

## İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ OLGULARINDA UTERİN ARTER DOPPLER BULGULARININ PLASENTA YATAK BİYOPSİSİ HİSTOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİ \*

Aslı SOMUNKIRAN, Rıza MADAZLI, Zerrin CALAY, Şennur İLVAN,  
Begüm KÖRBEYLİ, Yavuz ŞİMŞEK

**Background and Design.-** The aim of this study was to determine the relationship between placental bed biopsy findings and uterine artery doppler flow parameters in intrauterine growth retardation(IUGR). We tested the hypothesis that Doppler velocimetry of the uterine artery in cases of fetal intrauterine growth retardation can reflect the presence of vascular maladaptation to pregnancy. Uterine artery doppler velocimetry was obtained in 47 consecutive pregnancies with IUGR and 26 uneventful control pregnancies. Abnormal uterine doppler velocimetry was defined as an average of S/D ratio>2.6 and distolic notching. In cases of C/S, after removal of the placenta, a placental bed biopsy, containing the uteroplacental vessels of the decidual and inner myometrial layer, was taken. The bed biopsies were examined for uteroplacental vascular pathological features.

**Results.-** The physiological changes in the spiral arteries was seen in all (100%) AGA fetuses, in 45% of IUGG cases. The pathological changes in the placental bed biopsy was found %0 for controls, % 16 for growth-restricted fetuses with normal uterine artery Doppler, and % 82 for IUGR fetuses with abnormal uterine artery Doppler.

**Conclusion.-** These data suggest that Doppler velocimetry of the uterine arteries is predictive of vascular lesions in growth-restricted fetuses.

Somunkiran A, Madazlı R, Calay Z, İlvan Ş, Körbeyli B, Şimşek Y. The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed. Cerrahpaşa J Med 2002; 33: 231-235.

**I**ntrauterin gelişme geriliği (İUGG) tahmini fetus ağırlığının gebelik haftasına göre %10 persantilin altında olması olarak tanımlanmaktadır. İUGG'de perinatal morbidite ve mortalite, belirgin olarak artar.<sup>1</sup> İUGG'nin önde gelen nedeni plasenta yetmezliğidir. Plasentanın oluşumu sırasında plasenta yatağındaki spiral arterlerin mediasındaki düz kaslar ekstravillöz trofoblastlar tarafından istila edilir.<sup>2</sup> Bu fizyolojik değişim sonucunda, spiral arterlerdeki adrenerjik innervasyon ve arter direnci ortadan kalkar ve spiral arterler yüksek kapasiteli, düşük dirençli uteroplacental arterlere dönüşürler.<sup>3,4</sup> İlerleyen gebelik haftalarında plasenta ve fetusun artan kan akımı ihtiyacı bu fizyolojik değişikliklerle sağlanmaktadır.

İUGG ve preeklampitik gebeliklerin plasenta yatak biyopsilerinde, spiral arterlerin myometrial komponentlerinde yetersiz ekstravillöz trofoblastik invazyonun olduğunu gösteren histolojik bulgular mevcuttur.<sup>5,6,7</sup> Ayrıca spiral arterlerde subintimal kalınlaşma, fibrinoid nek-

roz, akut tromboz, perivasküler nükleer hücre infiltrasyonu ve stromada dev trofoblastik hücreler saptanmıştır.<sup>8,9</sup> Dolayısıyla plasenta oluşumunda ve spiral arterlerde oluşması gereken fizyolojik değişikliklerdeki yetersizlik, plasenta yetmezliğine ve sonuç olarak da intrauterin gelişme geriliğine neden olabilmektedir.

Doppler ultrasonografi, oluşan kan akım hızı profilinin değerlendirilmesiyle damarların non-invazif olarak incelenmesine olanak sağlar. Uterin arterler sırasıyla arkuat ve radyal arterlere dallandıktan sonra spiral arterlerle plasentaya ulaşırlar. 100-150 spiral arter plasental yatağı besler. Gebelikte uteroplacental damarların değerlendirilmesinde en sık olarak kullanılanı uterin arterlerdir. Gebe olmayanlarda uterin arter hız dalga formu, hızla yükselen, yüksek pulsatiliteli, erken diyastolik çentikli ve düşük diyastolik akımlıdır. Gebelikte spiral arterlerde gerçekleşen fizyolojik değişiklikler damar direncinde düşüşe neden olarak, uterin arter Dopplerinde diyastolik akımda artışa ve

\* **Anahtar Kelimeler:** İUGG, Uterin Arter Doppleri, Plasenta yatak biyopsisi; **Key words:** IUGR, Uterine artery Doppler, Placental bed biopsy; **Alındığı Tarih:** 6 Ağustos 2002; Uzm. Dr. Aslı Somunkiran, Prof. Rıza Madazlı, Asistan Dr. Begüm Körbeyli, Asistan Dr. Yavuz Şimşek: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Prof. Dr. Zerrin Calay, Doç. Dr. Şennur İlvan: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Rıza Madazlı, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul.

çentiklenmenin kaybolmasına neden olur.<sup>10</sup> 26. gebelik haftasından sonra S/D oranının 2.6'nın üzerinde olması ya da çentiklenmenin varlığı patolojik bulgulardır.

Çalışmamızın amacı, intrauterin gelişme geriliği olgularında, uterin arter Doppler bulguları ile, plasenta yatağındaki vasküler patolojilerin ilişkisini incelemek ve uterin arter Dopplerinin plasentasyondaki bozuklukları belirlemedeki rolünü araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve gerekli tetkikler sonrası intrauterin gelişme geriliği tanısı koyulan 47 hasta ve fetal gelişimin normal olarak saptandığı 26 kontrol olgusu dahil edildi. Kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar ya da diyabet gibi maternal vasküler hastalığa yol açabilecek patolojileri olanlar, sigara içen anneler, ultrasonografik olarak fetal yapısal anomali bulgusu olanlar, fetusta kromozom anomalisi tespit edilenler, ya da serolojik olarak inutero enfeksiyonu olduğu belirlenen olgular çalışmaya dahil edilmedi. İntrauterin gelişme geriliği tanısı; erken USG ile gebelik haftası doğrulanmış olgularda, seri abdomen çevresi ölçümlerinin gebelik haftasına göre 10. persantilin altında olması, veya tahmini fetus ağırlığının 10. persantilin altında olması kriterlerine dayanılarak koyuldu. Uterin arter Doppler tetkiki doğumdan önceki 3 gün içinde yapıldı. Uterin arter S/D oranının >2,6 olması ya da diyastolik çentiklenme olması anormal uterin arter Doppler bulgusu olarak kabul edildi.

### Plasenta Yatak Biyopsisi Örneklerinin Alınması ve Değerlendirilmesi:

Sezaryen esnasında plasenta ve zarlar çıkarıldıktan sonra, plasenta yatağından makas veya bistüri ile görekerek veya palpasyonla yaklaşık 1-1,5 cm<sup>3</sup> lük biyopsiler alındı. Biyopsiler % 4'lük formol içeren küçük şişelere koyuldu. Biyopsi alınması esnasında herhangi bir komplikasyon olmadı. Plasenta yatak biyopsisi örneklerinden 3-4 µm<sup>2</sup> lik rutin parafin kesitleri elde edildi ve hematoksilin-eozin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında incelendi. Biyopsi örneklerinin yeterli veya plasenta yatağından olduğunun kabul edilebilmesi için spiral arterlerin görülmesi, stromal veya endovasküler trofoblastların bulunması şartı arandı. Biyopsi örnekleri gebelikteki fizyolojik değişiklikler (desidual ve miyometriyal segmentlerde endovasküler trofoblastik invazyon, normal spiral arterlerin görünümü) ve İUGG'de görülen patolojik değişiklikler (plasentasyona yetersiz cevap, spiral arterlerde trombus veya luminal obliterasyon, ekstrasvillöz trofoblastlarda artış, akut aterosiz) açısından değerlendirildi.

### İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin analizi IBM uyumlu kişisel bilgisayarda ve SPSS istatistik program paketi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz için MannWhitney U , Kruskal Wallis ve

One way Anova testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak p<0,05 kabul edildi.

## BULGULAR

İntrauterin gelişme geriliği ve normal fetal gelişimi olan (kontrol grubu) olguların klinik özellikleri Tablo 1'de belirtildi. Ortalama yaş ve parite açısından iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05). İntrauterin gelişme geriliği olan olguların ortalama doğum haftası, kilosu ve plasenta ağırlığı anlamlı olarak düşük saptandı (p<0.001). İntrauterin gelişme geriliği olan olgularda preeklampsi ve perinatal mortalite oranı anlamlı olarak yüksekti (p<0.001).

Tablo 1. Olguların Klinik Özellikleri

	İUGG	Kontrol	p
N	47	26	
Yaş (ort±sd)	27.9±4.7	28.6±6	0.622
Parite (ort±sd)	0.7±1.1	0.4±0.7	0.349
Doğum hafta (ort±sd)	34.1±3.4	36.8±3.1	0.001
Doğum Ağırlığı (gr, ort±sd)	1673±653	3001±889	<0.001
Plasenta Ağırlığı (gr, ort±sd)	292±86	463±87	<0.001
Fibronektin (mg/dl, ort±sd)	513±109	393±35	<0.001
Preeklampsi (n/N,%)	25/47, 53.2	1/26, 3.8	<0.001
Perinatal Mortalite (n/N,%)	10/47, 21.3	-	<0.001

Çalışmaya dahil edilen olguların plasenta yatak biyopsilerinin değerlendirilmesinde; kontrol grubundaki olguların tamamında (26/26, %100), intrauterin gelişme geriliği olan olguların ise % 45'inde (21/47) plasenta yatak biyopsilerinde normal fizyolojik değişimleri yansıtan yeterli trofoblastik invazyon saptandı (p<0.001). Uterin arter Doppler incelemesinde ise kontrol grubundaki olguların tamamının iki tarafı uterin arter Doppler bulguları normal sınırlarda bulundu. İUGG olgularının 19'unda (%40) uterin arter Doppler bulguları normal sınırlardayken, 28'inde (%60) tek veya iki tarafı çentik ve /veya S/D oranları gebelik haftalarına göre 2 SD'nin üzerinde saptandı.

Plasenta yatak biyopsilerinde gözlenen patolojik bulguların kontrol ve intrauterin gelişme geriliği olgularındaki dağılımı Tablo-2'de

belirtili. İntrauterin gelişme geriliği olgularının plasenta yatak biyopsilerinde, spiral arterlerde yetersiz trofoblastik invazyon, akut ateros, luminal obliterasyon ve extravillöz trofoblastlarda artış anlamlı olarak yüksek oranlarda gözlemlendi ( $p < 0.01$ ).

**Tablo II.** Plasenta yatak biyopsilerinde gözlenen patolojik bulguların kontrol ve intrauterin gelişme geriliği olgularındaki dağılımı (n/N, %)

	Kontrol	Intra Uterin Gelişme Geriliği	p
N	26	47	
Yetersiz trofoblastik invazyon	0/26, 0	25/47, 53.2	<0.001
Akut ateros	0/26, 0	25/47, 53.2	<0.001
Trombus/luminal Obliterasyon	0/26, 0	17/47, 36.2	<0.001
Ekstravillöz trofoblast Artışı	0/26,0	11/47, 23.4	0.003

Plasenta yatak biyopsilerinde gözlenen patolojik bulguların kontrol ve intrauterin gelişme geriliği olgularında uterin arter Doppler sonuçlarına göre dağılımı Tablo-3'de gösterildi. Normal uterin arter Doppler'li 19 İUGG olgusunun 16'sında, patolojik uterin arter Doppler'li 28 İUGG olgusunun ise sadece 5'inde plasenta yatak biyopsisinde fizyolojik değişimlerin olduğu izlendi. Plasenta yatak biyopsilerinde fizyolojik değişim oranları, kontrol, normal uterin arter Doppler'li İUGG ve patolojik uterin arter Doppler'li İUGG olgularında sırasıyla, %100, 84 ve 18 olarak saptandı ( $p < 0.001$ ). Plasenta yatak biyopsilerinde, yetersiz trofoblastik invazyon, akut ateros, trombus veya luminal obliterasyon ve ekstravillöz trofoblastlarda artış oranları, patolojik uterin arter Doppler bulgusu olan olgularda anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ( $p < 0.01$ ). Uterin arter Doppleri patolojik olan İUGG olgularının %79'unda yetersiz trofoblastik invazyon, %75'inde akut ateros, %57'sinde trombus veya luminal obliterasyon ve %36'sında ekstravillöz trofoblastlarda artış gözlemlendi.

## TARTIŞMA

Gebelerde fetusun beslenmesi ve büyümesine yönelik birçok fizyolojik değişiklik meydana gelmektedir. Uteroplental damar yatağındaki fizyolojik değişiklikler, plasenta yatağının miyometriyal tabakasındaki spiral arterlerin mediasının ve adrenerjik innervasyonunun ortadan kalkmasına ve spiral arterlerin flask bir hal alarak huni şeklinde genişlemesine neden olmaktadır.<sup>11</sup> Uteroplental arterlerin düşük dirençli, yüksek kapasiteli damarlara dönüşmesinin sonucu olarak düşük kan basıncına rağmen plasentaya ve fetusa giden kan akımı belirgin olarak artmakta ve fetusun büyümesiyle artan besin ihtiyaçları karşılanmaktadır. Uterin arter ve dallarının Doppler ile elde edilen akım hızı dalga formlarında gözlenen diastolik komponentteki artış, spiral arterlerdeki bu fizyolojik değişikliğe bağlıdır.<sup>10</sup>

İntrauterin gelişme geriliğinin patofizyolojisinde plasenta yatağında meydana gelen değişikliklerin rolü olduğu değişik çalışmalarda araştırılmıştır. İUGG gelişen gebelerde klinik bulgular ortaya çıkmadan aylar önce plasenta yatağında patolojik değişikliklerin meydana geldiği gösterilmiştir.<sup>5,6,12</sup> Khong ve ark. 1986 yılında yaptıkları çalışmada, intrauterin gelişme geriliği olgularında spiral arterlerin bir kısmında boylu boyunca hem desidua hem de miyometriyal tabakalarda trofoblastik invazyonun oluşmadığını gösterdiler.<sup>7</sup> Çalışmamızda da, fetal gelişimin normal olduğu kontrol olgularımızın tamamında, intrauterin gelişme geriliği olan olgularımızın ise ancak %45'inde plasenta yatak biyopsilerinde normal fizyolojik değişikliklerin oluştuğunu saptadık. Olofsson ve ark. intrauterin gelişme geriliği olgularında sadece maternal hipertansiyon varlığında plasentasyon bozukluğu saptamışlardır.<sup>13</sup> Çalışmamızda ise intrauterin gelişme geriliği olgularında preeklampsi oranı anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen (25/47, %53,  $p < 0.001$ ), normotansif gelişme geriliği olgularında da plasenta yatak biyopsisinde patolojilerin olduğunu saptadık.

İntrauterin gelişme geriliği ve/veya hipertansiyon olgularında uterin arter Doppler bulguları ile plasenta yatak biyopsisi sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur.<sup>9,13,14</sup> Schul-

**Tablo III.** Kontrol ve İntrauterin gelişme geriliği olgularının uterin arter Doppler sonuçlarına göre plasenta yatak biyopsisi bulgularının dağılımı (n/N, %)

	Kontrol	Intra Uterin Gelişme Geriliği Uterin Arter Doppler		p
		Normal	Patolojik	
Fizyolojik Değişiklikler	26/26, 100	16/19, 84	5/28, 18	<0.001
Yetersiz trofoblastik invazyon	0/26, 0	3/19, 16	22/28, 79	<0.001
Akut ateros	0/26, 0	3/19, 16	21/28, 75	<0.001
Trombus/luminal Obliterasyon	0/26, 0	1/19, 5	16/28, 57	<0.001
Ekstravillöz trofoblast Artışı	0/26,0	1/19, 5	10/28, 36	0.003

man ve ark. 26. gebelik haftasından sonra uterin arter Dopplerinde S/D oranının hızla  $2.0 \pm 0.3$ 'e düştüğünü ve bu olayın ikinci trimester başlarında tamamlanan sekonder trofoblastik invazyonun bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşler, fakat bunu histolojik olarak incelememişlerdir.<sup>15</sup> Voigt ve Becker 1992'de uterin arter Doppler bulgularıyla plasenta yatak biyopsisi histolojisini birlikte inceleyen 83 olgunun dahil edildiği ilk çalışmanın sonuçlarında, patolojik doppler bulgularının %90 sensitivite ve %95 spesifite ile plasentasyondaki yetersizlikleri gösterdiğini yayınlamışlardır.<sup>9</sup> Bahsedilen çalışmada, uterin arter PI değerinin 97 persantilin üstünde saptanması, patolojik uterin arter Doppleri olarak kabul edilmiştir. Lin ve ark. uterin arter Dopplerinde patolojik S/D oranını 2,5 olarak kabul ettikleri çalışmalarında anormal uterin arter Doppler bulgularının, % 92,3 pozitif belirleyicilik değeri ile, miyometriyal trofoblastik invazyondaki eksikliği gösterdiğini saptamışlardır.<sup>14</sup>

Çalışmamızda, anormal uterin arter Doppler bulgusu olarak, uterin arter S/D oranının  $>2,6$  olmasını ya da diyastolik çentiklenme olmasını kabul ettik ve uterin arter Doppler patolojileri ile plasenta yatak biyopsisindeki patolojik bulgular arasında yakın ilişki saptadık. Fetal gelişimi normal olan kontrol olgularının tamamında bilateral uterin arter Doppler bulguları normal sınırlardaydı ve yatak biyopsilerinde de fizyolojik değişiklikler mevcuttu. İntrauterin gelişme geriliği olan olgulardan uterin arter Doppleri normal olanların %16'sında, patolojik olanların da %82'sinde plasenta yatak biyopsisinde patoloji mevcuttu.

Akut aterosun normal gebeliklerde plasenta yatak biyopsisinde görülmediği bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Robertson ve ark. hipertansif olmayan intrauterin gelişme geriliği olgularında akut ateros saptamamışlardır.<sup>17</sup> De Wolf ve ark. ise normotansif fetal gelişme geriliği olgularının bazılarında akut ateros saptamışlardır.<sup>18</sup> Çalışmamızda fetal gelişimin normal olduğu kontrol grubunda akut ateros gözlenmedi. İUGG olgularında ise patolojik uterin arter doppleri ile akut ateros arasında anlamlı ilişki tespit ettik.

Çalışmamızda, intrauterin gelişme geriliği grubunu oluşturan hastaların bir kısmında plasenta yatak biyopsisinde normal gebelikteki fizyolojik değişikliklerin olduğunu gördük. Daha önceki çalışmalarda da İUGG'de plasenta yatağındaki tüm spiral arterlerde patolojik değişikliklerin oluşmadığı ve aynı hastada bazı spiral arterlerde fizyolojik değişiklik mevcutken, diğerlerinde patolojik değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir.<sup>2,5</sup> Plasenta yatağında toplam 100-200 spiral arter olduğu ve alınan her biyopsi örneğinde yaklaşık 2-3 spiral arterin değerlendirilebildiği düşünülürse, almış olduğumuz biyopsilerin her zaman plasenta yatağındaki genel damar histolojisini yansıtmaya bileceği düşünülebilir.

İUGG perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bulgularımız, intrauterin gelişme geriliğine neden olduğu düşünülen plasenta yatağındaki spiral arterlerdeki histolojik değişikliklerin uterin arter Doppler tetkiki ile etkin olarak belirlenebileceğini göstermektedir.

## ÖZET

Çalışmanın amacı, intrauterin gelişme geriliği olgularında plasenta yatak biyopsisi histolojisinin uterin arter doppler bulgularıyla ilişkisini incelemek ve patolojik Doppler bulgula-

rına dayanarak plasentasyondaki bozukluğun önceden belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmaktır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve gerekli tetkikler sonrası intrauterin gelişme geriliği tanısı koyulan 47 hasta ve fetal gelişimin normal olarak saptandığı 26 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastalara doğumdan önceki 3 gün içinde Doppler USG yapıldı. Uterin arter ortalama S/D oranının >2,6 olması ve diastolik çentik bulunması anormal olarak kabul edildi. Sezaryen olan hastalardan plasenta ve zarlar ayrıldıktan sonra plasental yatak biyopsisi alındı. Plasental yatak biyopsileri histopatolojik olarak incelenerek uteroplental vas-küler patolojiler değerlendirildi.

Fetal gelişimi normal olan olguların tümünde (%100), İUGG olgularının %45'inde plasental yatak biyopsisinde fizyolojik değişiklikler saptandı. Kontrol, normal uterin arter Doppler ve patolojik uterin arter Doppler bulgusu olan İUGG olgularının sırasıyla %0, %16 ve %82'sinin plasenta yatak biyopsilerinde patolojik değişimler saptandı.

Çalışmamızda uterin arter Dopplerinde çentiklenme ve/veya S/D oranında yükselme ile plasental yatak biyopsisindeki patolojik bulgular arasında yakın ilişki olduğunu gördük. Bulgularımız, intrauterin gelişme geriliğinde, plasentasyondaki bozuklukların uterin arter Dopplerindeki patolojilere dayanılarak, antenatal olarak belirlenebileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-1238
- Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. Review article: Trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta* 1981;2:71-92
- Moll W, Kunzel W, Herberger J. The hemodynamic implications of hemochorial placentation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975;5:67-71
- Jauniaux E, Jurkovic D, Campbell S. In vivo investigation of the anatomy and physiology of early human placental circulations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:435-445
- Khong TY, Sawyer IH. The human placental bed in health and disease. *Reprod Fertil Dev* 1991;3:373-377
- Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:876-881
- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and small-for-gestational age infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-1059
- Salafia CM, Minior VK, Pezzullo JC, Popek EJ, Rosenkrantz TS, Vintzileos AM. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks gestation: associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049-1057
- Voigt HJ, Becker V. Uteroplacental insufficiency-comparison of uteroplacental blood flow velocimetry and histomorphology of placental bed. *J Maternal-Fetal Invest* 1992;2:251-255
- Ferrazzi E, Bulfamante G, Mezzopane R, Barbera A, Pardi G. Uterine Doppler velocimetry and placental hypoxic-ischemic lesion in pregnancies with fetal intrauterine growth restriction. *Placenta* 1999;20:389-394
- Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol* 1967;93:569-579
- Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL. The placental bed biopsy: Review from three European centers. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:401-412
- Olofsson P, Laurini RN, Marsal K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49:161-168
- Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995;85(5):760-765
- Schulman H, Fleischer A, Farmakoides G, Bracero L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1031-1036
- Dixon HG, Robertson WB. A study of the vessels of the placental bed in normotensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1958;65:803-809
- Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. Uteroplacental vascular pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975;5:47-65
- DeWolf F, Brosens I, Renaer M. Fetal growth retardation and maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:678-685.