45). Sınır değerlere ve incelenen venlere bağlı olarak, asidemi için sensitivite %70-90 arasında değişmekte ve spesifite %70-80 arasında değişmektedir (20). Fakat geniş tabanlı gözlemsel bir çalışmada perinatal sonuçlar üzerine gestasyonel yaşın etkisi gösterilmiştir, 26. gebelik haftasından sonra plasental kaynaklı fetal gelişim geriliği olan durumlarda neonatal survinin %50'yi geçtiği belirtilmiştir (47). Doppler ultrason ve biyofizik skorlama gelişim geriliği olan fetusları etkin bir şekilde risk kategorilerine ayırmaktadır fakat; Doppler ve biyofizik skor sonuçları her zaman uyuşmamaktadır. Gelişim geriliği olan fetuslardaki fetal durumdaki bozulmanın bulguları sadece Doppler veya biyofizik profilinde görülebilir (48). Bu gebeliklerin yönetiminde obstetrik durum ve gebelik haftası önemlidir; bu koşullar

altında birçok test kullanılarak fetusun doğum anındaki asit-baz durumu tahmin edilebilir (49). Erken ve geç başlangıçlı fetal büyüme geriliğinin klinik prezentasyonundaki önemli farklılıkların bu bağlamda farkedilmesi gereklidir.

2.5.2 İkizden İkize Transfüzyon Sendromu(TTTS)

Bu sendrom monokoryonik çoğul gebeliklerde, komünike olan plasental damarlardaki intravasküler hacmin eşit olmayan paylaşımı sonucu görülür. Plasentadan geçen kan akımının farklılıkları fetal boyut ve amniotik sıvı hacminde diskordansa yolaçar. Bu sendrom monokoryonik gebeliklerde %10-15 oranında görülür ve fetuslardan biri veya her ikisinin ölümüne neden olur (50).

Umbilikal arter ve DV Doppler ölçümü TTTS'daki plasental ve kardiyovasküler bulguların çeşitliliğini açıklamıştır ve bu hastalığın Quintero Evrelemesine dahil edilmiştir. Bu evreleme; hacim durumunu gösteren mesane dolumu, plasental kan akım direncini gösteren umbilikal arter Doppler, kardiyak ileri fonksiyonu gösteren DV ve/veya umbilikal venöz Doppler bulguları esas alınarak oluşturulmuştur (51).

2.5.3 Non-immun Hidrops

Non-immün hidropslu fetuslarda anormal ventriküler fonksiyon görülebilir bu da ekokardiyografideki anormal kısalma fraksiyonu ile tespit edilir (52). Kardiyak fonksiyondaki bu bozulma anormal venöz akım hızı dalgaformları ile de gösterilebilir. Santral venöz basınçta belirgin artışla prekordial venlerdeki anormal akım umbilikal venöz pulsasyonların oluşmasına neden olur. Hidropik fetuslarda umbilikal

venöz pulsasyonların oluşması hastaların %70'inden fazlasında fetal ölümü gösteren bir bulgudur (53). Bu yüzden non-immün fetal hidropsun diagnostik yaklaşımında venöz Doppler'den yararlanılmalıdır.

2.5.4 Fetal Aritmi

Fetal kalp hızı ve ritim anormallikleri taşiaritmi ve bradiaritmi diye gruplandırılmaktadır. Venöz Doppler supraventriküler taşikardi yönetiminde faydalı bir tekniktir. Bu tip aritmide, kalp hızı 210/dk üzerine çıkınca normal trifazik venöz dalgaformu kaybolur yerine atrial kontraksiyonlarla tersine akım olan monofazik ileri akım görülmeye başlar. Bu kritik kalp hızının üstünde, santral venöz basınçta %75 artış görülür bu da fetal hidropsun hızlıca ilerlemesine yol açar (54,55). Uzamış supraventriküler taşikardi ventriküler fonksiyonda bozulma ile seyreden reversibl kardiyomyopatiye sebep olur (56,57). Kardiyak dilatasyonda kişiler arasındaki farklılık, AV kapak yetmezliğinin oluşması ve zamanlaması ve hidropsun gerilemesi ventriküler bozulmanın şiddetine bağlıdır (58). Bu yüzden venöz Doppler bu tip aritmisi olan fetuslarda tedavi ve monitorizasyonda önemli bir tekniktir (59,60).

2.5.5 1. Trimester Taraması

Son 10 yılda, 1. trimester ense kalınlığı (EK) ölçümü, Down sendromunun en spesifik ve sensitif sonografik bulgusu olarak ortaya çıkmıştır (61). DV'da atrial sistolik akım hızlarının yokluğu veya tersine akım olması önemli bir sekonder USG belirteçidir. Anormal EK değeri olan fetuslarda, DV Doppleri Down sendromu tahmininde sensitiviteyi artırırken yanlış pozitiflik oranını azaltmaktadır (62). DV ters akım varlığı, normal EK değerine sahip fetusların %1-5 'inde

görülmektedir. Bu hastaların %80'i normal sonuçlara sahip olsa da, fetal kardiyovasküler anomali hızı, büyüme geriliği ve perinatal mortalite ciddi anlamda artmaktadır (63,64)

2.6 MATERNAL OBEZİTE VE GEBELİK

Obezite, VKİ $\geq 30 \text{kg/m}^2$ olarak tanımlanmaktadır. Maternal gebelik öncesi kilo, VKİ, gestasyonel kilo alım paterni, total gestasyonel kilo alımı; fetusun kilo alımı, fetusun boy/kilo oranı ve yağ dağılımında önemli belirleyici faktörlerdir. Fetusun doğum kilosu ve yağ dağılımı neonatal morbidite ve mortalitede major belirleyici faktörlerdir ve erişkin yaştaki kilo alımıyla beraber uzun dönem sağlığı da etkilemektedir (65-69). Örneğin düşük/fazla doğum kilosu çocuğun gelecekteki DM, HT, KVH riskini etkileyebilmektedir. Aşırı gestasyonel kilo alımı annede postpartum kilo retansiyonu ve obezite riskini arttırmaktadır. Gebelik sırasında obeziteye bağlı bu maternal ve perinatal riskler obezitenin derecesi ile paralel seyretmektedir (70-72).

2.6.1 Patofizyoloji

Yağ dokusu aktif bir endokrin organdır. Obez kadınlarda leptin artmakta ve adiponektin azalmaktadır bu da insülin direncine yol açmaktadır. Androjen seviyelerinde de artış görülebilmektedir. Obezitenin direkt olarak gebelikte olumsuz sonuçlara yol açan bir etken mi olduğu yoksa obezite ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin her iki antitenin ortak özelliklerine mi bağlı olduğu netlik kazanmamıştır. Olumsuz sonuçların obez kadınlardaki artmış diyabet prevalansına bağlı olduğu düşünülmüştür fakat glukoz intoleransı olmayan obez kadınlar da olumsuz

sonuçlara yönelik artmış risk altındadır bu yüzden diğer yolların da rol oynadığı düşünülmektedir (73).

Bazı olumsuz sonuçların patogeneğinde, metabolik, vasküler ve inflamatuvar yollarında yağ dokusuna bağlı disregülasyonun rol oynadığı düşünülmektedir ki bu da birçok organ sistemini etkileyebilir (74). Örneğin insülin rezistansı ve inflamatuvar yollarındaki anormallikler preeklampsi gelişiminden sorumlu tutulmuştur (75,76). Gebeliğe bağlı bazı komplikasyonların riski obezitenin derecesiyle paralel seyretmektedir bu da bu hipotezi desteklemektedir (77). Ayrıca fetusun glukoz, lipid ve inflamatuvar sitokinlere artmış maruziyeti sonucu olan epigenetik değişiklikler metabolik programda geçici veya kalıcı değişikliklere yolaçmaktadır ve bu da ilerdeki yaşamda bazı sağlık sorunlarına yolaçabilmektedir (78). Fakat maternal aşırı beslenmenin olası metabolik etkileri, maternal metabolik ortam ve büyüyen fetus ve yaşam şekli ve çevresel faktörler gibi postnatal faktörlerin de potansiyel etkilerinin kompleks ilişkisi nedeniyle değerlendirmesi zordur (79).

2.6.2 Maternal Obezite ve Leptin

Maternal obezite birçok gebelik komplikasyonu ile ilişkilidir bunlar arasında gestasyonel diyabet, preeklampsi, makrozomi, fetal büyüme geriliği, intrauterin fetal ölüm ve ölüdoğum yer almaktadır (80,81). Ayrıca maternal obezite ile fetusun ilerdeki yaşamında obezite riski arasında ilişki olduğunu savunan kanıtlar da mevcuttur (82). Gebelikte bu sonuçların metabolik durumun değişikliğe uğraması ve uteroplasental gelişimdeki eksiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir fakat maternal obezitenin fetus üzerindeki postpartum sonuçları anormal intrauterin ortama bağlıdır

(83). Hem yağ dokusu hem de plasental doku leptin eksprese eden ve salgılayan endokrin organlardır. Obezlerde ve gebelerde, leptin ekspresyonunu bozan aşırı miktarda yağ dokusu vardır (84,85). Maternal obezite ayrıca yağ doku ve plasental dokudaki leptin ekspresyonunu daha fazla bozmakta ve plasental disfonksiyon ile beraber maternal ve fetal metabolik düzenlemede bozukluğa yol açmaktadır.

Leptin en çok çalışılan adipokindir ve beyaz yağ dokusu ile beraber plasenta tarafından üretilip salgılanır (86). Leptinin santral sinir sistemindeki en önemli endokrin görevi tüm vücudun enerji homeostazını sağlamaktır. Obezite dolaşımdaki serbest leptin konsantrasyonunun artışıyla ilgilidir (84). Bu artış VKİ ve yağ kütleindeki artışla paraleldir (85).

2.6.3 Leptin ve Gebelik

Maternal serum leptin seviyeleri 1.ve 2.trimesterde artmakta ve geç 2.trimester ve erken 3.trimesterde tepe değerine ulaşmaktadır (85,87). Gebeliğin devamında bu yüksek seviyeler korunmakta ve postpartum dönemde düşmeye başlamaktadır. Leptin periferal dokuda parakrin/otokrin etkili faktör olarak görev yapmaktadır ve insülin sensitivitesi, doku metabolizması, strese karşı cevap ve üreme fonksiyonlarını modifiye edebilmektedir (88). Leptinin üreme sistemi üzerindeki etkileri arasında plasental besin transportu, plasental anjiogenez, trofoblast mitogenezi ve immünomodülasyon gibi fetal ve yeterli plasental fonksiyon için gerekli olaylar yer almaktadır (89-92).

2.6.4 Üreme Çağındaki Kadınlarda Obezite Prevelansı

Üreme çağındaki kadınlarda ve gebelerde obezitenin prevalansı kullanılan tanımlama, yıl, çalışılan popülasyonun karakteristik özelliklerine göre değişmektedir fakat genel popülasyondaki obezite artışına paralel olarak artmıştır (93-100). 2009-2010 NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasına göre, üreme çağındaki (20-39 yaş) kadınların %31.9 'u obezdir.

2.7 OBEZİTE VE PRENATAL SONUÇLARI:

2.7.1.Düşük

12 gözlemsel çalışmayı inceleyen 2008 yılında yapılmış bir metaanalize göre, $VKİ \geq 30$ kg/m² olan kadınlar normal aralıkta VKİ olan kadınlara göre artmış düşük riskine sahiptir. (OR 1.89, 95% CI 1.14-3.13)(101).Aşırı kilolu ve obez kadınlarda görülen bu artmış düşük riski embriyonik anöploididen bağımsızdır (102,103). Bu durum, daha yüksek oranda erken gebelik kaybı ile ilişkili olan PKOS veya izole insülin rezistansına bağlı olabilir. Endometrial cevabı azaltan uygun olmayan hormonal çevre olası rol oynayan faktörlerden biridir (104). PKOS'lu kadınlarda spontan düşük hızı genel obstetrik popülasyona göre bazalden %20-40 daha fazladır (105). Kilo vermenin düşük oranları üzerine etkisini inceleyen randomize bir çalışma yapılmamıştır fakat gözlemsel çalışmalarda tekrarlayan düşüklerde kilo vermenin olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir (106,107)

2.7.2 Gestasyonel ve Tip 2 DM

Çalışmalarda obez kadınlarda, popülasyonun geri kalan obstetrik kısmına göre GDM prevalansı daha yüksek bulunmuştur (6-12 % versus %2-4)(95,97). Bu riskin büyüklüğü maternal kilo artışıyla paralel bulunmuştur (70,108,109). VKİ'deki her 1 kg/m² artışıyla GDM prevalansı %0.92 artmaktadır (67). GDM'ye bağlı görülen glukoz intoleransı postpartum dönemde genellikle gerilemektedir fakat GDM hikâyesi olan obez bir kadın obez olmayan bir kadına göre 2 kat daha fazla artmış tip 2 DM riskine sahiptir (110).

Genel popülasyondaki obezite ile güçlü birlikteliğine bağlı olarak, Tip 2 DM obez gebelerde en yaygın 2 tıbbi komplikasyondan biridir (111,112). Gestasyonel ve Tip 2 DM'teki artmış risk obez hastalardaki artmış insülin rezistansına bağlıdır (113). ACOG (Amerikan obstetri ve jinekoloji derneği) ve ADA (Amerikan diyabet derneği) eğer annede tanı konulmamış Tip 2 DM riskinden yüksek oranda şüpheleniliyorsa (ör. ciddi obezite, GDM hikayesi veya LGA(gestasyonel yaşa göre iri bebek) bebek hikayesi, glikozüri, PKOS, ailede diyabet hikayesi.), 1.trimesterde diyabet taramasını önermektedir (115,116).

Kilo vermek ve sağlıklı yaşam şekli değişiklikleri Tip 2 DM önlemede yardımcı olabilir ve GDM riskini azaltmada etkindir (116,117). Diğer yanda, gebelikler arasında ve 18 yaş ile ilk gebelik arasında kilo alımı GDM riskini arttırmaktadır (118-122) Erken dönemde ve gebeliğin ortasına doğru aşırı kilo alımı bozulmuş glukoz toleransı veya GDM ile ilişkili bulunmuştur.

2.7.3 Gebeliğe Bağlı Yüksek Tansiyon

Obezite ve gebeliğe bağlı yüksek tansiyon arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Özellikle maternal kilo ve VKİ preeklampsi ve diğer hipertansif hastalıklar için bağımsız risk faktörleridir (112,123-129). Yaklaşık 1,4 milyon kadını içeren 13 kohort çalışmanın sistematik derlemesine göre gebelik öncesi VKİ'deki her 5-7 kg/m² artış preeklampsi riskini 2 katına çıkartmaktadır (125). Bu ilişki kronik HT, DM veya çoğul gebelik olan kadınların dahil edilmediği çalışmalardan elde edilmiştir. Bariatrik cerrahi geçiren kadınların dahil edildiği kohort çalışmalarda kilo vermenin preeklampsi riskini ciddi oranda azalttığı bulunmuştur (117). Obezitenin artmış preeklampsi riskinde nasıl bir rol oynadığı netlik kazanmamıştır. Mevcut hipoteze göre, obeziteye bağlı kardiyovasküler risk artışına sebep olan patofizyolojik değişiklikler (örn; insülin direnci, hiperlipidemi, subklinik enflamasyon) obez gebelerde artmış preeklampsi insidansından sorumludur (130,131).

2.7.4 Endikasyonlu ve Spontan Preterm Doğum

Obeziteye bağlı HT, preeklampsi ve DM gibi maternal hastalıklar nedeniyle obez hastalarda medikal olarak endikasyon verilmiş preterm doğum riski artmaktadır. 2010 yılına ait bir sistematik derlemede, normal VKİ sahip kadınlara göre aşırı kilolu ve obez kadınlar endikasyonlu preterm doğum açısından artmış riske sahiptir ve bu risk kilo artışıyla beraber artmaktadır (132). Benzer bir şekilde, 2009 yılına ait bir sistematik derlemede gebelik öncesi VKİ ile preterm doğum riski arasındaki ilişki incelenmiş ve ırk, yaş, parite, sigara açısından gruplar karşılaştırılınca obezite ile

preterm doğum arasında bir ilişki bulunamamıştır (tahmini rölâtif risk 0.87, 95% CI 0.74-1.04; 3 kohort çalışma ve 18,063 kadın) (133).

2013 yılında, İsviçre’de yapılmış 1.5 milyon üzerindeki tekil gebelikleri inceleyen toplum tabanlı bir kohort çalışmaya göre, aşırı kilolu ve obez kadınlar tüm gebelik haftalarında medikal olarak endikasyonlu preterm doğum açısından artmış risk altındadır fakat aynı zamanda obezitenin derecesi ile spontan aşırı preterm doğum (22-27 hafta) riski arasında doz cevap bağımlı bir ilişki olduğu fakat aynı ilişkinin çok preterm (28-31 hf) veya orta derecede preterm (32-36 hf) doğumlar ile obezite arasında saptanmadığı belirtilmiştir (134). Yazarların hipotezine göre obeziteye bağlı enflamatuvar cevapta artış ve diğer faktörler (ör subklinik genital yol enfeksiyonu vb.) spontan aşırı preterm doğum riskini arttırmaktadır.

2.7.5 Postterm Gebelik

Obezite ile postterm gebelik arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmaların sayısı artmaktadır (95,100,109,135-139). Obezitenin uzamış gebelik üzerinde nasıl bir artmış riske sahip olduğu tanımlanamamıştır. Bir hipoteze göre son adet tarihine göre hesaplanan gebelik haftası gerçek gebelik haftasından daha büyük çıkmaktadır çünkü obez kadınlar genellikle oligoovulatuvar olma eğilimindedir. Diğer hipoteze göre obeziteye bağlı oluşan hormonal değişiklikler doğumu başlatan hormonal değişiklikler ile çakışmaktadır.

2.7.6 oğul Gebelik

Obez gebelerde dizigotik gebelik insidansı artmıştır (140,141). Collaborative Perinatal Project sonuçlarına göre 51783 gebeliğin (561 ikiz) analizinde, dizigotik ikiz insidansı VKİ >30kg/m² ve <25kg/m² olan kadınlarda sırasıyla 1.1 ve 0.5 % olarak bulunmuştur (141). Bu veriler Amerika'daki 12 hastaneden 1959 ile 1966 yılları arasında (ovulasyon indüksiyonu için ilaç kullanımı yaygınlaşmadan önce) toplanmıştır. Maternal kilo ile dizigotik ikizler arasındaki ilişki artmış FSH (folikül stimüle edici hormon) seviyesine bağlanmıştır. Aslında obezite ile artmış FSH arasında direkt bir ilişki gösterilmemiştir, daha önce 2 kez ikiz gebelik yaşayan kadınlarda ortalama FSH seviyesi en yüksek, 1 kez ikiz gebelik yaşayanlarda orta derecede yüksek, tekiz gebelik yaşayanlarda en düşük bulunmuştur (142).

2.7.7 İdrar Yolu Enfeksiyonu

Yapılmış 3 çalışmaya dayanan analizlere göre gebelik öncesi aşırı kiloya sahip kadınlarda idrar yolu enfeksiyonu riski %42 artmıştır (93,96,98). Bu bulgular sonrasında diğer çalışmalarla konfirme edilmiştir; artış oranı 1.2 'den 1.9'a değişmektedir (100,109). Bu artmış riskin aksine, bu popülasyonda asemptomatik bakteriüri için daha sık tarama önerilmemektedir çünkü bu şekilde bir taramanın yararını kanıtlayan bir veri mevcut değildir.

2.7.8 Obstrüktif Uyku

Obstrüktif uyku apnesi gebelikte ortaya çıkabilir veya kötüleşebilir ve preeklampsi ve GDM riskini arttırabilir.

Sezaryen sonrası opiyat kullanımı bu hastalarda postop solunum depresyonu açısından riskli olabilmektedir.

2.8 İNTRAPARTUM SONUÇLAR

2.8.1 Zor Doğum

Doğum eylemi sürecinde maternal kilonun etkisi büyüktür. Obez kadınlar normal kilodaki kadınlara göre doğumun 1. evresini daha uzun sürede tamamlamaktadırlar (143-149). Spontan normal doğum yapan 612 nullipar kadını inceleyen kohort bir çalışmada doğumun 4 cm'den 10cm'ye kadar olan kısmı aşırı kilolu ve obez kadınlarda normal kilodaki kadınlara göre anlamlı oranda daha uzun bulunmuştur (7.5,7.9 ve 6.2 saat sırasıyla) (143).

2.8.2 İndüksiyon

Doğum indüksiyonu obez kadınlarda zayıflara göre daha yaygındır (150-152). (bu riskin aralığı 1.6 ile 2.2 kat arasında değişmektedir). İndüksiyon başarısızlığı obez kadınlarda daha sıktır (152). Maternal obezitenin artmış indüksiyon riskindeki mekanizması net anlaşılmamıştır.

2.8.3 Sezaryen Sonrası Normal Doğum

Gözlemsel çalışmalar obez gebelerde sezaryen sonrası normal doğum olasılığının daha az olduğunu göstermiştir (153-156). Bu çalışmaların en büyüğü 6414 obez ve 1638 ciddi obez hastayı içeren çok merkezli prospektif bir çalışmadır (156). Sezaryen sonrası başarısız normal doğum oranı normal kilodaki kadınlarda %15, obez

kadınlarda %30 ve ciddi obez kadınlarda %39'dur. Uterin dehisens/rüptür oranı her 3 grup için sırasıyla % 0.9, 1.4 ve 2.1 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır.

2.8.4 Sezaryen ile Doğum

2009 yılına ait bir metaanalize göre gebelik öncesi obezite elektif ve acil sezaryen ile doğum için bağımsız bir risk faktörüdür (157). Artmış risk; obeziteye bağlı antenatal komplikasyonlar, annenin boy kısalığı, yüksek doğum ağırlığı ve doğum sırasındaki anne yaşından bağımsız olduğu ve (100-103) gebelikten önce ve gebelik sırasında aşırı kilo alımının sezaryen ile doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (99,158-162). Zayıf kadınlara oranla obez kadınlar başarısız epidural girişim, zor entübasyon, hipotansiyon ve fetal kalp atımında deselerasyon açısından artmış riske sahiptir (163-166).

2.8.5 Omuz Distosisi

Makrozomi obez kadınların çocuklarında daha sık görülmektedir ve makrozomi omuz distosisi için bir risk faktörüdür. Çoğu çalışmada, makrozomiye bağlı intrapartum komplikasyonlar (örn. omuz distosisi, malprezentasyon, postpartum kanama ve 4.derece laserasyon) obez gebelerde daha sık görülmektedir (94,109,167-169).

2.9 POSTPARTUM SONUÇLAR

Ortalamada, obez kadınlar postpartum dönemde obez olmayanlara göre daha uzun süre hastanede kalmaktadır (163-164).

Uzamış hastanede kalım süresi postpartum komplikasyonlara bağlıdır ve maliyeti arttırmaktadır (164,170).

2.9.1 Enfeksiyon

Obez gebeler, doğum şeklinden bağımsız olarak postpartum enfeksiyon (yara yeri, epizyotomi, endometrit) açısından yüksek risk altındadırlar (109,112,163,167,169,171). Subkutan yağ dokunun zayıf vaskülaritesi ve seroma, hematom oluşumu yara yeri enfeksiyonu riskinin artışından sorumludur.

2.9.2 Postpartum Kanama

Postpartum kanama ile maternal obezite arasındaki ilişki çelişkilidir. Birçok çalışmada bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen (94,97,169) geniş, toplum tabanlı kohort bir çalışmada VKİ 30 ve üzeri olan gebelerde postpartum dönemde major kanamada %44 oranında risk artışı bulunmuştur (OR 1.44, 95% CI 1.30-1.60) (109). Savunulan hipoteze göre postpartum kanama görülme sıklığındaki artış makrozomi sıklığındaki artışa veya standart dozdaki uterotonik ajanların obez kadınlardaki dağılım hacmindeki genişliğe bağlı olarak biyoyararlanımının azalmış olmasına bağlıdır. Fakat bu hipotezi savunan objektif veri yayınlanmamıştır.

2.9.3 Emzirme

Emzirme hem anne hem de fetus için çok yararlıdır. Anne için, emzirmek obeziteye bağlı ek hastalıkların bazılarının riskini azaltabilir (örn; tip 2 DM ve meme ve over kanseri) (172). Birçok kohort çalışmada gebelik öncesi obezite ve aşırı gestasyonel kilo alımının laktasyona başlama zorluğu ve laktasyon süresinde kısaltmaya yol açtığı

saptanmıştır (173-177). Fakat Avrupa tabanlı 2 geniş kohort çalışmada benzer bir ilişkiye rastlanamamıştır (178,179). Maternal obezite ile kötü laktasyonel performans arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar net değildir fakat hipotalamo-hipofizer-gonadal aksta ve yağ metabolizmasındaki değişiklikler suçlanmıştır (175). Özellikle, aşırı kilolu/obez kadınlar postpartum 1. haftada emzirmeye karşı düşük seviyede prolaktin cevabı vermektedir bu da erken dönemde süten kesilmeye neden olabilmektedir (180).

2.9.4 Venöz Tromboembolizm

Venöz tromboembolizm (VTE) maternal mortalitenin major sebeplerinden biridir ve özellikle sezaryen ile doğum sonrası görülür. VTE gebelikte ve obezlerde artmıştır (181-183). Fakat VTE riskinin obezitenin şiddeti ile artıp artmadığı kesin değildir ve maternal obezitenin tek başına tromboprolaksi için bir gereklilik olup olmadığı da kesin değildir.

2.10 PERİNATAL SONUÇLAR:

2.10.1 Konjenital Anomaliler

Maternal obezite bazı konjenital anomalilerin sıklığında mutlak bir artışa yol açmaktadır ve maternal kilo artışıyla beraber risk de artmaktadır. Obez anne bebeklerinde, normal kilolu anne bebeklerine göre nöral tüp defekti, spina bifida, kardiyovasküler anomaliler, septal anomaliler, yarı damak-dudak, anorektal atrezi, hidrosefali, ekstremitte anomalileri riski artmıştır (184-186). Bu bağlantıyı açıklayan mekanizma bilinmemektedir fakat fetal gelişim için gerekli olan nutrisyonel ortamın

değişikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (örn hiperinsülinemi). Bu ilişkiler bazı metaanalizlerle desteklenmiştir.

2.10.2 Perinatal Mortalite

2007 yılında yayınlanan 9 vaka kontrol çalışmasını kapsayan bir metaanalizde maternal obezite ile ölüdoğum riski arasındaki ilişki incelenmiş ve aşırı kilolu ve obez gebelerde normal kilodaki gebelere göre daha fazla oranda ölü doğum görülmüştür (187). Bu ilişkiyi açıklamak için birçok hipotez öne sürülmüştür. Obez kadınlarda diyabet ve hipertansiyon obez olmayanlara göre daha sık görülmektedir fakat bu faktörler açısından uyarılma yapıldıktan sonra ölüdoğum açısından artmış risk görülmektedir. Diğer potansiyel etkenler obeziteye bağlı metabolik değişiklikler (hiperlipidemi, prostasiklin salınımında azalma), fetal hareketlerin takibinde zorlanma, noktürnal apne ve geçici oksijen desaturasyonudur. Ayrıca maternal yaş, sigara ve konjenital anomalili infantlar gibi eşlik eden diğer faktörler de çalışmanın sonuçlarını etkilemektedir.

Maternal obezitenin özellikle gebelik komplikasyonları veya preterm doğuma yol açacak hastalıklara bağlı olarak neonatal ölüm ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (188). Aşırı kilolu ve obez kadınlara gebelik öncesi kilo vermeleri önerilmektedir. Bu popülasyonda gebelik öncesi kilo kaybı veya antepartum monitorizasyonun perinatal mortaliteyi azalttığına dair bir veriye sahip değiliz. Bariatrik cerrahi sonrası perinatal mortalitede azalma izlenmemiştir fakat bu durum örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve perinatal ölüm riskinin az olmasına bağlı olabilir.

2.10.3 Doğum Kilosu ve Sonraki Kilo

Gebelik öncesi obezite ve maternal kilo alımı infant doğum ağırlığını belirlemede önemlidir. Birçok çalışmada gebelik öncesi maternal kilo ile doğum kilosu arasında linear bir ilişki olduğu gösterilmiştir (93,136,189). Bu nedenle, obez gebelerde iri bebek doğurma riski daha fazladır (94,95,97,98,100,167,169). Bu ilişki obez kadınlardaki artmış GDM prevalansından bağımsızdır (73,128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine başvuran, 11-14 hafta arası 256 gebe çalışmaya dahil edildi. Kronik hipertansif, Tip-1 DM, tiroid, karaciğer veya böbrek patolojileri gibi primer ek hastalığı olan gebeler ve tarama testleri sonucunda fetal anöploidi saptanan gebeler çalışmadan çıkarıldı ve sonuç analizinde 206 gebe yer aldı. Gebeler, VKİ ≥ 25 (n=123) ve VKİ < 25 (n=83) olarak iki gruba ayrıldı.

Gebelik haftası USG ile baş-popo mesafesi(BPM) ölçümlerine göre belirlendi. VKİ kilonun boyun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı ve çalışmaya alınan gebelerde sırtüstü pozisyonda, ortalama 15 dk. içinde transabdominal yolla yapılan ultrasonografi ile DV kan akımında a dalgası kaybı veya ters a dalgası olup olmadığına bakıldı. Hastalarla ilgili kaydedilen değişkenler aşağıda verilmiştir.

Değişkenler:

Maternal yaş (yıl)

Maternal VKİ (kilo/boy²)

Obstetrik özgeçmiş

Kombine test sonucu

Üçlü test sonucu

Sigara kullanımı

OGTT sonucu

2.düzye usg

Fetal sonuçlar

4. BULGULAR

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 15 kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için median kullanılarak verildi. Yaş, gravida, doğum ağırlığı normal dağılım göstermediği belirlendiğinden gruplar arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kombine, üçlü test, 2.düzey USG, OGTT, ek hastalık ve sigara kullanımı durumu, DV anormalliği, IUGG, fetal anomali, düşük varlığı çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında bu sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı yerine göre Ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı. p-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri ve antenatal verileri

		n=206
Yaş (yıl, mean±sd, Median)		27.1±4.8
		27
Gravida (mean ±sd, Median)		1.98±0.8
		2
Kombine Test (n,%)	Var	199 (96.6)
	Yok	7 (3.4)
Üçlü Test (n,%)	Var	193 (93.7)
	Yok	13 (6.3)
Dörtlü Test (n,%)	Var	6 (2.9)
	Yok	200 (97.1)
2.Düzey USG (n,%)	Var	191 (92.7)
	Yok	15 (7.3)
Sigara (n,%)	Var	3 (1.5)
	Yok	203 (98.5)
OGTT(n,%)	Var	205 (99.5)
	Yok	1 (0.5)

USG, ultrasonografi; **OGTT**,oral glukoz tolerans test

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özelliklerine bakıldığında, yaş ortalamaları 27.1(\pm 4.8) olarak bulunmuştur. Hastaların %96'sı ilk trimester tarama testi olan kombine testi yaptırmış, %93.3 oranında hasta üçlü testi yaptırmış. Hastaların %9.7'si 2.Düzye USG yaptırmış. Sigara kullanımı hastalar arasında %1.5 oranında görülmektedir.

Tablo 4.2 Antenatal takiplerdeki risk dağılımı

	Yüksek Risk (n,%)	Düşük Risk (n,%)
Kombine Test	5(2.4)	194 (94.2)
Üçlü Test	5(2.4)	187 (90.8)
Dörtlü Test	0(0)	6 (2.9)
2.Düzye USG	0(0)	191 (92.7)

USG, ultrasonografi

Hastaların %4.8'inde kombine test ve üçlü testte yüksek risk saptanmıştır. Bu hastaların 2'si amniosentez yaptırmış ve test sonucunda kromozomal anöploidi saptanmamıştır. Amniosentez yapılan 2 hastanın birinde doğum sonrası bebekte VSD saptanmış diğer bebekte herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Üçlü testte yüksek risk saptanan 5 hastanın birinde (fetusta DV akım paterninde bozulma mevcut) ve kombine testte yüksek risk saptanan 5 hastanın birinde (DV akım paterni doğal) gebelik 20 hafta altında düşükle sonuçlanmıştır. 2.Düzye USG ve dörtlü test yapılan hastalarda yüksek risk veya anomali saptanmamıştır.

Tablo 4.3: Grupların karşılaştırmalı demografik özellikleri

	VKİ <24.9 (n=83)	VKİ≥25 (n=123)	p değeri
Yaş (yıl,median, mean ±sd)	27 26.7(±4.9)	27 27.4(±4.7)	0.35*
Gravida (median, mean±sd)	2 1.9(±0.8)	2 2.02(±0.8)	0.22*
Kombine Test (n,%) Düşük risk Yüksek risk	81(97.5) 0	113(91.8) 5(4.0)	0.8 ^Y
Üçlü test (n,%) Düşük risk Yüksek risk	76(91.5) 3(3.6)	111(90.2) 2(1.6)	0.4 ^Y
2.Düzey USG (n,%) Normal Anormal	76(91.5) 0	115(93.4) 0	0.6 ^ψ
OGTT (n,%) Yüksek Düşük	5(6) 77(92.7)	14(11.3) 109(88.6)	0.22 ^Y
Sigara (n,%) Var Yok	0 83(100)	3(2.4) 120(97.5)	0.27 ^Y

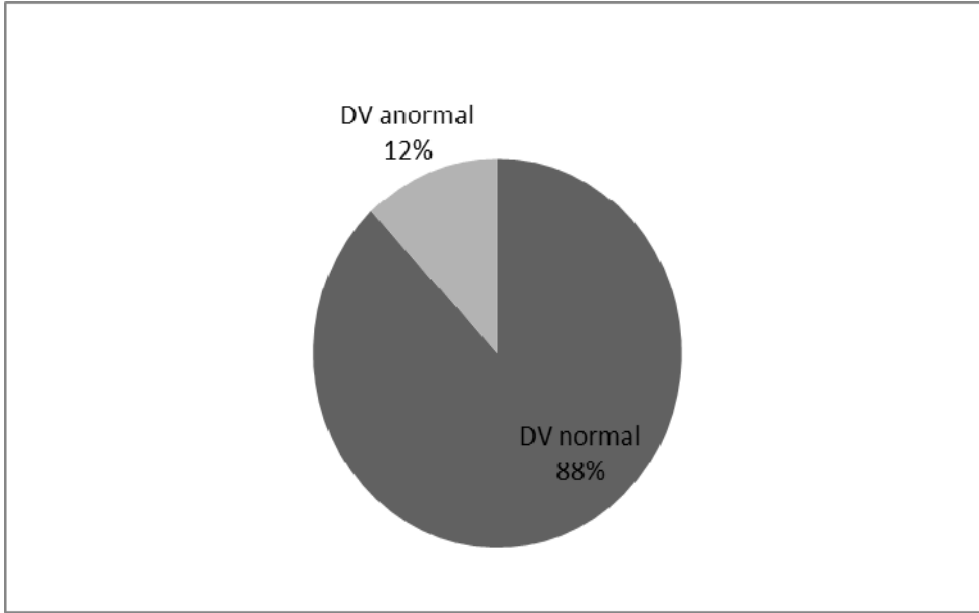
VKİ, vücut kitle indeksi; **USG**, ultrasonografi; **OGTT**, oral glukoz tolerans testi

*Mann Whitney U test; ^YFisher exact test; ^ψPearson Chi Square;

p<0.05, istatistiksel anlamlılık düzeyi

Çalışmaya dahil edilen 206 gebenin, 83'ünün VKİ 25 altında olup, 123'ünün VKİ 25 ve üzeri saptanmıştır ve bu hastalar bu şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Her 2 grubun ortalama gravida sayısı ikidir. VKİ 25 altı olan gebelerde kombine testte yüksek risk saptanmamıştır. İstatiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0.8$). VKİ ≥ 25 olan 123 gebenin 118'i kombine test yaptırmış olup bunların %4'ünde yüksek risk saptanmıştır. VKİ 25 altında olan 83 gebenin 79'u üçlü test yaptırmış ve %3.6 oranında yüksek risk saptanmıştır. VKİ ≥ 25 olan 123 gebenin 113'ü üçlü test yaptırmış ve %1.6 oranında yüksek risk saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (0.4). VKİ 25 altında olan 83 gebenin 76'sı VKİ ≥ 25 olan 123 gebenin 115'i 2.Düzyer USG yaptırmış ve hiçbirinde patoloji izlenmemiştir. VKİ 25 altında olan 83 gebenin 82'si OGTT yaptırmış ve %6'sında OGTT sonucunda bozulmuş glukoz toleransı saptanmış olup hastalara diyet modifikasyonu önerilmiştir. VKİ ≥ 25 olan 123 gebenin hepsine OGTT uygulanmış olup bozulmuş glukoz toleransı %11.3 oranında görülmüştür bu hastalara da diyet modifikasyonu önerilmiştir. İki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.22$).

Şekil 4.1.Duktus anormalliğinin yüzdesi



Çalışmaya alınan gebelerin %12'sinde DV'da a dalgası kaybı ve/veya ters a dalgası izlenmiştir. Geri kalan gebelerde ise a dalgası patolojisi izlenmemiştir.

Tablo 4.4: Gruplar arası duktus venozus patolojilerinin karşılaştırılması

	VKI <24.9 (n=83)	VKI ≥25(n=123)	p değeri
Duktus venosus Anormalliği			
(n,%)			
Var	4(4.8)	21(17)	0.008*
Yok	79(95.2)	102(83)	

*Pearson chi-square test;

$p < 0.05$, istatistiksel anlamlılık düzeyi

Çalışmaya alınan gebelerden VKİ 25 altında olanların %4.8'inde duktus venozus akım paterninde anormallik bulunurken, VKİ \geq 25 olan gebelerin %17'sinde duktus venozus akım paterninde bozulma izlenmiştir ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıdır (p=0,008).

Tablo 4.5:Duktus venozus ile fetal sonuçların karşılaştırılması

	DV normal (n=179)	DV anormal (n=24)	p değeri
Doğum haftası (mean \pm sd)	37.7(\pm 1.9)	37.1(\pm 2.1)	0.5 ^Y
IUGG varlığı (n,%)	6(4.2)	2 (8.2)	0.48*
Fetal anomali varlığı (n,%)	1(0.7)	1(4.1)	0.44*
Düşük (n,%)	2(1.4)	1(4.1)	0.63*

DV,duktus venozus; **IUGG**, intrauterin gelişme geriliği;

^Y Mann Whitney U test; *Fisher exact test

p<0.05,istatistiksel anlamlılık düzeyi

Hastalar Duktus venozus akım paternine göre kıyaslandığında, akım paterni normal olan ve olmayan hastalarda ortalama doğum haftası benzer bir şekilde 37 hafta olarak tespit edilmiştir. Duktus venozus akım paterni normal olan gebelerde

IUGG %4.2 olarak görülürken, duktus venozus akım paterninde bozukluk olanlarda IUGG oranı %8.2 olarak saptanmıştır , istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0.48). Fetal anomali varlığı açısından kıyaslandığında duktus venozus akım paterni normal olanlarda %0.7 oranında görülürken, duktus venozus akım paterninde bozukluk olanlarda %4.1 oranında fetal anomali görülmüştür her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Duktus venozus akım paterni normal olan grupta 2 düşük yapan hasta bulunurken, duktus venozus akım paterninde anormallik olan grupta 1 düşük yapan hasta bulunmaktadır , istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p=0.63).

5.TARTIŞMA

Stuart A. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada diyabetik anne fetuslarında diyabetik olmayan anne fetuslarına göre DV kan akım paterni açısından fark olup olmadığı araştırılmış ve ilk grupta DV kan akım paterninde bozulma ve kardiyak defektler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Bu durumun patogeneğinde diyabetik gebelerdeki hiperinsulinemi, hiperglisemi, insülin benzeri büyüme faktörleri ve artmış insülin rezistansının rol oynadığı düşünülmüştür (190). Benzer bir şekilde Girsen A. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre diyabetik anne fetuslarında, iyi bir glisemik kontrol ve normal plasental hemodinamik parametreler varlığında bile, diyabetik olmayan anne fetuslarına göre DV kan akım paterninde anlamlı oranda artmış bozulma izlenmiştir (191).

Zielinsky P. ve ark. 56 diyabetik anne fetusunu (bunların 20'sinde myokardiyak hipertrofi bulunmuştur) ve 53 diyabetik olmayan anne fetusunu inceledikleri bir çalışmada septal hipertrofisi olan fetusların olmayanlara göre ve diyabetik olmayan anneden doğan fetuslara göre daha yüksek oranda DV-PI değerine sahip olduğu bulunmuştur (192).

Turan S. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, pregestasyonel insülin bağımlı diyabeti olan 63 gebe ile kontrol grubunda pregestasyonel diyabeti olmayan 63 gebe 1.trimester fetal kardiyak USG ile maternal hiperglisemi açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunun VKİ ortalaması 32.6 iken kontrol grubunda VKİ ortalama değeri 25 olarak bulunmuş. Bu çalışmada kardiyak defektler görülme bile maternal hipergliseminin fetal kardiyak performansı etkileyebileceği belirtilmiştir (193). Benzer bir şekilde Rizzo G. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre anormal prekordiyal venöz

Doppler bulguları maternal hiperglisemi ile ilişkili bulunmuştur (194,195). 1.trimester maternal hipergliseminin embriyonik nöral krest hücrelerinin genetik ekspresyonunu değiştirip hücre migrasyonu ve farklılaşmasını etkileyebileceği ve buna bağlı olarak kardiyak anomalilere yolaçabileceği teorisi üzerinde durulmaktadır. Diğer bir teori ise erken embriyonik kardiyak kontraktıl proteinlerin hiperglisemiye farklı cevap vermesidir (196).

Maternal diyabet, neonatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (197). Diyabetik anne çocuklarında görülen konjenital kardiyak malformasyon insidansı normal popülasyona göre ciddi anlamda daha fazladır (198-200). Maternal kontrolsüz hipergliseminin fetal kalp üzerine etkisini araştıran çalışmalar bu etkiyi artan insulin rezistansının yanında hipergliseminin DV akım paterninde yarattığı değişiklikler üzerinden tartışmaktadır. Duktus venozustaki kan akımı kardiyak fonksiyonu göstermektedir. Gebelerde fetal duktus venozus kan akım paterninde anormallik yaratan durumların başında major kardiyak anomaliler ve Down sendromu gelmektedir, bunun yanında hiperglisemi de DV akım paterninde bozulmaya yolaçmaktadır.

Çalışmamızda $VKİ \geq 25$ olan gebelerle $VKİ < 25$ olan gebeler DV akım paterni açısından karşılaştırılmış, ilk grupta DV akım paterninde anlamlı oranda bozulma saptanmıştır. VKİ ile DV akım paterninde bozulma insidansının birlikte artması aralarında bir ilişki olabileceği lehine yorumlanabilir. Bu durumun açıklamasında literatürde de bahsedildiği gibi obezlerdeki artmış hiperglisemi yeralabilir. Gebelerde insulin rezistansı bakılmamış olması, glisemik kontrol açısından sadece OGTT'nin mevcut olması çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Gebelerde fetal duktus venozus kan akım paterninde anormallik yaratan durumların başında gelen

sebeplerden biri Down sendromudur. Literatürde DV akım paternindeki bozulmalar çeşitli karıştırıcı faktörler (ense kalınlığı gibi) sabit tutularak değerlendirilmiştir.

Oh C. ve ark yaptığı 2505 vaka-kontrol bir çalışmada ense kalınlığı ve DV Doppler ölçümleri sonucunda 47 (%1.9) hastada ense kalınlığı normal sınırlardayken DV akım paterninde bozulma saptanmış ve bu 47 hastanın 2'sinde izole IUGG (intrauterin gelişim geriliği), 3'ünde anöploidi ve 6'sında diğer anomaliler saptanmıştır. Kalan 36 gebede DV a dalgası 1.trimester sonrası normale dönmüştür (201). Bizim çalışmamızda DV kan akımında anormallik saptanan 19 gebenin sadece 1'inde kombine testte yüksek risk saptanmış olup 16 hafta iken düşükle sonuçlanmıştır, kalan 18 gebede olumsuz fetal sonuçlara rastlanmamıştır.

Matias A. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ense kalınlığı ölçümü normal sınırlarda olan bozulmuş DV kan akım paternine sahip 6 vaka incelenmiş (202) ve 6 vakanın 3'ünde karyotip anormalliği, geri kalan 3 vakanın birinde majör kardiyak defekt izlenmiş. Murta C. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada anormal DV akım paterninin kromozomal olarak anormal fetusların %93'ünü saptayabileceği belirtilmiş (203) ve çalışmalarında normal sınırlarda ense kalınlığı olan fakat DV akım paterninde bozulma olan 10 fetusun 4'ünde kromozomal anormallik saptanmıştır. Ve çalışmalarının sonucunda EK ölçümü normal olsa bile DV akım paterninde bozulma olan fetuslara karyotip analizi önerilmiştir. Toyama ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre ise DV'da bozulma olan EK ölçümü normal aralıktaki gebelerde fetal anöploidi saptanmamıştır (204).

Yolanda M.de Mooii ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada , ense kalınlığı normal olan 181 gebede ve ense kalınlığı normal olmayan 117 gebede DV kan akım

paternine bakılmış ve ikinci grupta DV pulsatilite indeksinde ilk gruba göre artış olduğu gözlenmiş fakat anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.1$). DV kan akım paterninde bozulma, kardiyak defektler ve ense kalınlığında artışın patofizyolojisinde kalp yetmezliğinin rolü olduğu düşünülmüş ; endotelyal gelişim ve farklılaşmada bozukluk, lenfatik anormallik, ense kalınlığı artmış fetuslardaki kardiyak defektler, jugular ven ve duktus venozus kan akımındaki bozulmalarla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (2).

Ö.Özlem ve ark yaptığı bir çalışmada 11-14 hafta arası 213 gebede maternal yaş, ense kalınlığı, DV doppler bulguları incelenmiş , 213 hastanın 12'sinde DV PI $>95p$ saptanmış bunların 2'sinde 3.trimesterde IUGG saptanmış (205).

DV'daki anormal kan akımı ile fetal anöploidi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. DV akım paterni ile beraber ense kalınlığı ölçümü Trizomi 21 saptanmasındaki sensitiviteyi arttırabileceği belirtilmiş (206-211). Kardiyak defekti veya fetal hipoksisi olan fetuslarda DV'daki a dalgasında bazı anormal paternler izlenmiştir(212). Murta C. ve ark kromozomal olarak öploid olmayan fetusların %93.1'inde atrial kontraksiyon sırasında a dalgası kaybı veya ters dönmesi saptamıştır (213). Fakat anormal DV kan akımı öploid fetusların %5,2'sinde ve Trizomi 21 olan fetusların %70.82'inde saptanmıştır (206) . Ense kalınlığı normal olsa bile, DV'da atrial kasılma sırasında ters akımın, IUGG, kardiyovasküler anomaliler ve renal anomaliler gibi olumsuz fetal sonuçlarla güçlü bir ilişkisi olduğu belirtilmiş (34).

Favre R. ve ark (214) normal kromozomu olan majör kardiyak anomalili fetusların %36'sında ense kalınlığında artış ve anormal DV kan akımı saptamıştır ve ense kalınlığında artış olan kromozomal olarak normal fetuslarda, DV kan akımının ölçümünün altta yatan bir kardiyak hastalığı öngörmede önemli bir yere sahip olduğu

düşünülmüştür. Fakat bu çalışmada kardiyak anomalisi olan 2 vakada DV kan akım paterninde herhangi bir patolojik değişiklik saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda 5 hastanın kombine testinde yüksek risk saptandı. Bu fetusların sadece birinde DV kan akımında bozulma mevcuttu ve 20 hafta altında düşükle sonuçlandı, diğer 4 hastada olumsuz fetal sonuçlara rastlanmadı. Üçlü testinde yüksek risk saptanan 5 hastanın DV kan akımları normal idi ve bir hastada postpartum dönemde kardiyak anomali saptandı. Çalışmamızda DV kan akım paterninde bozulma saptananlarda fetal anomali görülme sıklığı kontrol grubuna göre artmamıştır

Toyama J.M. ark.'nın yaptığı bu çalışmada 1217 tekiz gebelik 11-14 hafta arası incelenmiş DV ve EK ölçümleri yapılmış. DV akım paterni 84 vakada (7.7%) anormal saptanmış ve NT değeri 41 (48.8%) vakada 95p üzerinde bulunmuştur ($p<0.0001$)(215). Anormal DV akım paterni ile EK artışı arasındaki ilişki Zoppi M. ve ark tarafından da tanımlanmıştır (216). Anormal DV akım EK 95p üzerinde olan vakaların %39'unda tespit edilmiştir, buna rağmen normal EK olan vakaların sadece %1'inde DV akımı bozulmuştur. Fakat Borrell A. ve ark (217) ve Antolin E. ve ark (218) bu iki parametre arasında bir ilişki olmadığını çalışmalarında belirtmiştir.

Sonuç olarak, 1. trimester prenatal taraması normal olup tek anomal bulgusu duktus venozus akım paterninde bozulma olan fetüslerde maternal hipergliseminin ve VKİ'nin DV akım paterninde bozulmaya yolaçabileceği gösterilmiştir. Ayrıca kromozomal anomali riski açısından çalışmaların çoğunda bu hastalar için ileri tetkik ve takip gerekli görülmüştür.

6. SONUÇ

Maternal obezitenin gebelikte olumsuz fetal ve maternal sonuçlarla ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Literatürde maternal obezite ve duktus venozusun fetal anomali ve gebelik sonuçları üzerine etkisini birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda $VKI \geq 25$ olan gebelerde DV akım paterni anormalliğinin $VKI < 25$ olan gebelere göre daha sık görüldüğü ancak DV kan akım paterninde anormallik olanlarda kardiyak veya kromozomal anomali sıklığının artmadığı görülmüştür. Yaptığımız bu gözlemsel çalışmanın, obezite ve DV akım paterni ilişkisi konusunda merak uyandıracak ve bu ilişkiyi nedensel bağlantı zemininde araştırarak çalışmalara kaynaklık edeceği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Higgins L, Mills A, Greenwood S, Cowley E, Sibley C, Jones R. Maternal obesity and its effect on placental cell turnover, *Journal of Maternal-Fetal Medicine* May 2013, Vol. 26, No. 8 , Pages 783-788
2. Yolanda M, Margot M, Jos W.R.T, Regis R.L, Adriana C. G, John M.G, Bekker N. Altered jugular vein and ductus venosus flow velocities in fetuses with increased nuchal translucency and distended jugular lymphatic sacs *American Journal of Obstetrics and Gynecology* volume 202,issue 6,pages 566.e1-566.e8,June 2010
3. Prats P, Ferrer Q, Comas C, Rodriquez I. Is the addition of the ductus venosus useful when screening for aneuploidy and congenital heart disease in fetuses with normal nuchal translucency? *Fetal Diagn.Ther.*2012;32(1-2):138-43. doi: 10.1159/000335489.
4. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J* 1977; 2:1450.
5. Gill RW. Pulsed Doppler with B-mode imaging for quantitative blood flow measurement. *Ultrasound Med Biol* 1979; 5:223.
6. Eik-Nes SH, Brubakk AO et al. Measurement of human fetal blood flow. *Br Med J* 1980; 28:283.
7. Maulik D, Nanda NC, Saini VD. Fetal Doppler echocardiography: methods and characterization of normal and abnormal hemodynamics. *Am J Cardiol* 1984; 53:572.
8. Arbeille P, Tranquart F, Body G et al. Evolution de la circulation arterielle ombilicale et cerebrale du foetus au cours de la grossesse. *Progres en Neonatologie* 1986; 6:30. Mires G, Dempster J, Patel NB, Crawford JW. The effect of fetal heart rate on umbilical artery flow velocity waveforms. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:665.
9. Yarlagadda P, Willoughby L, Maulik D. Effect of fetal heart rate on umbilical arterial Doppler indices. *J Ultrasound Med* 1989; 8:215.
10. Abramowicz JS, Warsof SL, Arrington J, Levy DL. Doppler analysis of the umbilical artery. The importance of choosing the placental end of the cord. *J Ultrasound Med* 1989; 8:219.
11. Baschat AA. The fetal circulation and essential organs-a new twist to an old tale. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:349.
12. Huisman TW, Gittenberger-de Groot AC, Wladimiroff JW. Recognition of a fetal subdiaphragmatic venous vestibulum essential for fetal venous Doppler assessment. *Pediatr Res* 1992; 32:338.

13. Chacko AW, Reynolds SR. Embryonic development in the human of the sphincter of the ductus venosus. *Anat Rec* 1953; 115:151.
14. Kiserud T. The ductus venosus. *Semin Perinatol* 2001; 25:11.
15. Kiserud T, Ebbing C, Kessler J, Rasmussen S. Fetal cardiac output, distribution to the placenta and impact of placental compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:126.
16. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:147.
17. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW, Stijnen T. Flow velocity waveforms in the ductus venosus, umbilical vein and inferior vena cava in normal human fetuses at 12-15 weeks of gestation. *Ultrasound Med Biol* 1993; 19:441.
18. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:381.
19. Kanzaki T, Chiba Y. Evaluation of the preload condition of the fetus by inferior vena caval blood flow pattern. *Fetal Diagn Ther* 1990; 5:168.
20. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, et al. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:401.
21. Weiner Z, Goldberg Y, Shalev E. Internal jugular vein blood flow in normal and growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2000; 96:167.
22. Senat MV, Schwärzler P, Alcais A, Ville Y. Longitudinal changes in the ductus venosus, cerebral transverse sinus and cardiotocogram in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:19.
23. Barbera A, Galan HL, Ferrazzi E, et al. Relationship of umbilical vein blood flow to growth parameters in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:174.
24. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: a physiologic finding in early gestation. *American J Obstet Gynecol* 1992; 167:675.
25. Splunder IP, Huisman TW, Stijnen T, Wladimiroff JW. Presence of pulsations and reproducibility of waveform recording in the umbilical and left portal vein in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:49.
26. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004; 28:67.

27. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG* 2004; 111:1031.
28. Tchirikov M, Schröder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:452.
29. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, et al. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:834.
30. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, et al. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1347.
31. Haugen G, Hanson M, Kiserud T, et al. Fetal liver-sparing cardiovascular adaptations linked to mother's slimness and diet. *Circ Res* 2005; 96:12.
32. Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008; 32:274.
33. Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG et al. Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age baby: 2. Longitudinal analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:453.
34. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. Changes of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1992; 79:605.
35. Hecher K, Campbell S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:68.
36. Hecher K, Campbell S, Doyle P, et al. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995; 91:129.
37. Kilavuz O, Vetter K. Is the liver of the fetus the 4th preferential organ for arterial blood supply besides brain, heart, and adrenal glands? *J Perinat Med* 1999; 27:103.
38. Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:876.
39. Rizzo G, Capponi A, Pietropolli A, et al. Fetal cardiac and extracardiac flows preceding intrauterine death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:139.

40. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:750.
41. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:564.
42. Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:160.
43. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:513.
44. Divon MY, Girz BA, Lieblich R, Langer O. Clinical management of the fetus with markedly diminished umbilical artery end-diastolic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1523.
45. Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:240.
46. Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:111.
47. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109:253.
48. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, et al. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:41.
49. Turan S, Turan OM, Berg C, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:750.
50. Duncan KR, Denbow ML, Fisk NM. The aetiology and management of twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 1997; 17:1227.
51. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19:550.
52. Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, et al. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:33.

53. Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, et al. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:279.
54. Gest AL, Martin CG, Moïse AA, Hansen TN. Reversal of venous blood flow with atrial tachycardia and hydrops in fetal sheep. *Pediatr Res* 1990; 28:223.
55. Gembruch U, Krapp M, Baumann P. Changes of venous blood flow velocity waveforms in fetuses with supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:394.
56. Damiano RJ Jr, Tripp HF Jr, Asano T, et al. Left ventricular dysfunction and dilatation resulting from chronic supraventricular tachycardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:135.
57. Spinale FG, Crawford FA Jr, Hewett KW, Carabello BA. Ventricular failure and cellular remodeling with chronic supraventricular tachycardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102:874.
58. Krapp M, Gembruch U, Baumann P. Venous blood flow pattern suggesting tachycardia-induced 'cardiomyopathy' in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10:32.
59. Krapp M, Baschat AA, Gembruch U, et al. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:158.
60. Fouron JC. Fetal arrhythmias: the Saint-Justine hospital experience. *Prenat Diagn* 2004; 24:1068.
61. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45.
62. Borrell A, Antolin E, Costa D et al. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1612.
63. Oh C, Harman C, Baschat AA. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:192.
64. Maiz N, Valencia C, Emmanuel EE, et al. Screening for adverse pregnancy outcome by ductus venosus Doppler at 11-13+6 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2008; 112:598.
65. Mamun AA, O'Callaghan M, Callaway L, et al. Associations of gestational weight gain with offspring body mass index and blood pressure at 21 years of age: evidence from a birth cohort study. *Circulation* 2009; 119:1720.

66. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation* 2010; 121:2557.
67. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation* 2012; 125:1381.
68. Ehrental DB, Maiden K, Rao A, et al. Independent relation of maternal prenatal factors to early childhood obesity in the offspring. *Obstet Gynecol* 2013; 121:115.
69. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26:627.
70. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10:194.
71. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, et al. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004-2011. *BJOG* 2013; 120:932.
72. Blomberg M. Maternal obesity, mode of delivery, and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2013; 122:50.
73. Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, et al. ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care* 2010; 33:577.
74. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, et al. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4231.
75. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *AmJ.Obstet Gynecol* 2011; 204:327.e1.
76. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The Role of Obesity in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2011; 1:6.
77. Marshall NE, Guild C, Cheng YW, et al. Maternal superobesity and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:417.e1.
78. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* 2013; 347:f4539.

79. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:9.
80. Arendas K, Qiu Q, Gruslin A. Obesity in pregnancy: pre-conceptional to postpartum consequences *J Obstet Gynaecol Can*, 30 (2008), pp. 477–488
81. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 23 (2009), pp. 741–749
82. Gluckman P.D, Hanson M.A, Cooper C, Thornburg K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 61–73
83. Adamo K.B, Ferraro Z.M, Brett K.E. Can we modify the intrauterine environment to halt the intergenerational cycle of obesity? *Int J Environ Res Public Health*, 9 (2012), pp. 1263–1307
84. Hamed E.A, Zakary M.M, Ahmed N.S, Gamal R.M. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: relation to ghrelin and oxidative stress *Diabetes Res Clin Pract*, 94 (3) (2011 Dec), pp. 434–441
85. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47 (1997), pp. 101–106
86. Lecke S.B, Morsch D.M, Spritzer P.M. Leptin and adiponectin in the female life course *Braz J Med Biol Res*, 44 (2011), pp. 381–387
87. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum W.F, Demirakca T, Kratzsch J, *et al.* Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels *Horm Res*, 50 (1998), pp. 276–283
88. R.B. Harris Leptin—much more than a satiety signal *Annu Rev Nutr*, 20 (2000), pp. 45–75
89. Campos D.B, Palin M.F, Bordignon V, Murphy B.D. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility *Int J Obes (Lond)*, 32 (2008), pp. 223–231
90. Jansson N, Greenwood S.L, Johansson B.R, Powell T.L, Jansson T. Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003), pp. 1205–1211

91. Perez-Perez A, Maymo J, Gambino Y, Duenas J.L, Goberna R, Varone C, *et al.* Leptin stimulates protein synthesis-activating translation machinery in human trophoblastic cells *Biol Reprod*, 81 (5) (2009 Nov), pp. 826–832
92. Zhang Y, Olbort M, Schwarzer K, Nuesslein-Hildesheim B, Nicolson M, Murphy E, *et al.* The leptin receptor mediates apparent autocrine regulation of leptin gene expression *Biochem Biophys Res Commun*, 240 (1997), pp. 492–49529.
93. Abrams BF, Laros RK Jr. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:503.
94. Calandra C, Abell DA, Beischer NA. Maternal obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 57:8.
95. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Prevalence of maternal obesity in an urban center. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1189.
96. Garbaciak JA Jr, Richter M, Miller S, Barton JJ. Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:238.
97. Gross T, Sokol RJ, King KC. Obesity in pregnancy: risks and outcome. *Obstet Gynecol* 1980; 56:446.
98. Lu GC, Rouse DJ, DuBard M, *et al.* The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:845.
99. LaCoursiere DY, Bloebaum L, Duncan JD, Varner MW. Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity, Utah 1991-2001. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:832.
100. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG* 2005; 112:768.
101. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90:714.
102. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod* 2010; 25:1123.
103. Bellver J, Cruz F, Martínez MC, *et al.* Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy. *Fertil Steril* 2011; 96:931.
104. Bellver J, Melo MA, Bosch E, *et al.* Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 2007; 88:446.

105. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17:2858.
106. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21:2216.
107. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13:1502.
108. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1175.
109. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:2070.
110. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248:949.
111. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1357.
112. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160:898.
113. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003; 133:1674S.
114. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1:S11.
115. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121:213.
116. Glazer NL, Hendrickson AF, Schellenbaum GD, Mueller BA. Weight change and the risk of gestational diabetes in obese women. *Epidemiology* 2004; 15:733.
117. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008; 300:2286.
118. Pole JD, Dodds LA. Maternal outcomes associated with weight change between pregnancies. *Can J Public Health* 1999; 90:233.

119. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1038.
120. Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, et al. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2007; 165:302.
121. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:409.e1.
122. Ehrlich SF, Hedderson MM, Feng J, et al. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1323.
123. Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:642.
124. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1003.
125. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14:368.
126. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1091.
127. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG* 2010; 117:575.
128. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. The Generation R Study. *J Hypertens* 2011; 29:937.
129. Stuebe AM, Landon MB, Lai Y, et al. Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:62.e1.
130. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, et al. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98:757.

131. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2005; 162:1198.
132. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341:c3428.
133. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:957.
134. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA* 2013; 309:2362.
135. Johnson JW, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:353.
136. Stotland NE, Washington AE, Caughey AB. Prepregnancy body mass index and the length of gestation at term. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:378.e1.
137. Denison FC, Price J, Graham C, et al. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG* 2008; 115:720.
138. Halloran DR, Cheng YW, Wall TC, et al. Effect of maternal weight on postterm delivery. *J Perinatol* 2012; 32:85.
139. Naeye RL. Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1990; 52:273.
140. Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA. Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol* 2005; 105:593.
141. Nylander PP. The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1981; 30:189.
142. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, et al. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:943.
143. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Malinow AM, Weiner CP. Intrauterine pressure during the second stage of labor in obese women. *Obstet Gynecol* 2004; 103:225.

144. Kominiarek MA, Zhang J, Vanveldhuisen P, et al. Contemporary labor patterns: the impact of maternal body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:244.e1.
145. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG* 2007; 114:343.
146. Robinson BK, Mapp DC, Bloom SL, et al. Increasing maternal body mass index and characteristics of the second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1309.
147. Norman SM, Tuuli MG, Odibo AO, et al. The effects of obesity on the first stage of labor. *Obstet Gynecol* 2012; 120:130.
148. Chin JR, Henry E, Holmgren CM, et al. Maternal obesity and contraction strength in the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:129.e1.
149. Ekblad U, Grenman S. Maternal weight, weight gain during pregnancy and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39:277.
150. Edwards LE, Hellerstedt WL, Alton IR, et al. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women: effects of gestational weight change. *Obstet Gynecol* 1996; 87:389.
151. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:128.e1.
152. Chauhan SP, Magann EF, Carroll CS, et al. Mode of delivery for the morbidly obese with prior cesarean delivery: vaginal versus repeat cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:349.
153. Carroll CS Sr, Magann EF, Chauhan SP, et al. Vaginal birth after cesarean section versus elective repeat cesarean delivery: Weight-based outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1516.
154. Bujold E, Hammoud A, Schild C, et al. The role of maternal body mass index in outcomes of vaginal births after cesarean. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1517.
155. Hibbard JU, Gilbert S, Landon MB, et al. Trial of labor or repeat cesarean delivery in women with morbid obesity and previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 108:125.
156. Poobalan AS, et al. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women--systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Res* 2009; 10:28.

157. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:239.
158. Gunatilake RP, Smrtka MP, Harris B, et al. Predictors of failed trial of labor among women with an extremely obese body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:562.e1.
159. Cnattingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338:147.
160. Kaiser PS, Kirby RS. Obesity as a risk factor for cesarean in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2001; 97:39.
161. Witter FR, Caulfield LE, Stoltzfus RJ. Influence of maternal anthropometric status and birth weight on the risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1995; 85:947.
162. Fyfe EM, Anderson NH, North RA, et al. Risk of first-stage and second-stage cesarean delivery by maternal body mass index among nulliparous women in labor at term. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1315.
163. Martens MG, Kolrud BL, Faro S, et al. Development of wound infection or separation after cesarean delivery. Prospective evaluation of 2,431 cases. *J Reprod Med* 1995; 40:171.
164. Hood DD, Dewan DM. Anesthetic and obstetric outcome in morbidly obese parturients. *Anesthesiology* 1993; 79:1210.
165. Soens MA, Birnbach DJ, Ranasinghe JS, van Zundert A. Obstetric anesthesia for the obese and morbidly obese patient: an ounce of prevention is worth more than a pound of treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:6.
166. Edwards LE, Dickes WF, Alton IR, Hakanson EY. Pregnancy in the massively obese: course, outcome, and obesity prognosis of the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:479.
167. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:239.
168. Vricella LK, Louis JM, Mercer BM, Bolden N. Impact of morbid obesity on epidural anesthesia complications in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:370.e1.
169. Lindholm ES, Altman D. Risk of obstetric anal sphincter lacerations among obese women. *BJOG* 2013; 120:1110.

170. Galtier-Dereure F, Montpeyroux F, Boulot P, et al. Weight excess before pregnancy: complications and cost. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19:443.
171. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002; 100:959.
172. Ip S, Chung M, Raman G, et al. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 2009; 4 Suppl 1:S17.
173. Chapman DJ, Pérez-Escamilla R. Identification of risk factors for delayed onset of lactation. *J Am Diet Assoc* 1999; 99:450.
174. Hilson JA, Rasmussen KM, Kjolhede CL. Maternal obesity and breastfeeding success in a rural population of white women. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1371.
175. Li R, Jewell S, Grummer-Strawn L. Maternal obesity and breast-feeding practices. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:931.
176. Rasmussen KM, Hilson JA, Kjolhede CL. Obesity as a risk factor for failure to initiate and sustain lactation. *Adv Exp Med Biol* 2002; 503:217.
177. Rutishauser IH, Carlin JB. Body mass index and duration of breast feeding: a survival analysis during the first six months of life. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46:559.
178. Michaelsen KF, Larsen PS, Thomsen BL, Samuelson G. The Copenhagen cohort study on infant nutrition and growth: duration of breast feeding and influencing factors. *Acta Paediatr* 1994; 83:565.
179. Riva E, Banderali G, Agostoni C, et al. Factors associated with initiation and duration of breastfeeding in Italy. *Acta Paediatr* 1999; 88:411.
180. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics* 2004; 113:e465.
181. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697.
182. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008; 6:905.

183. James A, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:718.
184. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:611.
185. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301:636.
186. Biggio JR Jr, Chapman V, Neely C, et al. Fetal anomalies in obese women: the contribution of diabetes. *Obstet Gynecol* 2010; 115:290.
187. Chu SY, Kim SY, Lau J, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:223.
188. Chen A, Feresu SA, Fernandez C, Rogan WJ. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States. *Epidemiology* 2009; 20:74.
189. Frentzen BH, Dimperio DL, Cruz AC. Maternal weight gain: effect on infant birth weight among overweight and average-weight low-income women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1114.
190. Stuart A, Amer-Wählin I, Gudmundsson S, Maršál K, A. Thuring and K. Källén Ductus venosus blood flow velocity waveform in diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Sep;36(3):344-9. doi: 10.1002/uog.7573.
191. Girsén A, Ala-Kopsala M, Mäkilä K, Vuolteenaho O, Räsänen J. Cardiovascular hemodynamics and umbilical artery N-terminal peptide of proB-type natriuretic peptide in human fetuses with growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 296–303.
192. Zielinsky P, Marcantonio S, Nicoloso LH, Luchese S, Hatem D, Scheid M, Mânica JL, Gus EI, Satler F, Piccoli AL Jr. Ductus venosus flow and myocardial hypertrophy in fetuses of diabetic mothers. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 51–56; 45–50.
193. Turan S, Turan O.M, Miller J, Harman C, Reece E.A and Baschat A.A. Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pregestational maternal diabetes *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Volume 38, Issue 3, pages 325–331, September 2011
194. Rizzo G, Arduini D, Capponi A, Romanini C. Cardiac and venous blood flow in fetuses of insulin-dependent diabetic mothers: evidence of abnormal hemodynamics in early gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1775–1781.
195. Rizzo G, Pietropolli A, Capponi A, Cacciatore C, Arduini D, Romanini C. Analysis of factors influencing ventricular filling patterns in fetuses of type I diabetic mothers. *J Perinat Med* 1994; 22: 149–157.

196. Baschat AA. Development of the fetal cardiac and extracardiac Doppler flows in early gestation. *Fetal Cardiology*, Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (eds). Martin Dunitz, Taylor and Francis Group: London, UK, 2003; 121–139.
197. Nelson SR, Lindsay RS. Type 1 diabetes in pregnancy; influences on mother and fetus. *Fetal Maternal Med Rev* 2009; 20: 17–47.
198. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Allen VM, Blight C, Gagnon A, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P, Farine D, Armson BA, Crane J, Delisle MF, Keenan-Lindsay L, Morin V, Schneider CE, Van Aerde J, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 927–44.
199. Ferenz C, Rubin JD, McCarter RJ, Clark EB. Maternal diabetes and cardiovascular malformations: predominance of double-outlet right ventricle and truncus arteriosus. *Teratology* 1990; 41: 319–326.
200. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 1991; 265: 731–736.
201. Oh C, Harman C and Baschat A.A. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a risk factor for adverse outcome in fetuses with normal nuchal translucency. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Volume 30, Issue 2, pages 192–196, August 2007
202. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaidis KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 380–384.
203. Murta CGV, Moron AF, Avila MAP, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 308–314.
204. Toyama JM, Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, Nomura RMY, Saldanha FAT, Zugaib M. Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 341–345.
205. Ö. Özlem, S. Cenk N., V. Füsün G., The assessment of nuchal translucency and serum markers for down syndrome screening with ductus venosus Doppler measurements in the first trimester, *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2010; 11(4): 194–198
206. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaidis KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33: 512–7. [PubMed]

207. Matias A, Montenegro N. Ductus venosus blood flow in chromosomally abnormal fetuses at 11 to 14 weeks of gestation. *Semin Perinatol*. 2001;25:32–7. [PubMed]
208. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. *Prenat Diagn*. 2005;25:901–5. [PubMed]
209. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG*. 2002;109:1015–9. [PubMed]
210. Antolín E, Comas C, Torrents M, Muñoz A, Figueras F, Echevarría M, et al. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10–16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17:295–300. [PubMed]
211. Canda MT, Demir N. Contemporary screening in pregnancy. *J Turkish-German Gynecol Assoc*. 2007;8:331–8.
212. Montenegro N, Matias A, Areias JC, Castedo S, Barros H. Increased fetal nuchal translucency: possible involvement of early cardiac failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;10:265–8.
213. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17:308–14.
214. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, et al. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11–14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21:239–43
215. J. M. Toyama, M. L. Brizot*, A. W. Liao, L. M. Lopes, R. M. Y. Nomura, F. A. T. Saldanha and M. Zugaib Ductus venosus blood flow assessment at 11 to 14 weeks of gestation and fetal outcome, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* Volume 23, Issue 4, pages 341–345, April 2004
216. Zoppi MA, Putzolu M, Ibba RM, Floris M, Monni G. First-trimester ductus venosus velocimetry in relation to nuchal translucency thickness and fetal karyotype. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 52–57.
217. Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1612–1617.
218. Antolin E, Comas C, Torrents M, Munoz A, Figueras F, Echevarria M, Cararach M, Carrera JM. The role of ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10–16 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:295–300.