

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP
FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

PLASENTA DEKOLMANI OLAN
HASTALARIN BİR SONRAKİ GEBELİKLERİNDE
PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Parisa Ebrahimzadeh Khiavi
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA_2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP
FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

PLASENTA DEKOLMANI OLAN
HASTALARIN BİR SONRAKİ GEBELİKLERİNDE
PROGNOZ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Parisa Ebrahimzadeh Khiavi

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Tez Danışmanı

Prof.Dr.Ali Acar

KONYA_2024

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde; Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocalarım; Prof. Dr. Ali Acar, Prof. Dr. Kazım Gezginç, Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu, Prof. Dr. Hüseyin Görkemli, , Doç Dr. Jule Eriç Horasanlı, Doktor Öğretim Üyesi Emine Türen Demir, Doktor Öğretim Üyesi Hasan Energin, Doktor Öğretim Üyesi Fatma Kılıç'a teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, tez dönemimde yardımlarını esirgemeyen başta Dr.Fatih Akkuş ve Dr.Huriye Ezveci olmak üzere tüm yan dal asistanlarına;

Birlikte çalışırken büyük keyif aldığım aile gibi olduğumuzu hissettiğim tüm eş kıdemlerime ve çalışma arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline; Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman beni destekleyen ve yanımda olan kıymetli annem Fatemeh Mahdioghli Khiavi'e, kıymetli babam Yousef Ebrahimzadeh Khiavi, canım ablam Mahsa Ebrahimzadeh Khiavi ve abilerime

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM...

Dr.Parisa Ebrahimzadeh Khiavi

Konya-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
GİRİŞ	1
1.1.Hipotez ve amaç.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.İnsan plasenta gelişimi.....	2
2.2.Plasentanın anormal gelişimi.....	8
2.3.Plasentanın metabolik ve endokrin fonksiyonları.....	9
2.4.Dekolman Plasenta	15
2.4.1.İnsidans ve tanımı.....	15
2.4.2.Vakaların zamanlama ve şiddetine göre dağılımı.....	15
2.4.3. Patofizyoloji ve risk faktörleri	16
2.4.4.Akut plasenta dekolman klinik özellikleri.....	24
2.4.5.Laboratuvar bulguları.....	25
2.4.6.Ultrason bulguları.....	25
2.4.7.Maternal ve fetal sonuçlar.....	28
2.4.8.Teşhis.....	30
2.4.9.Ayrıcı tanı.....	31
2.4.10.Kronik dekolman plasenta.....	32
2.4.11.Özet ve öneriler.....	33
2.4.12.Akut dekolman plasentada yönetim ve uzun vadeli prognoz.....	34
2.4.13.Tüm hastalara ilk yaklaşım.....	35
2.4.14.Doğum ve doğum sonrası komplikasyon.....	42
2.4.15.Gelecekteki gebeliklerin yönetimi.....	43
2.4.16.Uzun dönem maternal prognoz.....	45
2.4.17.Özet ve öneriler.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
4. İSTATİSTİKSEL YÖNETİM	49

5. BULGULAR	49
6. TARTIşMA	58
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	63
8. KAYNAKÇA	64



KISALTMALAR

EVT	:Ekstravillöz sitotrofoblast
MMP	:Matris metaloproteinazlar
TGF-beta	:Transforming growth factor-beta
VEGF	:Vascular endothelial growth factor
TIMP	:Doku inhibitörleri
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
Mg/dl	: Miligram/desilitre
VTE	: Venöz tromboemboli
HGF	:Hepatosit büyüme faktörü
HERV-W	:İnsan endojen retrovirüs
PAS	: Plasenta akreta spektrumunda
GTD	:Gestasyonel trofoblastik hastalık
hCG	:Human chorionic gonadotropin
hCS	:Human chorionic somatomammotropin
IGFs	: İnsulin-like growth factors
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
VEGF	:Vascular endothelial growth factor
PlGF	: Placental growth factor
sFLT-1	:Soluble FMS-like tyrosine kinase 1
hPL	: İnsan plasental laktojeni
IGF	:İnsülin benzeri büyüme faktörleri
CRHBP	:CRH bağlayıcı proteine
DHEAS	:dehidroepiandrosteron sülfatı

TABLÖLAR

Tablo 1. Dekolman ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 2. Dekolman ve kontrol grubunun antenatal, intraoperatif ve postnatal özelliklerinin karşılaştırılması.....	51
Tablo 3. Dekolman ve kontrol grubunun fetal ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması.....	53
Tablo 4. Tekrar dekolman olma riskini öngören parametrelerin analizi.....	55

ŞEKİLLER

Şekil 1: İmplantasyonu anlatan şekil.....	3
Şekil 2: Ekstravillöz trofoblast (EVT) oluşumu.....	4
Şekil 3: Plasentanın vasküler yapısı.....	7
Şekil 4 : Trofoblastik kabuğun gelişimi ve plasental ankraj villusunun oluşumu.....	13
Şekil 5: Gebeliğin son döneminde fetal-maternal arayüz ve bağışıklık hücreleri.....	14
Şekil 6: Plasentanın ayrılmasına giden pıhtılaşma/tromboz, enfeksiyon, inflamasyon, anjiyogenez ve kollajen metabolizması yollarını gösteren kavramsal mode.....	18
Şekil 7: pıhtılaşma kaskadı	19
Şekil 8: pıhtılaşma süreci.....	20
Şekil 9: YDP Fizyopatolojisi.....	21
Şekil 10a 10b: Retromembranöz hematoma klasik ultrason görüntüleri.....	26
Şekil 11a ve 11b : Retroplasental hematoma.....	27
Şekil 12: Subkoryonik hematoma.....	28

ÖZET

Amaç: Plasenta dekolmanı maternal ve fetal mortaliteyi arttıran aynı zamanda öngörülemeyen bir gebelik komplikasyonu olarak kabul ediliyor. Araştırmamızda, kliniğimize plasenta dekolmanı nedeni ile acil sezeryan yapılan gebelerde, bir sonraki gebeliklerinde maternal ve fetal prognoz değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2013-2023 yılları arasında plasenta dekolmanı ön tanısı ile sezaryen doğuma alınan ve dekolman plasenta tanısı operasyonda doğrulanan 54 gebelik dahil edilmiştir. Klinik ve sonografik olarak dekolman plasenta şüphesi ile doğuma alınan 186 gebenin 9 tanesi makroskopik ve histolojik olarak tanı almadığı için, 5 tanesi de vajinal doğum sonrası dekolman olarak tanı aldığı, 7 tanesinin dekolman yüzdesi %30 ın altına olması, 3 tanesi dış merkezden sezeryan sonrası sevk ile tarafımıza başvurduğu, 60 tanesi son gebelik olması, 11 tanesi bilateral tubal ligasyon olması, 32 tanesine ulaşılamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya dekolma plasenta tanısı alan, 20.gestasyon haftadan daha büyük gebe hastalar dahil edilmiştir. Dekolman plasenta tanısı, spesifik klinik ultrasonografi görüntüsü ile birlikte plasentanın makroskopik olarak incelemesi sonucu dekolman plasenta gözlenmesi ile konulmuştur. Araştırma verileri retrospektif olarak hastaların arşiv dosyaları ve elektronik bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir. Aynı zamanda tüm hastalar, hastane sistemi üzerinden telefon bilgilerine ulaşılarak arandı .Hastaların hastane sistemi üzerinden, ameliyat notu, epikrizleri ve poliklinik kayıtları incelendi.

Bulgular: Bu çalışma, 54 dekolman plasenta öyküsüne sahip kadınları ve dekolman öyküsü bulunmayan ancak sezaryen ile doğum yapmış olan 100 gebe kadını içermektedir. Toplamda 154 gebe kadın ile bu araştırma tamamlanmıştır. dekolman ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin ve tekrar dekolman olma riskini etkileyebilecek parametrelerin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Önceki gebelikteki yaşı için her bir yaş artışı için dekolman riski yaklaşık olarak %6 artmaktadır; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.090). Sonraki gebelikteki yaşı için yaşta her bir yıl azalması ile dekolman

riskinde %2 azalma gözlenmiş, ancak bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.52$).BMI'da her bir birim azalması ile dekolman riskinde %3 azalma gözlenmiştir, bu da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.32$). Gebelik sayısındaki her bir artış dekolman riskini %1 oranında arttırmaktadır, bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.91$).Doğum sayısındaki her bir artış dekolman riskini %33 oranında arttırmaktadır, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.16$).GDM varlığı dekolman riskinde bir artışa yol açsa da, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.74$). Gestasyonel hipertansiyon varlığı dekolman riskinde bir azalmaya yol açsa da, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.49$). Trombosit sayısındaki değişiklikler dekolman riskini etkilememektedir ($p=0.79$). Bu değişkenler, tekrar dekolman olma riskini etkilemediği görülmektedir. Diğer taraftan, tekrar dekolman olma riskini anlamlı şekilde etkileyen değişkenler şunlardır:

Tedavi ile desteklenen gebeliklerde dekolman riski 3.17 kat artmaktadır ($p=0.045$).Sezaryen sayısındaki her bir artış dekolman riskini %54 oranında arttırmaktadır ($p=0.025$).Önceki gebelikteki hafta için gebelik haftasındaki her bir haftalık azalma dekolman riskini %53 oranında azaltmaktadır ($p=0.001$). Sonraki gebelikteki hafta için gebelik haftasındaki her bir haftalık azalma dekolman riskini %41 oranında azaltmaktadır ($p=0.001$).Abortus sayısındaki her bir artış dekolman riskini %58 oranında azaltmaktadır ($p=0.002$).Küretaj sayısındaki her bir artış dekolman riskini %44 oranında azaltmaktadır ($p=0.023$).Erken membranrüptürü olması dekolman riskini 19.5 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Fetal gelişme geriliği olan gebeliklerde dekolman riski 3.45 kat artmaktadır ($p=0.007$).Preeklemsi varlığı dekolman riskini 8.1 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Proteinüri varlığı dekolman riskini 14.1 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).HELLP sendromu varlığı dekolman riskini yaklaşık 18 kat arttırmaktadır, ancak bu artışın p-değeri sınırda anlamlıdır ($p=0.055$).Antihipertansif ilaç kullanımı dekolman riskini 3.17 kat arttırmaktadır ($p=0.045$).Hemogloblin değerindeki her bir g/dL azalma dekolman riskini %27 oranında azaltmaktadır ($p=0.004$).WBC sayısındaki her bir birimlik artış dekolman riskini %33 oranında arttırmaktadır ($p=0.001$).Kompresyon sütürüuygulanması dekolman riskini yaklaşık 10 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Plasental anomali varlığı dekolman riskini 7.2 kat arttırmaktadır ($p=0.008$).Sezaryenler arasındaki sürenin her bir ay kısalması dekolman riskini %28 oranında azaltmaktadır ($p=0.001$).DMAH kullanımı dekolman riskini 3.89 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Aspirin kullanımı dekolman riskini 14.1 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Bu değişkenler, tekrar dekolman olma riskini anlamlı şekilde etkilememektedir.

Sonuç: Dekolman plasenta maternal ve fetal mortaliteyi arttıran öngörülemeyen bir gebelik komplikasyonudur ve bunun tekrar edilmesi çok daha katastrofik durumlara sebep olabilir, o yüzden bir sonraki gebelikte tekrar etme riskini araştırdığımız bu çalışmada tedavi gebelik varlığı, sezaryen sayısında artma, erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği, preeklampsi, proteinüri, WBC artışı plasental anomali varlığı, DMAH ve aspirin kullanımı, gebelik haftasında azalma, preoperatif hemoglobin değerinde azalma, sezaryenler arasındaki sürede azalma deolman plasenta riskinin arttığını tespit ettik. Ancak bu konuda çok merkezli prospektif randomize kontrollu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Dekolman plasenta, tekrarlayan dekolman plasenta, preeklampsi, IUGR, hipertansiyon

ABSTRACT

Objective: Placental abruption is considered an unpredictable pregnancy complication that increases maternal and fetal mortality. Our research aims to evaluate the maternal and fetal prognosis of pregnant women who underwent emergency cesarean section due to placental abruption in their next pregnancies.

Materials and Methods: This study included 54 pregnancies that were delivered by cesarean section with the preliminary diagnosis of placenta abruption at the Gynecology and Obstetrics Clinic of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Hospital between 2013 and 2023, and the diagnosis of placental abruption was confirmed during the operation. Of the 186 pregnant women who were taken to labor with clinical and sonographic suspicion of placenta abruption, 9 of them were not diagnosed macroscopically and histologically, 5 of them were diagnosed as abruption after vaginal birth, 7 of them were diagnosed as abruption after vaginal birth, 7 of them were referred because the abruption percentage was below 30%, and 3 of them were referred from an external center after cesarean section. 60 of them were in the last pregnancy, 11 of them had bilateral tubal ligation, and 32 of them were not included in the study because they could not be reached. Pregnant patients older than the 20th week of gestation who were diagnosed with abruptio placentae were included in the study. The diagnosis of abruptio placenta was made by observing abruptio placenta as a result of macroscopic examination of the placenta along with specific clinical ultrasonography image. Research data were obtained retrospectively from patients' archive files and electronic information system. At the same time, all patients were called by accessing their telephone information through the hospital system. The patients' surgery notes, epicrisis and outpatient clinic records were examined through the hospital system.

Results: This study included 54 women with a history of placental abruption and 100 pregnant women without a history of abruption but who had delivered by cesarean section. This research was completed with a total of 154 pregnant women. It was aimed to compare the sociodemographic and clinical characteristics of the detachment and control groups and the parameters that may affect the risk of re-detachment. For each additional year of age at the previous pregnancy, the risk of detachment increases by approximately 6%; however, this increase is not statistically significant ($p=0.090$). A 2% decrease in the risk of detachment was

observed with each year of decrease in age at the next pregnancy, but this decrease was not statistically significant ($p = 0.52$). A 3% decrease in the risk of detachment was observed with each unit decrease in BMI, which is statistically significant. is not significant ($p=0.32$). Each increase in the number of pregnancies increases the risk of detachment by 1%, this change is not statistically significant ($p = 0.91$). Each increase in the number of births increases the risk of detachment by 33%, but this is not statistically significant ($p = 0.16$). Presence of GDM Although it causes an increase in the risk of detachment, this increase is not statistically significant ($p = 0.74$). Although the presence of gestational hypertension leads to a decrease in the risk of abruption, this decrease is not statistically significant ($p = 0.49$). Changes in platelet count do not affect the risk of detachment ($p = 0.79$). These variables do not appear to affect the risk of re-detachment. On the other hand, variables that significantly affect the risk of re-detachment are:

The risk of detachment increases 3.17 times in pregnancies supported by treatment ($p = 0.045$). Each increase in the number of cesarean sections increases the risk of detachment by 54% ($p = 0.025$). Each week of decrease in the week of pregnancy for the week in the previous pregnancy reduces the risk of detachment by 53% ($p = 0.001$). Each week of reduction in the gestational age for the next week reduces the risk of detachment by 41% ($p=0.001$). Each increase in the number of abortions reduces the risk of detachment by 58% ($p=0.002$). Each increase in the number of curettages reduces the risk of detachment by 44%. ($p=0.023$). Premature rupture of membranes increases the risk of detachment by 19.5 times ($p=0.001$). The risk of detachment in pregnancies with fetal growth restriction increases by 3.45 times ($p=0.007$). The presence of preeclampsia increases the risk of detachment by 8.1 times ($p=0.001$). Proteinuria. Its presence increases the risk of detachment by 14.1 times ($p = 0.001$). The presence of HELLP syndrome increases the risk of detachment by approximately 18 times, but the p-value of this increase is borderline significant ($p = 0.055$). The use of antihypertensive drugs increases the risk of detachment by 3.17 times ($p = 0.045$). Each g/dL decrease in hemoglobin value reduces the risk of detachment by 27% ($p = 0.004$). Each unit increase in the WBC count increases the risk of detachment by 33% ($p = 0.001$). Application of compression suture increases the risk of detachment by approximately 10 times ($p = 0.001$). Presence of placental anomaly increases the risk of abruption by 7.2 times ($p=0.008$). Shortening the time between cesareans by each month reduces the risk of abruption by 28% ($p=0.001$). Use of LMWH increases the risk of abruption by 3.89 times ($p=0.001$). Aspirin

use It increases the risk of detachment by 14.1 times ($p = 0.001$). These variables significantly affect the risk of re-detachment.

Conclusion: Placental abruption is an unpredictable pregnancy complication that increases maternal and fetal mortality, and its recurrence may cause much more catastrophic situations, so in this study we investigated the risk of recurrence in the next pregnancy, presence of treatment pregnancy, increase in the number of cesarean sections, premature rupture of membranes, fetal growth restriction, preeclampsia. We found that the risk of placenta increases without the presence of proteinuria, increased WBC, presence of placental anomaly, use of LMWH and aspirin, decrease in gestational age, decrease in preoperative hemoglobin value, decrease in the time between cesareans. However, multicenter prospective randomized controlled studies are needed on this subject.

Key words: Abrupt placenta, recurrent placental abruption, preeclampsia, IUGR, hypertension



1.GİRİŞ

1.1. Hipotez ve amaç

Dekolman plasenta, doğumun ikinci aşaması tamamlanmadan önce plasentanın rahim duvarından erken ayrılması olarak tanımlanır. Hamileliğin ikinci yarısında kanamanın nedenleri arasında yer almaktadır. Dekolman plasenta nadir görülsede ciddi bir gebelik komplikasyonudur ve hem maternal hem de fetüsün sağlığını riske atar. Dekolman plasentaya ablasyo plasenta da denilmektedir [1]. Dekolman plasentanın kesin etiyolojisi bilinmiyor. Bununla birlikte, ortaya çıkmasıyla ilgili bir dizi faktör vardır. Risk faktörleri 3'e ayrılır: davranışları da içeren sağlık geçmişi, geçmiş doğum olayları, mevcut hamilelik ve ani travma öyküsü . Plasentanın ayrılması riskini artıran sağlık öyküsü sırasında belirlenebilecek faktörler arasında sigara içmek, hamilelik sırasında kokain kullanımı, 35 yaş üstü anne yaşı, hipertansiyon ve önceki gebelikte dekolman plasenta yer alır. Plasental abrupsiyonu hızlandırabilecek mevcut gebeliğe özgü koşullar çoğul gebelik gebelikleri, polihidramniyos, preeklampsi, ani uterin dekompresyon ve kısa göbek kordonudur. Son olarak, motorlu araç çarpışması, düşme veya karna darbe ile sonuçlanan şiddet gibi karın travması plasentanın ayrılmasına neden olabilir. Plasentanın ayrılması, plasentayı destekleyen vasküler yapılarda bir sorun olduğunda meydana gelir. Yani rahim iç zarı ile plasentanın anne tarafını birbirine bağlayan damar ağları yırtılır. Bu vasküler yapılar fetüse oksijen ve besin sağlar. Hipertansiyon veya madde kullanımı veya uterusun gerilmesine neden olan koşullar nedeniyle damar yapıları bozulduğunda damar ağının bozulması meydana gelebilir. Rahim bir kastır ve elastiktir, oysa plasenta rahimden daha az elastiktir. Bu nedenle rahim dokusu aniden gerildiğinde plasenta sabit kalır ve rahim duvarını plasentaya bağlayan damar yapısı yırtılır [2]. Ablasyo plasentada maternal şiddetli kanama, Fetal ölüm, Anne ölümü, Prematüre bebek doğurma,k Pıhtılaşma bozukluğu, Transfüzyonla ilişkili komplikasyonlar, Histerektomi, Sezaryen doğum oranında artma gibi komplikasyonlar ortaya öikmektedir, Vakaların %4 ila %12'sinde nüks rapor edilmiştir. Plasental dekolmanı olan kadınlarda olumsuz kardiyak olay riskinin arttığı rapor edilmiştir. Araştırmamızda, kliniğimize plasenta dekolmanı nedeni ile acil sezeryan yapılan gebelerde,bir sonraki gebeliklerinde maternal ve fetal prognoz değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İnsan plasenta gelişimi

Term bir gebenin tipik plasentası 470 gr ağırlığında,22 cm çapında yuvarlak ya da oval şekilli ve 2,5 cm merkezi kalınlığa sahiptir.Bir plasental disk yüzeyi bazal plaka olarak adlandırılır ve bazal plakanın yarıklara bölünmüş kısımlarına kotiledon denilmektedir.Plasentanın santral kısmından umbilikal kordonun giriş yaptığı fetal yüzey ise koryonik plaka olarak adlandırılır.Umbilikal kordon damarlarından köken alan büyük fetal damarlar plasenta parankiminin kök villusuna girmeden önce koryonik plaka boyunca yayılır ve dallara ayrılır.Bunları takip ederken,fetal arterler neredeyse her zamna venleri önde çaprazlar.Koryonik tabaka ve damarları,doğum sonrasında plasenta üzerinden kolayca sıyrılabilen ince bir amniyon ile örtülüdür.

Maternal ve fetal arayüz olarak plasenta kritik rollere sahiptir:

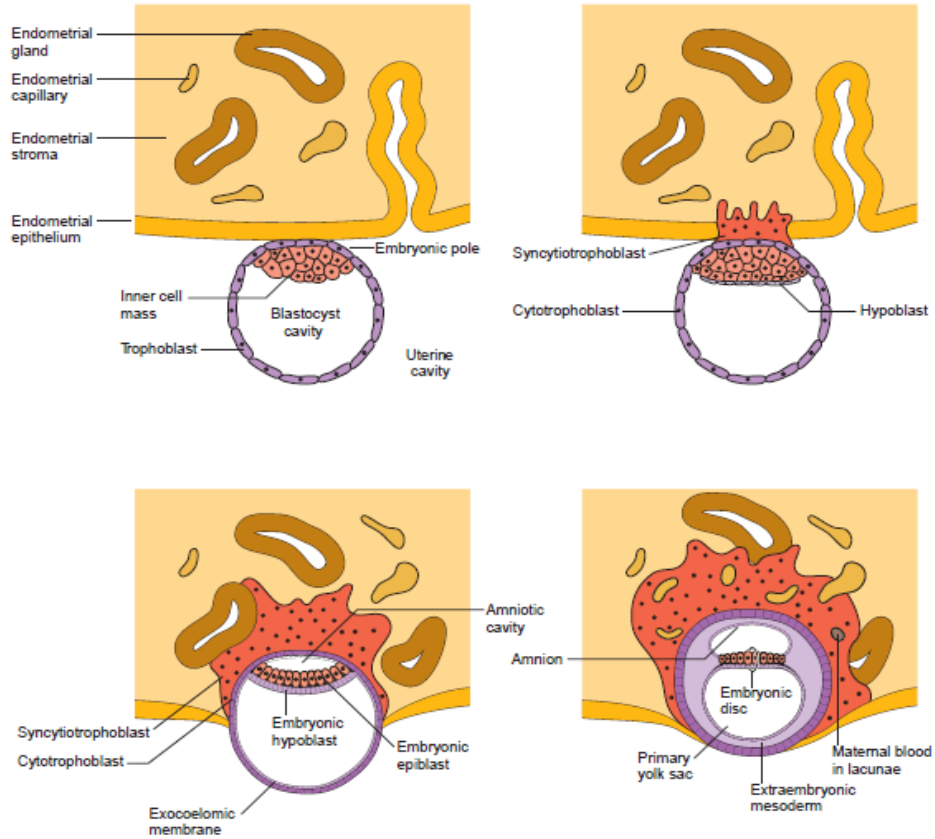
- İmmün sistemin fetal allograftın reddini önlemesi
- Oksijen ve besin maddelerinin maternal dolaşımdan fetal dolaşıma transferi
- Karbondioksit ve atıkların fetal dolaşımdan maternal dolaşımına transferi
- Hem anne metabolizmasını hem de fetal büyüme ve gelişmeyi düzenleyen gerekli peptit ve steroid hormonlarının sentezi

Trofoblastın implantasyonu ve invazyonu — Plasenta, embriyo ve fetüsün gelişimi fertilizasyondan sonra başlar:

- Fertilizasyondan sonraki 1 ila 3. günlerde, fallop tüpü içinde zigot (dölllenmiş yumurta) oluşur.
- 4. günde morula (blastomer oluşan solid bir hücre kütle) uterusu girer.
- 5. Günde morula içinde sıvı birikir ve hücrelerde polarizasyon meydana gelir sonra morula blastokiste dönüşür. Blastokistin bir dış hücre katmanı (trofoblast) plasentayı ve fetal membranları oluşturacak, birde iç hücre katmanı (embriyoblast) embriyoyu oluşturacak sıvıyla dolu bir boşluk vardır. İç ve dış hücre kütleleri çoğalır ve büyümekte olan blastokist zona kabuğundan çıkana kadar sıvı boşluğu genişlemeye devam eder. Başlangıçta oksijen ve metabolik substratları sağlayan uterus sekresyonları

ile temas halinde; ancak bu salgılar kısa sürede daha fazla gelişmeyi desteklemek için yetersiz kalır.

- 6. günde, blastokist desidual dokuya implante olur ve bu da büyümenin devamı için gerekli olan substratlara (glikojen dolu stromal hücreler) erişim sağlamaktadır. İmplantasyon, blastokistin optimal bir lokalizasyona (tipik olarak uterusun orta ila üst ön veya arka duvarı) ulaşp, adezyonu ve invazyonu sonucunda gerçekleşir.



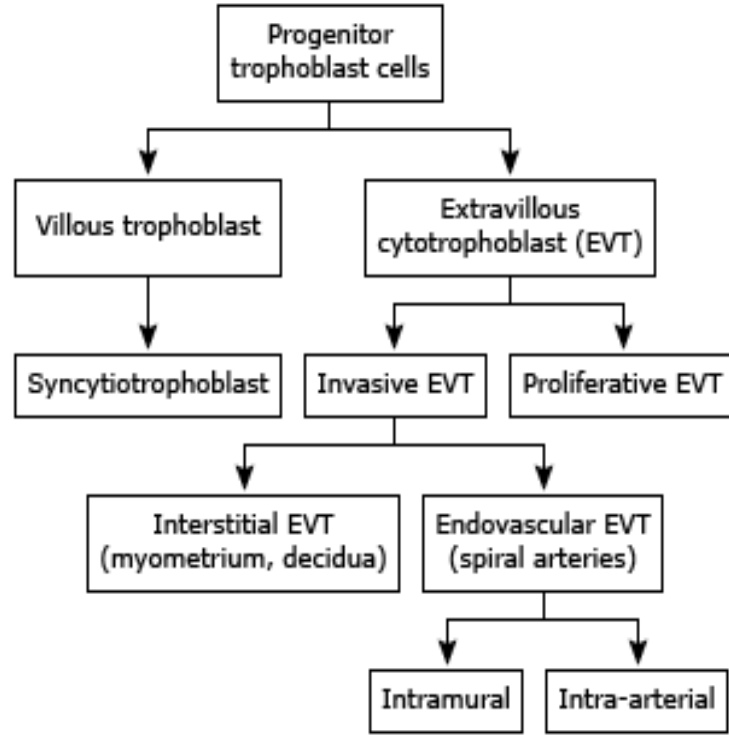
Şekil 1: İmplantasyonu anlatan şekil

Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite 9. Baskı

- 13. günde, trofoblastın desiduanın derinliklerine doğru erozyonu ile vakuoller oluşur ve birleşerek lakunalar meydana. Lacunar boşluklar daha sonra intervillöz boşluklara dönüşür.

- Plasentanın kök hücresi progenitör sitotrofoblast hücresidir. Bu hücreler gebelik boyunca çoğalır ve iki yol boyunca farklılaşarak villöz sitotrofoblast (iç hücre tabakası)

oluşturur ve sonuçta sinsityotrofoblast (dış hücresel tabaka) ve ekstrasvillöz sitotrofoblast (EVT) oluşumlarına yol açar.



Şekil 2:Ekstrasvillöz trofoblast (EVT) oluşumu

Sinsityotrofoblast, gazların, besinlerin ve atık ürünlerin taşınması ve plasental, fetal ve maternal sistemleri düzenleyen peptid ve steroid hormonlarının sentezi dahil olmak üzere çeşitli işlevlere sahip özel bir epiteldir hücresidir. EVT'nin proliferatif ve invazif bileşenlerden oluşur. Ayrıca invaziv ve proliferatif olmayan migratuvar bir EVT de vardır; bu hücreler hücre adalarını, septumu, koryon plakasını ve koryon levayı doldurur.

Gebeliğin dört ila beşinci haftasında (adet tarihlemesindeki değişikliğe dikkat; yani, fertilizasyon gününden ziyade son adet döneminin ilk gününden itibaren hesaplanır), EVT, tabanında proliferatif trofoblast ve distal kısımda invaziv trofoblast bulunan sütunlarda yerleşir. Desiduayı invaze eden EVT'ye interstisyel EVT adı verilirken, spiral arterleri invaze edip yeniden şekillendiren EVT'ye endovasküler EVT adı verilmektedir. Endovasküler invazyon (intramural veya intra-arteriyel), vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin değiştirilmesini veya migrasyonunu ve sonunda dar spiral

arterlerin geniş uteroplasental arterlere dönüşümünü sağlar. Genişlemiş spiral arterler ve endometriyal damarlar arasındaki anastomozlar, sonunda kanı laküner sistemin düşük dirençli vasküler ağına dağıtan ve böylece uteroplasental dolaşımı sağlayan maternal sinüzoidleri oluşturmaktadır.

İnvazyon sırasında, EVT farklılaşma ve invazyon sürecindeki rol alan spesifik proteinleri ifade etmektedir. Bunlar arasında integrin hücre-hücre dışı matris antijenleri, matris metaloproteinazlar (MMP'ler), transforming growth factor-beta (TGF-beta), vascular endothelial growth factor (VEGF) ve VEGF reseptörleri gibi sinyal iletilici proteinleri ve insulin-like growth factor 2 yer almaktadır.

Desidua ve miyometriyumu invaze etmek için EVT'nin, MMP proteaz ailesinin birkaç üyesini aracılığı ile hücre dışı matrisi yıkımı gerekir. Bu MMP'lerin aktivitesi, doku inhibitörleri (TIMP'ler) tarafından düzenlenmektedir. Tüm MMP'lerin inhibitörü olan TIMP-1 ve TIMP-2, desidual hücrelerde ve EVT'lerde mevcuttur. Hepatosit büyüme faktörü (HGF), met reseptörü yoluyla trofoblast invazyonu ve MMP-9'un indüksiyonunu uyarmaktadır. Desidua, trofoblast invazyonunu modüle eden lokal olarak etkili faktörleri (sitokinler, proteaz inhibitörleri) salgılayarak engellenmemiş EVT invazyonunu önlemektedir.

Trofoblast kabuğu, uteroplasental damarların uçlarını gebeliğin erken döneminde tıkar, böylece gebeliğin çok erken dönemlerinde plasental doku, histiyotrofik beslenme ile desteklenen düşük oksijenli bir ortamda gelişimini sürdürür.[3, 4] Histiyotrof, hücre dışı bir materyal olarak desiduada endometriyal bezler tarafından sentezlenir ve maternal ve fetal dokular arasında birikir. Başlangıçta blastokistin trofektodermi tarafından, daha sonra plasentanın trofoblastı veya yolk kesesinin endodermi tarafından fagosite edilir. Bu ortamın gelişmekte olan embriyoyu oksijen radikali aracılı teratogenezden koruduğu öne sürdürülmüştür.[5]

●Gebeliğin altı ila yedinci haftasından itibaren, tıkaçların ilerleyici ve sarayla parçalanması, daha önce avasküler olan villöz aralığa maternal kan akışına izin verir [6], villöz dokuyu yıkar ve böylece hemotrofik beslenme (yani, anne ve fetal dolaşım arasında kanla taşınan materyallerin değişimi) ve intraplasental oksijen konsantrasyonunun üç kat artmasına sebep olur.

Oksijen, bazı gebeliklerde oksidatif stresi yolu ile riskli olup düşüklere yol açan açmaktadır.[7-9] Oksijen transcription factor hypoxia-inducible factor 1 and TGF-beta-3 (bir invazyon inhibitörü) ekspresyonu ile trofoblast invazyonunu ana düzenleyicisi olarak işlev göstermektedir. Gebeliğin çok erken dönemlerinde oksijen konsantrasyonu

düşük olduğunda bu faktörlerin aktivitesi yüksektir, dolayısıyla trofoblast invazyonu uyalırır. Oksijen konsantrasyonunda artış bu faktörlerin aktivitesi ve dolayısıyla trofoblast invazyonu azaltır. İn vitro düşük oksijen saturasyonu (hipoksi), EVT yolunda trofoblast farklılaşmasını uyarmaktadır [10].

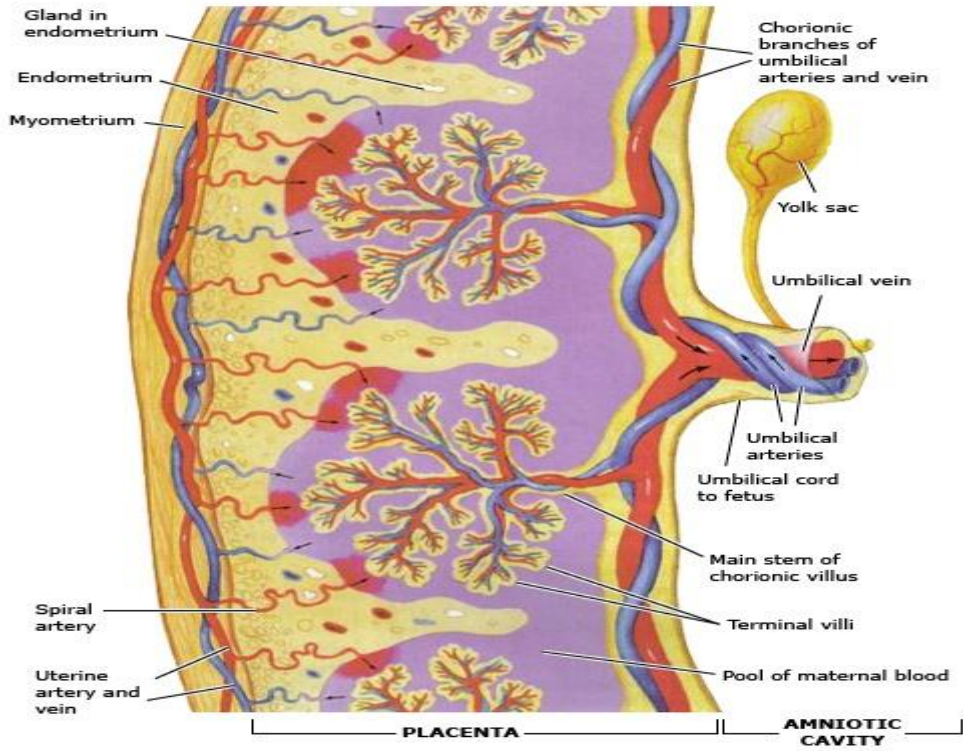
Villöz gelişim

- Fertilizasyondan sonraki 2. haftada, sitotrofoblast çekirdeğine sahip bir sinsityotrofoblast tabakası, birincil mezenkimal villiyi oluşturmak için laküner boşluğa doğru yol alır. Daha da geliştikçe villuslar embriyonik mezodermin iç çekirdeğine nüfuz edip ve ikincil villus halini alır.
- Fertilizasyondan sonraki 3. haftada, embriyonik mezoderm, daha sonra umblikal kord ve embriyoda gelişen damarlara bağlanan kan damarlarına farklılaşır ve böylece üçüncül villus oluşumunu sağlar.

Bazı villuslar annenin desiduasına bağlanır, bazıları ise lakunada serbestçe yüzmektedir. Embriyonik dolaşım her zaman maternal desidul doku ve kanından bir trofoblastik tabaka şeklinde ayrılmaktadır.

Villöz sitotrofoblast hücreleri, birinci trimesterde plasenta villusunun çevresinde sürekli bir katman (Langhans katmanı) oluşturup öncül hücreleri, üstteki sinsityum üyeleri olarak sinsityotrofoblasta aktarır. Gebeliğin sonlarında villöz sitotrofoblast hücresi az sayıda bulunur. Termde sinsityotrofoblastın yüzey alanı 12 ila 14 m² dir. Sinsityotrofoblastın döngüsü, villöz sitotrofoblastın füzyonu ve apoptoz oranları ile kontrol edilmektedir. İnsan endojen retrovirüs HERV-W'den türetilmiş sinsitin proteini, sinsityotrofoblastta yüksek düzeyde eksprese edilir ve sitotrofoblast füzyonu ve trofoblastın sinsityalizasyonuna sebep olur [11]. Preeklampitik gebeliklerde sinsitin ekspresyonu azalmaktadır [12, 13].

Damar gelişimi : Kan damarlarının kapladığı plasentanın oranı, besin taşınmasını kolaylaştırmak için gebelik boyunca artmaktadır. İnsan plasental vasküler gelişiminin üç aşaması var: vaskülojenezin başlangıç aşamasıdır ve ardından dallanma ve ardından dallanmayan anjiyogenez aşaması gelmektedir. İki umblikal arter ve ven, koryonik plaktaki öncü villus ile temas etmeden önce plasentanın fetal yüzeyinde dallara ayrılıp gebeliğin erken döneminde olgunlaşmamış ara villusları ve gebeliğin geç döneminde olgun ara villusları oluturmak için birçok kez daha bölünürler. Daha sonra fonksiyonel değişim birimleri olan terminal villusun kapiller halkaları ile anastamoz yapar .



Şekil 3: Plasentanın vasküler yapısı

Vander AJ, Sherman JH, Luciano DS. İnsan Fizyolojisi, 6. baskı, McGraw-Hill, Inc 2001. s.679. Orijinal Şekil 19-24. Telif Hakkı © 2001 McGraw-Hill'e aittir.0000000

Terminal villusların her biri sinüzoidler oluşturan üç ila beş kılcal damar içerir, bunun amacı belki de gaz ve besin değişimi için zaman kazanmak için vasküler direnci azaltıp ve kan akışını yavaşlatmaktır. Hipoksi dallanma anjiyogenezi teşvik ettiğinden, oksijen de villöz vaskülogenezi düzenlemektedir [14].

Antitrombotik aktivite – Plasental damar sistemindeki tromboz gebelik kaybına sebep olabilir. Intervillöz boşlukta kanın stazını ve pıhtılaşmasını önlemek için, trofoblast, trofoblast yüzeyine trombosit ve lökosit adezyon ve agregasyonunu önleyen maddeleri (ADPaz, nitrik oksit ve karbon monoksit) aktif olarak salgılamaktadır [15].

Trofoblast yüzeyi ayrıca antikoagülan özelliği vardır. Sinsitizasyon sırasında, trofoblast yüzeyinde negatif yüklü fosfolipidler eksprese edilir ve bu potansiyel olarak intrinsek koagülasyon yolağını aktive eder. Annexin A5 Ca^{2+} /fosfolipide bağımlı protein ailesinin bir üyesidir, negatif yüklü fosfolipitlere bağlanır ve plasentanın villöz trofoblastında tromboz ve homeostazın düzenleyicisi olduğu ve burada antikoagülan olarak etki gösterdiği ve bu sayede trofoblast yüzeyi üzerinde koruyucu bariyer oluşturur [16]. Antifosfolipid antikorların

anneksin A5'in fonksiyonunu bozarak koagülasyona yol açtığı ve dolayısıyla normal trofoblast fonksiyonunu bozduğu düşüncesi öne sürülmüştür [17].

2.2.Plasentanın anormal gelişimi

Preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlaması — Trofoblast farklılaşmasındaki değişiklikler çeşitli patofizyolojik durumlarda meydana gelir ve preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlaması (FGR) gibi gebelik dönemindeki olumsuz sonuçlara sebep olabilmektedir.

Preeklampsi ve FGR, endovasküler ekstrasvillöz trofoblast (EVT) invazyonundaki kusurlarla ilişkili olabilmektedir. Bu patolojik durumlar bazı spiral arterlerin hiç invaze almadığı ve bazılarının da yüzeysel invazyonu ve sonuçta spiral arterlerin gebeliğe fizyolojik adaptasyon sağlamadığına ve damarlara kan akışının azalmasına yol açarak intervillöz boşlukta göreceli hipoksi/iskemiye sebep olabilmektedir. Ancak interstisyel EVT yoğunluğu preeklampsili gebeliklerde farklılık göstermez. Normal gebelikte minimal EVT apoptozu görülür, ancak preeklampside hücrelerin yüzde 15 ila 50'si apoptotiktir; bu durum spiral arterlerin etrafındaki makrofajlarla ilişkili olabilmektedir [15].

Hatalı invazyon mekanizması, protein ekspresyonundan kaynaklanır. Örneğin, integrin ekspresyonu ve artan TGF-beta ekspresyonunun, trofoblast invazyonun inhibe edilmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür [18].

Plasenta akreta spektrumu – Plasenta akreta spektrumunda (PAS), bağlantı villöz doku altta yatan miyometriyumla ve bazen serozaya veya ötesine doğrudan invaze olur. Bu patolojinin altta yatan sebebi desidual defekt mi, diğer fiziksel faktörlerden (örneğin skarlaşma), trofoblastın aşırı invazyonundan mı yoksa bu faktörlerin bir kombinasyonundan mı kaynaklandığı tartışmaya açıktır. İnvazyon derinliğini etkileyen faktörler: accreta'ya karşı increta'ya karşı percreta da belli değildir.

PAS, hem interstisyel hem de endovasküler trofoblastların invazyon derinliğinin artmasıyla başlantılı, ancak dış miyometriyal damarlar yeniden şekillenmemiştir; bu, derin miyometriyal invazyonun sebebi sadece desidual doku eksikliği değildir . PAS'ın önceki sezaryen doğum ve endometrial kürtaj öyküsü ile güçlü ilişkisi, uterus skarlaşmasından kaynaklandığı ve invazyonunun derinliği orijinal skarın derinliğine bağlıdır [19].

Gestasyonel trofoblastik hastalık — Gestasyonel trofoblastik hastalık (GTD), trofoblastın anormal çoğalmasından kaynaklanır.

2.3.Plasentanın metabolik ve endokrin fonksiyonları

Sağlıklı bir gebeliğin sürdürülebilmesi için plasentanın metabolik ve endokrin fonksiyonlarının sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir. Gebeliğin sonlarında fetüsün yalnızca altıda biri büyüklüğünde olmasına rağmen, plasentanın metabolizma hızı altı kat daha fazladır ve rahim dolaşımı yoluyla sağlanan oksijen ve glikozun yaklaşık yarısını tüketir. Üretilen enerjinin üçte biri plasental hormon sentezini, üçte biri ise plasental taşıma aktivitesini destekler. Plasental metabolizmadaki değişiklikler fetüse ulaşan besin miktarını ve dolayısıyla büyümesini etkileyebilir.

Metabolik fonksiyonlar : Placenta, gelişmekte olan fetüs için enerji kaynakları olan glikojen ve kolesterolü sentezlemesinde önemli rolü vardır.

●**Glikojen sentezi** – Placenta, enerji rezervi olarak depoladığı önemli miktarda glikojeni sentezlemektedir. Glikozun anne dolaşımından alınması, endotel, bazal desidua ve insan plasentasının ekstrasillöz trofoblastlarına GLUT-3 taşıyıcısı ile birlikte eksprese edilmektedir [20].

●**Kolesterol sentezi** – Fetüsün kolesterol ihtiyacı yüksektir. Gebeliğin erken döneminde, annenin kolesterolü bu gereksinime önemli ölçüde katkı sağlarken, gebeliğin geç döneminde fetüs, annenin yağ asitlerinden kolesterol sentezler [21]. Plasental kolesteroldan, plasental progesteron ve östrojen sentezlenir .

●**Protein metabolizması** – Plasental protein metabolizması büyük ölçüde gebelik boyunca fetal büyümenin talepleri tarafından yönetilmektedir. Gebeliğin 10. haftasında plasental protein üretimi günde yaklaşık 1,5 g'dır, ancak termde günde 7,5 g'a artmaktadır [22].

●**Laktat** – Glikoz metabolizmasının bir ürünü olan laktat, fetal substrat olarak placenta tarafından büyük miktarlarda üretilmektedir. Sinsityotrofoblastın hem mikrovillus hem de bazal membranlarında aktif olan L-laktat taşıyıcıları tarafından plasentadan etkili bir şekilde uzaklaştırılmaktadır [23].

Endokrin fonksiyonları : Placenta, anne ve fetüs arasındaki herhangi bir iletişimde humoral ajanlar gereklidir. Placenta önemli bir endokrin organdır ve hormonları hem fetal hem de anne dolaşımına salgılar ve bu sayede parakrin ve otokrin sinyaller oluşturmaktadır.

Plasentanın ürettiği hormonlar iki kategoriye ayrılabilir:

●**Peptit hormonları:**

Human chorionic gonadotropin [hCG]

Human chorionic somatomammotropin (hCS)

Sitokinler

Growth hormon,
İnsulin-like growth factors [IGFs]
Corticotropin-releasing hormone [CRH]
Vascular endothelial growth factor [VEGF],
Placental growth factor [PlGF],
Soluble FMS-like tyrosine kinase 1 [sFLT-1])

●**Steroid hormonları:**

Östrojenler
Progesteron
Glukokortikoidler

Peptit hormonları : Plasental hormonların koryon villusunun trofoblastları tarafından sentezlenmektedir.

●**İnsan koryonik gonadotropin** – hCG, sinsityotrofoblast tarafından anne kanına salgılanır ve gebeliğin erken döneminde korpus luteumun endokrin aktivitesini (yani progesteron sentezini) destekler. Konsepsiyondan sonraki 8. günde anne serumunda tespit edilebilmektedir. HCG seviyeleri gebeliğin erken evreleri boyunca yükselip 8. haftada maksimum seviyesine ulaşır. 13. haftaya gelindiğinde seviye önemli ölçüde düşer ve doğuma kadar düşük bir sabit duruma ulaşır. Bu zamana kadar plasentanın kendisi hamileliği destekleyecek kadar progesteron üretir [24].

●**Başlangıçta insan plasental laktojeni (hPL) olarak bilinen insan koryonik somatomammotropin** - hCS, tek zincirli peptit yapıda bir hormon olarak trofoblast tarafından sentezlenir ve gebelikle haftaları ilerledikçe düzeyleri artmaktadır (termde 1 g/gün). hCS'nin temel etkisi, hafif bir insülin direnci oluşup ve annenin insülin salgısını artırır bu sayede maternal glikoz kullanımını azaltıp yağ asidi depolarını harekete geçirerek fetüs için glikoz yeterli miktarda glikoz temin eder.

●**İnsülin benzeri büyüme faktörleri** – IGF sinyal sistemi normal fizyolojide ve fetal büyümenin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Üç ligand, insülin, IGF-1 ve IGF-2, en az dört reseptör ve altı IGF bağlayıcı protein (IGFBP'ler) mevcuttur. IGF aksı, fetal ve doğum sonrası büyümenin ana düzenleyicisi olan karmaşık bir sinyal sistemidir. IGF-2, dominant büyüme faktörüdür ve IGF-1 reseptörüne bağlanarak ve hücrel proliferasyonu, hayatta kalmayı ve büyümeyi indükleyen bir sinyalleme zincirini başlatarak etki etmektedir [25].

●**Kortikotropin salgılayan hormon** – CRH, sinsityotrofoblast tarafından sentezlenen 162 amino asitten oluşan bir peptiddir. Glukokortikoidler plasental CRH ekspresyonunu

uyarır (ancak hipotalamik CRH'yi inhibe eder), progesteron ve östrojen ise CRH'yi inhibe etmektedir. Maternal dolaşımdaki CRH konsantrasyonu gebelik boyunca katlanarak artar, ancak karaciğer tarafından salgılanan bir CRH bağlayıcı proteine (CRHBP) bağlandığı için maternal hipofizindek CRHı etkilemez. CRHBP konsantrasyonları termden önce azalır, böylece serbest CRH aktif hale gelir ve bunun doğumun başlamasında rol oynadığı düşünülmüştür.

İdiyopatik erken doğumu olan hastalarda, annenin CRH konsantrasyonunda daha hızlı bir artış görülür bu da plasental CRH'nin gebelik döneminin uzunluğunu belirlediği hipotezine yol açar. Fetal dolaşıma salgılanan CRH, kortizol üretiminin artmasına, fetal akciğerin olgunlaşmasına ve sürfaktan üretiminin artmasına sebep olur. CRH ve ilgili protein ürokortin aynı zamanda fetal-plasental dolaşımın vazodilatör işlevi yapmaktadır [26, 27].

●**Vasküler endotelial büyüme faktörü, plasental büyüme faktörü ve soluble FMS-like tyrosine kinase 1** – VEGF, villöz trofoblastlarda ve makrofajlarda sentezlenir ve anne dolaşımına salgılanır. Villöz vasküler endotelde bulunan iki reseptör VEGF-R1 (FLT) ve VEGF-R2 (KDR) aracılığıyla etki eder [28]. Maternal plazmaya salgılanan VEGF'nin etkisi, çözünebilir bir bağlayıcı protein olan sFLT-1'e bağlanarak bloke olur. Hipoksi, preeklampitik gebelikte görülen artan konsantrasyonlarla birlikte hem VEGF hem de sFLT-1 üretimini uyarır. Plasentada FLT-1 ve KDR yoluyla etki eden VEGF gebeliğin erken döneminde dallanma anjiyogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

PlGF, villöz sinsityotrofoblastta ve büyük villöz damarlardan salgılanır ve VEGF-R1 ve -R2 aracılığıyla etki eder. PlGF, gebeliğin son trimesterinde dallanmayan anjiyogenezde FLT-1 yoluyla etki eder. Oksijen saturasyonu VEGF ve PlGF dengesini ve dolayısıyla görülen etkileri düzenleyebileceğini düşündürmektedir [29].

sFLT-1, sinsityotrofoblastta sentezlenir ve VEGF ve PLGF'ye bağlanarak antianjiyojenik etkisini yapar. Sentez gebelik boyunca katlanarak artar ve preeklampsi gelişen hastalarda daha da artmaktadır; burada PLGF'ye bağlanma biyoaktiviteyi azaltır, böylece vazodilatör etkisini önleyerek hipertansiyona sebep olur [30].

Steroid hormonları — Steroid hormonları, tümü kolesterolden sentezlenir. Steroid hormonları, kan dolaşımında proteine bağlı olarak taşınır ve hücrelerin iki lipit zarını kolaylıkla geçebilen lipofilik özelliğine sahiptir. Bu hormonlar hücre içi reseptörlerine bağlanarak yüksek afinite ile nükleer bağlanma bölgelerine bağlanırlar. Sonuçta hücrenin genetik aktivitesini değiştirerek biyokimyasal olayların değişimine yol açarlar.

●**Progesteron** – Progesteron, uterusun kontraksiyonunu durdurmak için gerekir. Aynı zamanda maternal immünolojik rezeksiyonundan koruyan anti-inflamatuar ve immünoşüpresif fonksiyonları içerir. Başlangıçta, endometriyumu konseptusun implantasyonuna hazırlamak amacıyla korpus luteum tarafından progesteron üretilmektedir. Ovulasyondan 35 ila 47 gün sonra, plasenta progesteron üretimini devralır (luteo-plasental değişim) ve hormon düzeyi gebeliğin sürdürülmesini desteklemek amaçlıdır.

Progesteron sentezinin maternal kolesterol gerekir, 3-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi (3-HSD) hız sınırlayıcı basamaktır. Gebelerde, progesteron konsantrasyonları 30 yaş üstü, doğum yapmamış veya sigara içmeyenlerde daha yüksek, 30 yaş altı, multipar veya sigara içenlerde ise daha düşük seviyededir [31].

●**Östrojenler** – Östrojenler, korpus luteum ve adrenal korteksin yanı sıra plasenta tarafından da salgılanmaktadır. hCG, sinsityotrofoblastın östrojen sentezini uyarır. Bununla birlikte plasenta, C21 steroidlerini 17. pozisyonda hidroksile edemediği için tek başına östrojen sentezleyemez.

Plasentayı perfüze eden anne ve öncelikle fetal kan akımları, estron ve estradiol için substrat olan dehidroepiandrosteron sülfatı (DHEAS) ve estriol için substrat olan 16-hidroksi-DHEAS'itemin eder. Fetal adrenal bezler tarafından büyük miktarlarda DHEAS salgılanır ve plasentada östrojenlere çevrilir [32]. Plasental sülfataz ile hidrolize olup DHEA ve 16-hidroksi-DHEA'yı verir; bunlar daha sonra 3-HSD ve aromataz tarafından östrojene dönüştürülür.

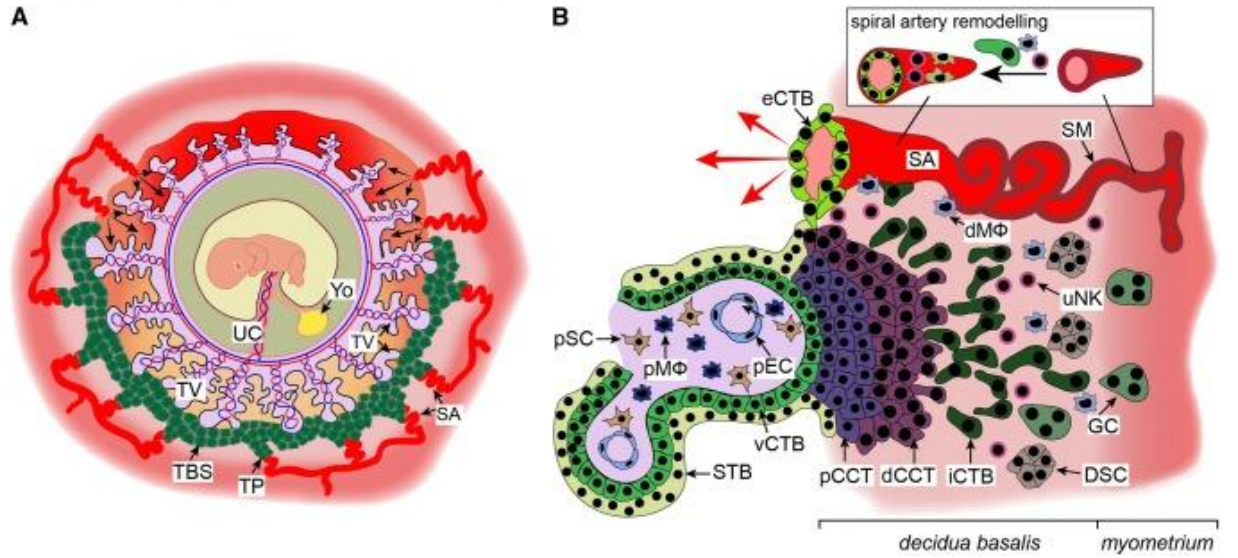
Aromataz oksijene duyarlı olması nedeni ile plasenta yetmezliği olan hastalarda östrojen konsantrasyonunun düşük olmasını öngörülmektedir.

Fetüs kız olduğunda plasental östrojen üretimi daha yüksektir ve doğuma kadar seviyesi plato çizer [31]. Gebe kişilerde östrojen konsantrasyonları 30 yaşın altındaki veya doğum yapmamış kişilerde daha yüksek, 30 yaş üstü veya multipar olanlarda ise daha düşük seviyededir [31].

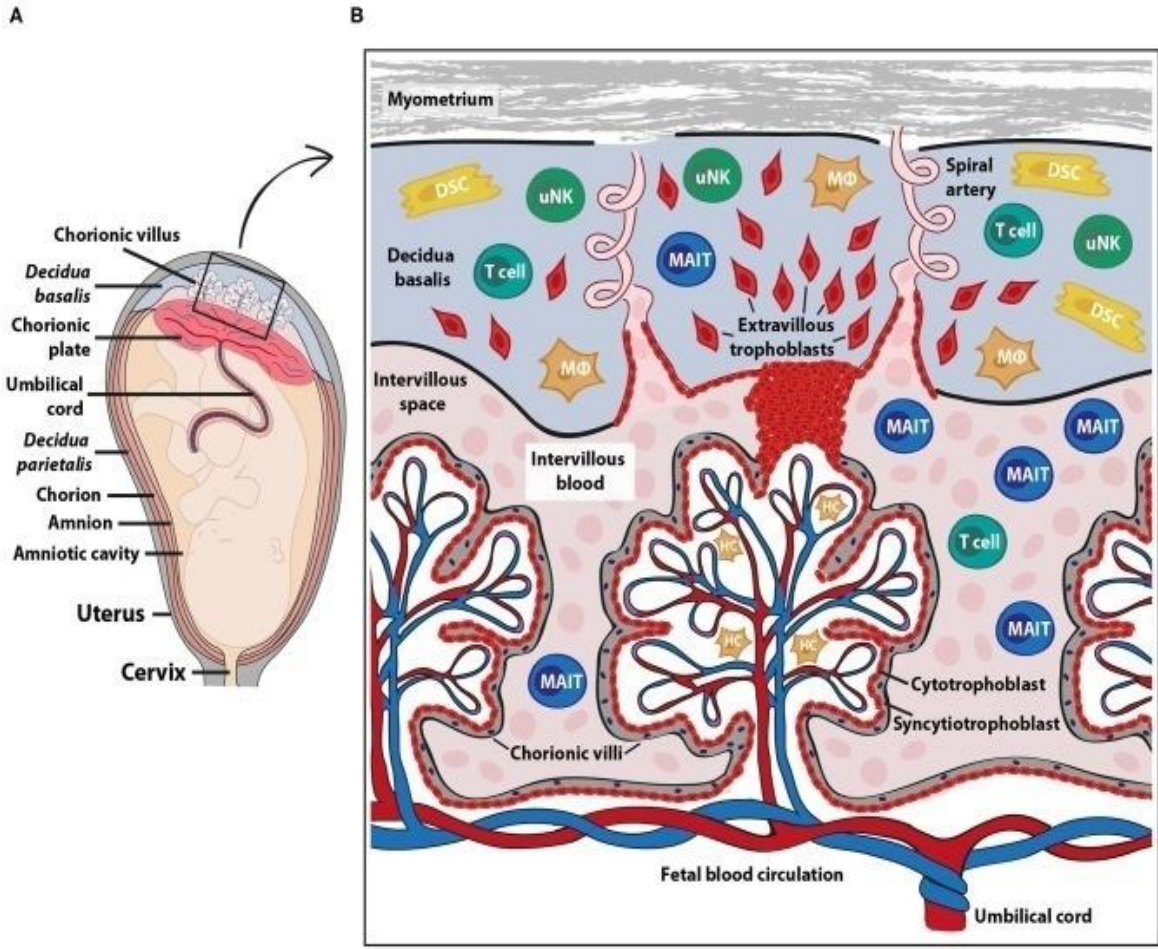
●**Glukokortikoidler** – Glukokortikoidler organların gelişimi ve olgunlaşmasının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, fetüsün aşırı anne glukokortikoidlerine maruz kalması, büyüme kısıtlamasına neden olabilir ve daha sonraki yaşamda hipertansiyon gibi sorunların sebebi olabilir. Plasenta, glukokortikoidleri de novo sentezine yol açmasa da, glukokortikoidlerin redüksiyonu (11-beta-HSD1) veya oksidasyonunu (11-beta-HSD2) katalize eden 11-beta-hidroksi-

steroid dehidrojenaz enzimleri yoluyla fetal glukokortikoidlere maruz kalmayı düzenlemektedir.

11-beta-HSD2, sinsityotrofoblast tabakası boyunca yerleşir, ekspresyonunun gebelik yaşıyla birlikte artar [33] ve kortizolün inaktif kortizona metabolize edilmesine hizmet eder, böylece fetüsü aşırı anne kortizol maruziyetine karşı korumaktadır. Ek olarak, intervillöz boşluğa kan akışı sağlandığında 10 ila 12. gebelik haftaları civarında 11-beta-HSD2'de önemli bir artış görülür [34].



Şekil 4: Trofoblastik kabuğun gelişimi ve plasental ankraj villusunun oluşumu. [35]



Şekil 5: Gebeliğin son döneminde fetal-maternal arayüz ve bağışıklık hücreleri.

Plasenta, anne ve fetusun kan dolaşımı arasında besin ve gaz alışverişini sağlamaya yarar. Fetal-maternal arayüzün fetal kısmı, koryonik plakadan (A) intervillöz boşluğa uzanan ve annenin intervillöz kanıyla yıkanan koryonik villuslardan oluşur. (B). Anne tarafında, desidua parietalis ve desidua bazalis sırasıyla fetal membranlarla (amniyokoryon) ve istilacı fetal ekstravillöz trofoblastlarla doğrudan temas halindedir (A). Villöz kan, intervillöz boşluğa spiral arterler (B) yoluyla girer ve bu bölmeyi uterus damarları (gösterilmemiştir) yoluyla terk eder. Intervillöz kandaki annenin bağışıklık hücreleri fetal sinsitiyotrofoblastla doğrudan temas halindedir ve desidual bağışıklık hücreleri ekstravillöz trofoblastlarla etkileşime girebilir (B). DSC, yaprak döken stromal hücreler; HC, Hofbauer hücreleri (fetal makrofajlar); MAIT, mukozal ilişkili değişmez T hücreleri; MΦ, makrofajlar; uNK, rahim doğal öldürücü hücreleri. Villöz boşluktaki pembe hücreler eritrositleri temsil etmektedir [36].

2.4.Dekolman plasenta

2.4.1.İnsidans ve tanımı

Plasenta dekolmanı gebelik sırasında ciddi bir obstetrik komplikasyondur, plasantanın desiduada 20. gebelik haftasında veya sonrasında erken ayrılması olarak tanımlanır. klinik bulgular başlıca, uterus kontraksiyonlarının (taşistol dahil) sıklıkla eşlik ettiği karın ağrısı ve vajinal kanama , uterus hassasiyeti ve güven verici olmayan fetal kalp hızı paternidir. Plasenta dekolmanı, özellikle preterm meydana geldiğinde, hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilir[37]. Gelişmiş ülkelerde tüm erken doğumların yaklaşık %10'u ve tüm perinatal ölümlerin %10-20'si plasantanın ayrılmasından kaynaklanmaktadır. Birçok ülkede plasantanın ayrılmasının oranı artıyor. Pek çok risk faktörü bilinmesine rağmen plasental abrupsiyonun etyopatogenezi çok faktörlüdür ve tam olarak anlaşılamamıştır.[38]

Plasenta dekolmanının genel görülme sıklığı yaklaşık 1000 doğumda 3 ila 10'dur[37]. Bu aralığın üst ucunda Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada yer alırken, alt uçta Hollanda, İspanya, Finlandiya, İsveç, Danimarka ve Norveç yer alıyor. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da Görülme sıklığının arttığı, Kuzey ülkelerinde ise bu riskin azaldığı görülmektedir. İnsidanstaki değişiklikler, ilişkin risk faktörlerinin prevalansındaki değişikliklerle ve/veya ilişkin vaka tespitindeki değişikliklerle bağlantılı olabilir[39].

2.4.2.Vakaların zamanlama ve şiddete göre dağılımı

●**Hafif ve şiddetli** –Dekolman vakaların üçte ikisi şiddetlidir, bu hastaların ≥ 1 'i aşağıdaki anne, fetus veya yenidoğan komplikasyonlarından ile ilişkilidir. [40, 41]

•Anne – Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), hipovolemik şok, kan transfüzyonu, histerektomi, böbrek yetmezliği, hastanede ölüm

•Fetal – Güven vermeyen fetal iyilik hali, fetal büyüme kısıtlılığı, ölüm

•Yenidoğan – Erken doğum, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), ölüm

●**Gebelik yaşı** –500'den fazla dekolman olup canlı doğumla sonuçlanan gebelik yaşı aşağıda sıralanmıştır[38, 42], ancak gebelik yaşına bağlı insidans oranları etiyojije bağlı olarak önemli ölçüde değişkenlik gösterebilir[43, 44].

•Term gebelik– %60

•32 ila 36 hafta gebelik – % 25

•<32 hafta gebelik – % 14

●**Antepartum ve intrapartum** – Başka bir klasifikasyonda antepartum ve intrapartum tanısı konulan dekolmanların oranı[45, 46]

•Doğum öncesi – % 56

•Doğum sırasında – %44

2.4.3.Patofizyoloji

Genel Bakış — Erken plasenta dekolmanının doğrudan nedeni, desidua bazalis'teki anneye ait damarların yırtılmasıdır.Kanama nadir olarak fetal-plasental damarlardan kaynaklanır. Biriken kan, desiduyayı böler ve plasentaya bağlı olan desidual tabaka ince bir çizgi olarak ayırır.

Rüptüre anne damarı bir arter veya bir ven olabilir.

●Akut şiddetli dekolmanda, plasentanın santral bölgesindeki yüksek basınçlı arteriyel kanama, plasenta-desidual ara tabakayı geniş ölçüde parçalayıp plasentanın tam veya tama yakın ayrılmasına yol açar. Bu durum, annede ciddi kanama, annede yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) ve kategori III fetal kalp hızı paternleri gibi,dekolmanın yaşamı tehdit eden klinik belirtilerinin hızlı bir şekilde gelişmesine potansiyel olarak yol açar.

Bu vakaların küçük bir kısmı ani mekanik olaylardan (örneğin künt karın travması) veya hızlı uterus dekompresyonundan (örneğin ilk ikizin doğumundan sonra veya polihidramniosun hızlı drenajından sonra) kaynaklanır. Bu akut olaylar esnek miyometriyum ile elastik olmayan plasenta arasındaki arayüzü zorlayabilir. Motorlu taşıt kazalarında ek bir faktör de uterusun hızlı bir şekilde batin içerisinde öne ve arkaya hareket etmesidir,bu durum uterus gerginliğinin plasenta gerginliğini aşmasına neden olur ve plasenta ile uterus duvarı arasında bağlantının kesmesine yol açar. Şiddetli anne travması dekolman riskini altı kat arttırır, küçük künt travmada bu risk daha azdır[47-50].Daha önce travmatik veya mekanik bir olay yaşanmadığı halde akut plasenta dekolmanının tetikleyicisi kesin olarak belirlenemez.

●Kronik plasenta dekolmanı,erken anormal spiral arter gelişimi desidual nekroza yol açar, plasental inflamasyon (ve muhtemelen enfarktüs) ve sonuçta tipik olarak plasentanın çevresinde düşük basınçlı venöz kanamaya (yani marjinal dekolman) neden olur, kendi kendini sınırlama eğilimindedir ve küçük bir ayrılma alanıyla sonuçlanır. Klinik belirtiler zamanla ortaya çıkar ve aralıklı hafif kanama, oligohidramniyos ve orta serebral arter pulsatilite indeksinde azalma ile ilişkili fetal büyüme kısıtlamasını içermektedir

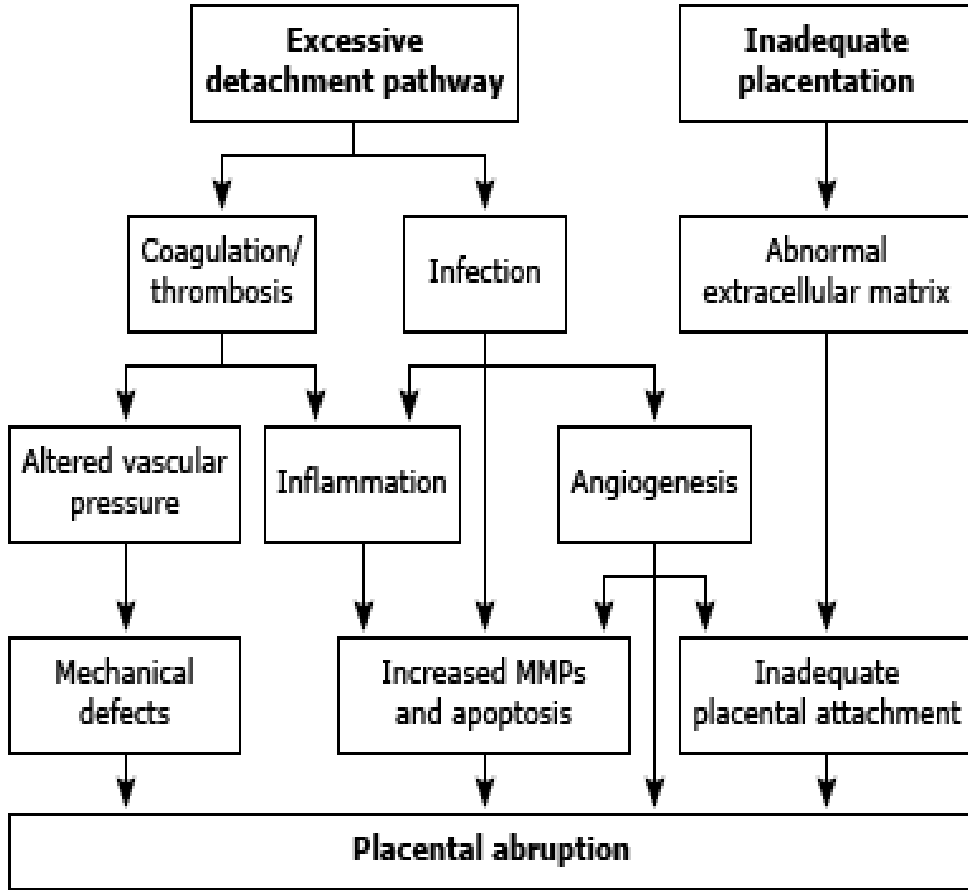
Trombinin rolü — Trombin, plasenta dekolmanın klinik sonuçlarında ve patogeneğinde önemli rol oynar. İki yoldan oluşur:

- 1) Desidual kanama, desidual hücrelerden doku faktörünün (tromboplastin) salınmasına yol açar ve bu da trombin üretimine yol açar [51, 52].
- 2) Desidual hipoksi, vasküler endotelyal büyüme faktör oluşumunu indükleyerek doğrudan desidual endotelyal hücrelerden anormal doku faktörün salınımına ve bu da trombin salınımına sebep olur [53-55].

Trombin üretimi aşağıdaki klinik sonuçlara yol açar

- Trombin güçlü bir uterotonik ajan olarak uterus hipertonusu ve kasılmaları [56]
- Matriks metaloproteinazların ekspresyonun geliştirilmesi [51, 52, 57], apoptozda yer alan genlerin up regülasyonu [55] ve inflamatuvar sitokinlerin (özellikle interlökin-8) ekspresyonunu indükleyerek doku nekrozuna ve hücre dışı matrisin dejenerasyonuna yol açmaktadır [55, 58, 59]. Daha sonra bir kısır döngü çıkararak daha fazla damar hasarına neden olur ve çoğu zaman doğum eyleminin başlamasına ve membran rüptürüne sebep olur .

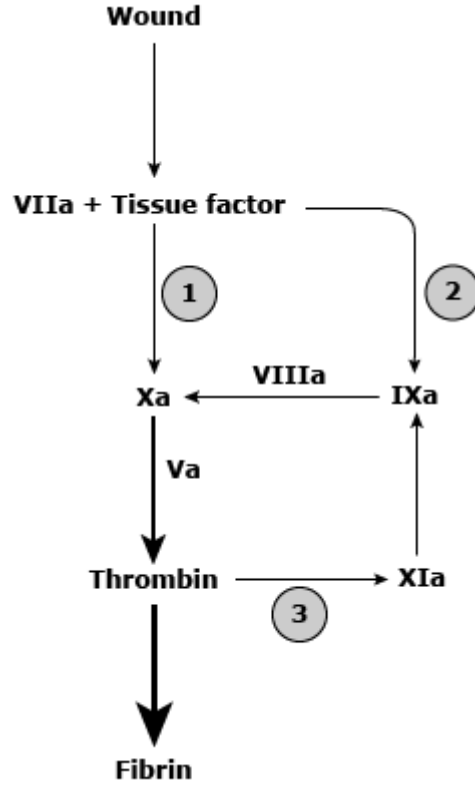




Şekil 6: Plasentanın ayrılmasına giden pıhtılaşma/tromboz, enfeksiyon, inflamasyon, anjiyogenez ve kollajen metabolizması yollarını gösteren kavramsal model

Doğum öncesi membran rüptürü olan hastalarda, Gecikme süresi arttıkça plasenta dekolman riski de artar, bu da, membran rüptürünü takip eden inflamasyonun, plasentanın dekolmanını indükleyebileceğini de düşündürür[60-68].

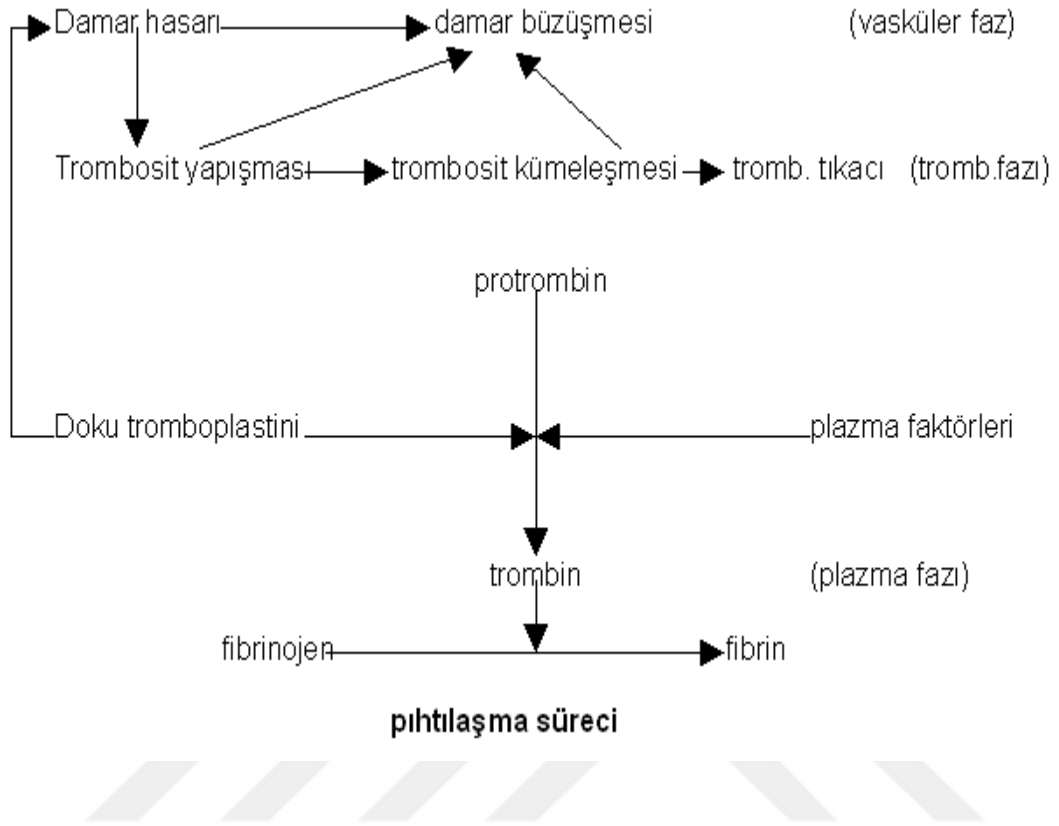
•Kanama diyatezi.Doku faktörü (tromboplastin) fazla miktarda salgırsa, büyük miktarda trombin üretilir ve kısa bir süre içinde annenin dolaşımına katılır [69-71]. Bu, iyileşme için yeterli zaman tanımadan hemostatik kontrol mekanizmalarını zorlar.Sonuç olarak derin bir sistemik kanama diyatezi ve yaygın intravasküler fibrin birikimine bağlı olarak iskemik doku hasarı ve mikroanjiyopatik hemolitik anemidir kliniği ortaya çıkar. Klinik sonuç derin bir sistemik kanama diyatezi ve yaygın intravasküler fibrin birikimine bağlı olarak iskemik doku hasarı ve mikroanjiyopatik hemolitik anemidir(DIC) [69].

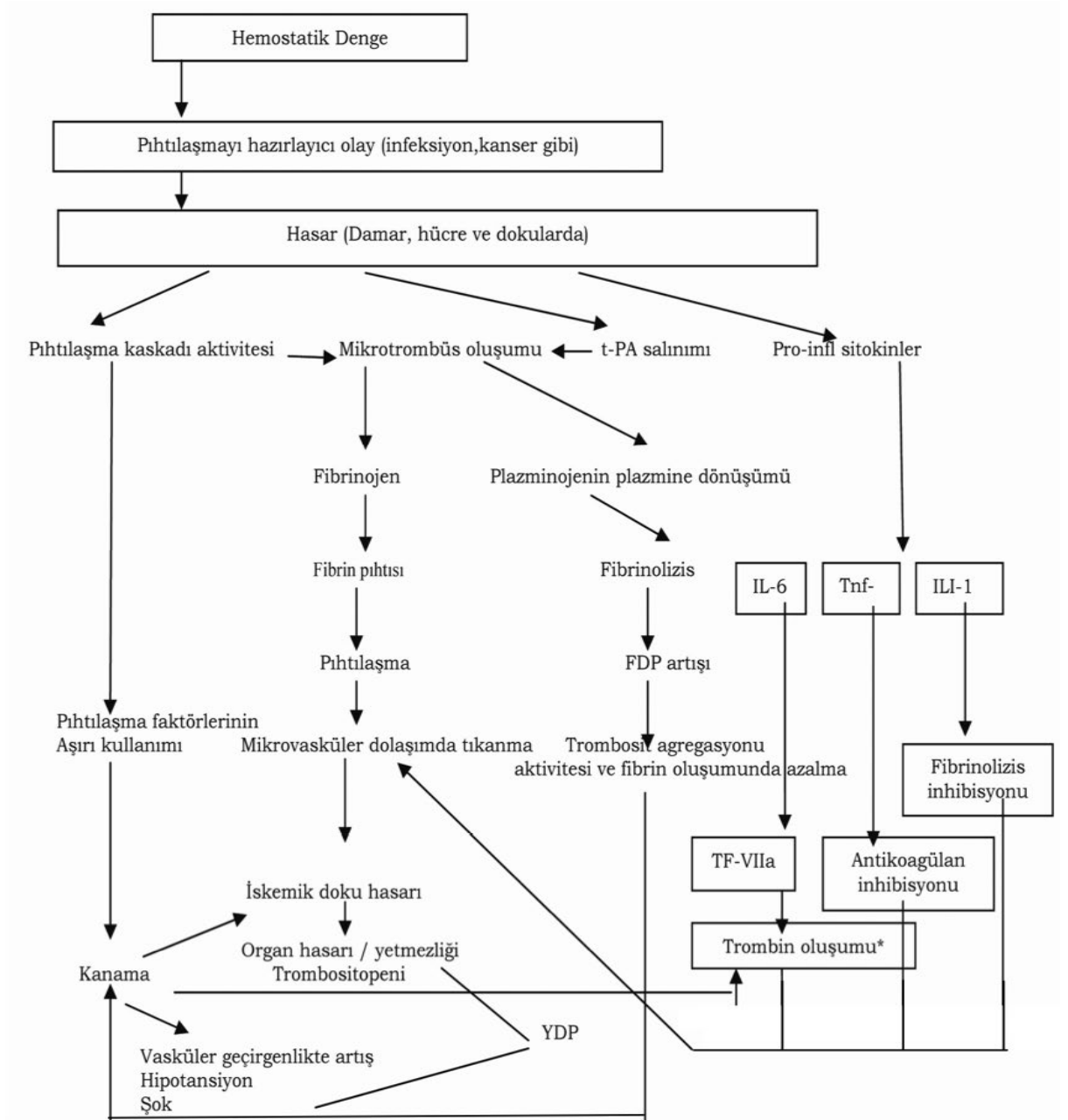


Şekil 7: pıhtılaşma kaskadı

Ş

Şekil 8: pıhtılaşma süreci





*Trombositler ve koagülasyon faktörleri azalır.

Şekil 9: YDP Fiziopatolojisi (Stewart 2001; Gobel 1999; Ho ve ark. 2005)

- Fonksiyonel progesteron geri çekilmesi desidual hücrelerden progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun azalmasıyla uterin kontraktilesini başlatır [72, 73].

Risk faktörleri

- **Plasenta dekolman öyküsü** – Önceki gebeliklerinde dekolman öyküsü en güçlü risk faktörüdür ve tekrarlama riski 10 ila 15 kat daha fazladır[74-76]. İlk gebelikte term

gebelik geç preterm (<37 hafta) ve erken preterm gebeliklere (<32 hafta)kıyasla dekolman için daha yüksek risk oluşturabilmektedir. İlk gebeliklerinde plasenta dekolman riski olan hastalarda sonraki gebeliklerde 93 kata kadar büyük ölçüde artmış plasenta dekolmanı riski vardır.

Perinatal mortalite oranları benzer olmasına rağmen, tekrarlayan plasenta dekolman, ilk ataklarla karşılaştırıldığında daha erken gebelik haftası ile ilişkisi vardır [77, 78].

Diğer önemli risk faktörleri tabloda açıklanmıştır [39].

•**Hipertansiyon** – Hipertansiyonlu hastalarda, normotansif hastalarla karşılaştırıldığında şiddetli dekolman riski beş kat daha artar. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda antihipertansif tedavinin, muhtemelen hidrostatik basıncın azalması ve şiddetli hipertansiyondan kaynaklanan spiral arter duvarı hasarını önleyerek, dekolman riskini azalmasına neden olur [79, 80].

•**Uterusun yapısal anormallikleri** – Yapısal uterus anormallikleri arasında konjenital anomaliler, sineşi ve leiomyom yer almaktadır [81, 82] . Plasental implantasyon için hem mekanik hem de biyolojik olarak kararsız bölgeleri temsil ederler; bu bölgelerdeki yetersiz desidualizasyon ve yerleşmeden kaynaklanır. Konjenital anomaliler, plasenta dekolmanı riskini beş kat arttırır [83]; uterus septaları, füzyon defektleriyle (bikornuat ve didelfis uteri gibi)karşılaştırıldığında daha büyük bir riske sahipti [84, 85].

•**Davranışsal faktörler**

•**Kokain kullanımı** – Kokainin plasenta dekolmanı üzerinde patofizyolojik etkisi bilinmemektedir ancak vazokonstriksiyonla iskemiye, refleks vazodilatasyona ve damar bütünlüğünün bozulmasına yol açabilir. Üçüncü trimesterde kokain kullanan gebelerin yüzde 10'unda dekolmanı gelişecektir [86-89] .

•**Sigara içmek** – Sigara içmek, değiştirilebilir risk faktörüdür [90, 91] ve sigara içmek dekolman riskini dört kat arttırır [92]. Sigara içmek ile dekolman arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak belli değildir. Bir hipotez, sigara vazokonstriktif etki ile plasental hipoperfüzyona neden olup ve bu da desidual iskemi, nekroz ve kanamayla sonuçlanarak plasentanın erken ayrılmasına sebep olabileceğidir [93-96]. Bir çalışmada C-E vitamini replasmanın sigara içenlerde plasenta dekolman riskini azalttığı görüldü [97, 98] ,ancak bu durum, vaka sayısının azlığı ve geniş güven aralığı göz önüne alındığında dikkatli bir şekilde tartışılması gerekir.

Sigara içimi ile hipertansiyonun bir arada olması risk üzerinde sinerjistik etki oluşturur [99-101].

•**Genetik faktörler** – Kız kardeşinde ablasyon olan hastalarda ablasyonel risk artarmaktadır [102, 103]. Düşük doğum ağırlığı (SGA) olan gebelerin şiddetli plasenta dekolman yaşama ihtimali daha fazladır. Kardeşlerinin de SGA doğurmuş olması halinde riski daha da arttırır, bu da iskemik plasental hastalığında ailesel faktörün üstünlüğünü desteklemektedir [102, 104, 105].

•**Diğer**

•**Orta dereceli risk faktörler:**

Astım [106-108], subklinik hipotiroidizm [109, 110], majör fetal konjenital anomaliler (fetüsün gelişimi geriliği olanlarda özellikle) [111], daha önceden sezaryen doğumun olması [112], gebeliğe bağlı akut böbrek yetmezliği [113, 114], hava kirliliğine maruz kalma durumu [115, 116], yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelik [117-119], marjinal plasental kordon yerleşimi, grand multiparite [120-122] ve anne boyunun kısa olmasıdır [123, 124].

Bir çalışmada doğuma çok yakın fiziksel efor ile aniden ayrılma arasında güçlü bir ilişki gözlemlendi [125]. Hangi tür fiziksel eforun plasenta dekolmanı üzerine risk olabileceği konusunda ileriye dönük çalışmalar yapılması gereklidir. Plasenta dekolman öyküsü olan hastaların tekrarlama korkusuyla yorucu aktivitelerden kaçınması yaygın bir durum olsa da, plasentanın dekolman riskini azaltması konusunda yeterli veri yoktur.

•**COVID-19** – Gebelik sırasındaki COVID-19 enfeksiyonu ile plasenta dekolmanı (olumsuz obstetrik sonuçlar) arasındaki ilişki araştırılmıştır [126-128]. COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayanlar arasında ölü doğumlarla ilgili bir vaka kontrol çalışması, vakalar arasında erken doğum oranlarında bir artış tespit etti ve ikinci bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunda preterm doğum ihtimalinin arttığı bulundu [128]. Bununla birlikte, 800.000'den fazla doğumdan oluşan geniş bir retrospektif kohort çalışmasında, COVID-19 testi pozitif olan negatif olanlarla karşılaştırıldığında, plasenta dekolman oranında herhangi bir fark tespit edilmedi [129].

•**Tesadüfi biyobelirteçler** – Down sendromu veya nöral tüp defekti taraması için kullanılan anne serum biyokimyasal belirteçlerindeki anormallikler, daha sonraki gebeliklerde dekolman riskinde 10 kata kadar artışa sebep olur [130-135]. Bu

belirteçler alfa fetoprotein ve insan koryonik gonadotropinde artış, gebelikle ilişkili plazma protein A ve konjuge olmayan estriolde azalma ve inhibin A ≤ 5 veya ≥ 95 persentil olup fetal anormalliklerle açıklanamaz [134]. Çoklu anormal biyokimyasal belirteçleri olan hastalar dekolman için yüksek risk taşımaktalar.

Bir çalışmada ilk trimesterde Down sendromu için cell-free DNA taraması yapılan hastalarda düşük fetal fraksiyon, obstetrik morbiditede plasental dekolman da dahil olmak üzere 2,5 kat risk artışı görülmektedir [136].

Bazı erken maternal serum metabolitleri ve plasentaya özgü mikroRNA'ların gelecekteki dekolman belirteçleri olabileceği bildirilmiştir [61, 137].

2.4.4. Akut plasenta dekolmanın klinik özellikleri

- Akut plasenta dekolmanı olan hastalar genelde ani başlayan vajinal kanama, hafif ya da orta derecede karın ağrısı ve uterus kasılmaları şikayeti ile başvururlar. Posterior yerleşimli plasenta sırt ağrısı olarak kliniğe yansır. Uterus palpe edildiğinde genellikle sert ve hassastır. Miyometriyal dokuya fazla miktarda kan sızması durumunda fetüs palpe edilmeyecek kadar miyometriyum "tahta gibi sert" hale gelebilir. Uterus kontraksiyonları genellikle yüksek frekanslı ve düşük amplitude şeklinde görülür, ancak tipik bir doğum paterni ya da hızlı ilerleyen doğum eylemi mümkündür. Ancak tüm belirtiler aynı anda mevcut olmayabilir. Karın travması veya motorlu araç kazası geçirmiş hastalarda semptomlar genellikle tetikleyici olaydan sonraki 24 saat içinde gelişebilir. (Bkz. "Gebelikte majör travmanın ilk değerlendirmesi ve yönetimi", "Majör travmanın ilk değerle

Karın ağrısının şiddeti, dekolmanın şiddetinin ve dolayısıyla anne ve fetüs/yeni doğanın hastalığı riskinin bir göstergesi olabilir [138, 139]. Özellikle karın ağrısı, hipotansiyon ve fetal kalp hızı anormalliklerinin bir arada olması ciddi anne morbiditesi ve fetal mortalitesi ile sonuçlanabilir [42, 140, 141]. Karşılaştırma yapıldığında, vajinal kanama miktarı ile plasenta dekolmanın derecesi arasında zayıf bir ilişki vardır. Şiddetli plasenta dekolmanında, plasentanın arkasında yüksek völüm kan biriktiğinde hafif/önemsiz vajinal kanama şeklinde klinik bulgu verebilir.

- **Diğer belirtiler** – Plasenta dekolman olan hastaların yüzde 10 ila 20'sinde, hastalar sadece uterus kontraksiyonu / irritabilite nedeniyle hastaneye başvururlar, bu hastalarda vajinal kanama yok ya da minimaldir ama karın ağrısı eşlik etmiyordur. Subklinik dekolman olarak adlandırılan bu vakalarda kanın tamamı veya çoğu, serviks ve

vajinadan dışarı akmak yerine fetal membranlar ve desidua arasında birikir [42].Güven verici olmayan bir fetal kalp atış hızı modeli bu duruma eşlik edebilir.

bazen hafif, gizli bir plasenta dekolmanı asemptomatik olabilir ve yalnızca ultrason muayenesinde tesadüfi bir şekilde farkedilebilir.

2.4.5.Laboratuvar bulguları — Laboratuvar bulguları plasentanın dekolman derecesi ile ilişkilidir. Küçük derecede plasental dekolmanı, hemostaz testlerinde herhangi bir anormallik saptanmazken, > yüzde 50 dekolmanda, yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) neden olabilir. Fetüsün ölümüyle birlikte görülen dekolmanların yüzde 10 ila 20'sinde DIC mevcuttur. Koagülasyon defektleri birkaç saat, hatta dakikalar içinde hızla gelişebilir[142, 143].

Fibrinojen düzeyi, kanamanın ciddiyeti [144], belirgin DIC varlığı ve birden fazla kan ürününün transfüzyon ihtiyacı ile en iyi korelasyonu gösteren parametredir. [145, 146]. Başlangıç fibrinojen düzeylerinin ≤ 200 mg/dL'nin şiddetli postpartum kanama için yüzde 100 pozitif öngörü değerine sahip olduğu, ≥ 400 mg/dL düzeylerinin ise yüzde 79'luk bir negatif öngörü değerine sahip olduğu rapor edilmektedir[147] .

Her ne kadar abrupsiyon fetomaternal kanamaya neden olsa da, Kleihauer-Betke testi veya akış sitometrisi, hastaların yalnızca yüzde 4'ünde pozitif olduğundan ve abrupsiyonun varlığı veya yokluğu ile zayıf bir korelasyona sahip olduğundan tanı açısından yararlı değildir. Bununla birlikte, fetal anemiden şüpheleniliyorsa, RhD negatif hastalarda anne dolaşımındaki fetal kan alloimmünizasyona yol açabileceğinden test yararlı olabilir. ve test sonuçları, alloimmünizasyondan kaçınmak için ek dozlarda anti-D immün globuline ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.[42, 148-151]

2.4.6.Ultrason bulguları — Plasenta dekolmanın akut fazında plasental dokunun çevresinde ince bir izoelektrik hat oluşur ama bu hattı plasental dokudan ayırt etmek zordur.

Plasentanın ayrılmasının en yaygın üç yeri:

subkoryonik (plasenta ile membranlar arasında)

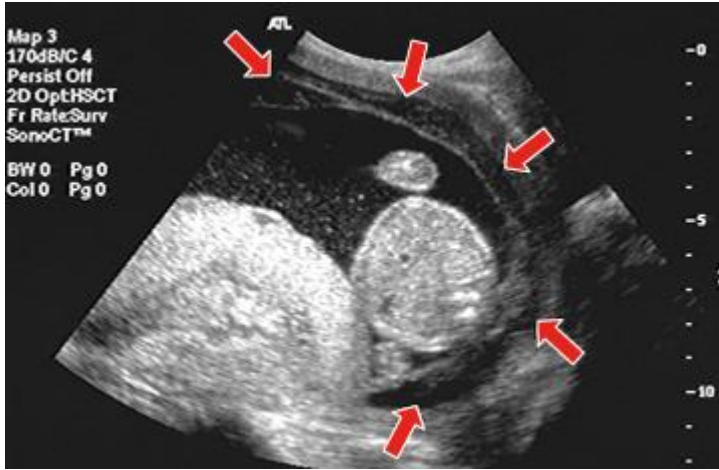
retroplasental (plasenta ile miyometriyum arasında) ve

preplasentaldir (plasenta ile amniyotik sıvı arasında) [152].

Retromembranöz hematoma klasik ultrason görüntüleri:

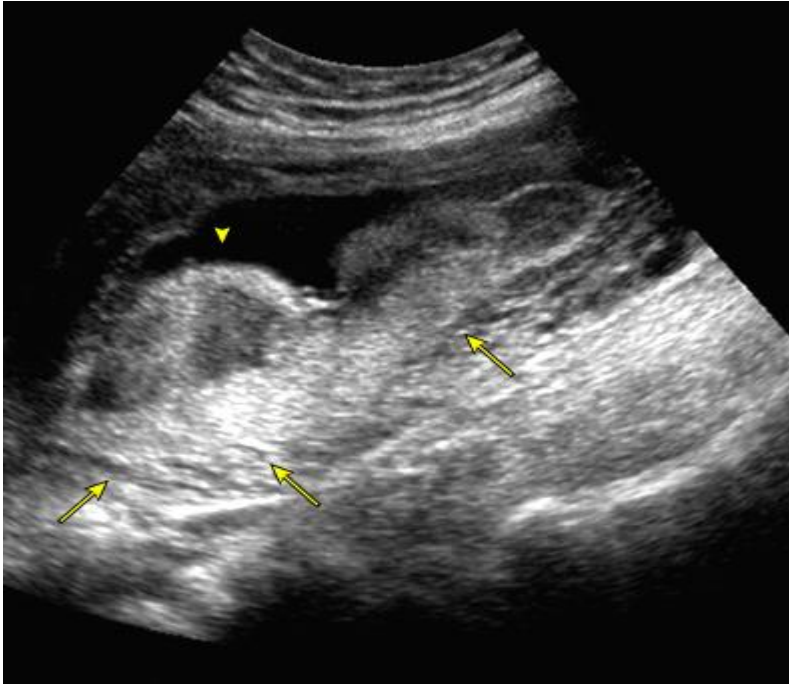


ŞEKİL 10a

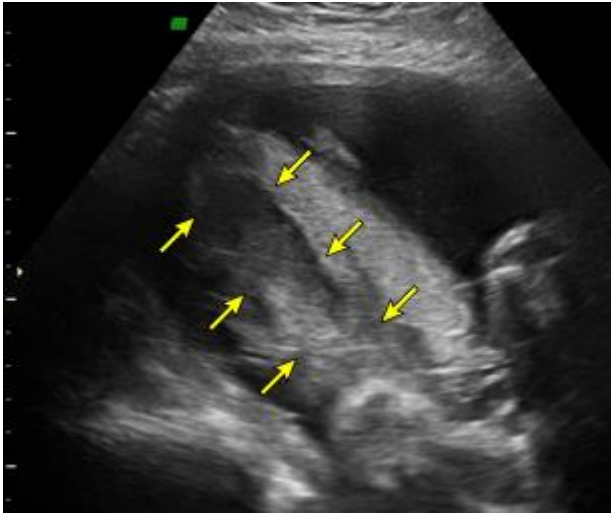


ŞEKİL 10b

RETROPLASENTAL HEMATOM

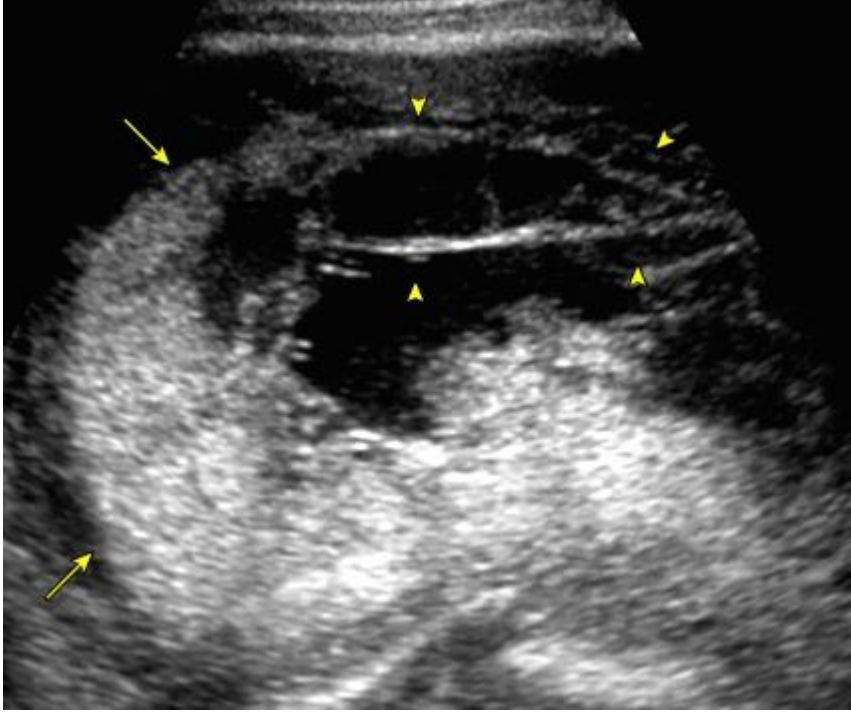


Şekil 11a



Şekil 11b

Şekil 12: Subkoryonik hematoma



Retroplasental hematomalar değişken bir görünüme sahiptir; plasentayla karşılaştırıldığında solid, kompleks ve hipo, hiper veya izoekoik görünebilirler. Hipoekojenite ve sonolusens, akut hematomlardan ziyade iyileşmenin göstergesidir . Retroplasental hematomaunda plasentanın geniş boyutta ayrılması maternal ve perinatal sonuçları olumsuz yönde etkiler [153-156] , ancak hematomun olmaması, ileri derecede da dahil olmak üzere, plasenta dekolman ihtimalini dışlamaz çünkü kan plasentanın arkasında birikip kalabilir.

2.4.7. Maternal ve fetal sonuçlar

Maternal sonuçlar plasenta dekolmanının derecesi ve ciddiyeti ile ilişkiliyken, fetüse ait riskler hem dekolmanının derecesi ve ciddiyeti hem de doğum sırasında gebelik yaşı ile bağlantılıdır [42, 44, 141, 157-163] . Plasentanın hafif derecede ayrılması olumsuz şekilde etki görülmeyebilirken ayrılmanın derecesi arttıkça maternal ve perinatal riskler de artış gösterir [40, 42, 141, 158, 164] . Büyük bir çalışma grubunda doğum sırasında plasenaya makroskopik olarak bakıldığında , plasentanın dekolman derecesi ile plasenta dekolmanı görölme sıklığı arasındaki ilişki aşağıda sıralanmıştır:

yüzde 25'ten az plasental ayrılma (yüzde 54);

Yüzde 25 ila 49 plasenta ayrılması (yüzde 16);
Yüzde 50 ila 74 plasenta ayrılması (yüzde 13);
yüzde 75'in üzerinde plasenta ayrılması (yüzde 17)[141]

Anneye ait — Plasenta dekolmanın ciddi maternal sonuçları şunlardır:

- Fazla miktarda kan kaybı ve yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), hipovolemik şok, akut böbrek yetmezliği, yetişkinlerde respiratuar distres sendromu, çoklu organ yetmezliği, peripartum histerektomi ve nadiren ölüme yol açabilir [38, 42] .

DIC

HİPOVOLEMİK ŞOK

ANLAT

- Fetal veya maternal endikasyon varsa acil sezaryen doğum.

Bunlara ek olarak, annede uzun dönemde erken kardiyovasküler hastalık riskinde artış olur[165-167] ve koroner arter revaskülarizasyonu sonrası ölüm riski iki katına çıkar [168-171] . Annede alta yatan kardiyovasküle anormallikler , gebelik döneminde dekolman tablusunun oluşmasına yol .

Fetal — Plasenta dekolmanın ciddi olarak fetal ve neonatal sonuçları aşağıda sıralanmıştır:

- Hipoksi, asfiksi, düşük doğum ağırlığı ve/veya erken doğuma bağlı artan perinatal morbidite ve mortalite [45, 141, 159-161, 164, 172-175] .
- Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı (SGA) / büyüme kısıtlılığı (kronik plasenta dekolmanında) [141, 158, 159, 164, 176] .

Kanıtı dayalı çalışmalarda plasenta dekolman vakalarında perinatal ölüm oranı yüzde 3 ila 12 arasında değişmektedir (plasenta dekolman olmayan doğumlarda bu oran yüzde 0,6 dır) [158, 172, 175, 177, 178] . Plasenta dekolmana bağlı perinatal ölümlerin yüzde 50'sinden fazlasında , plasentanın yüzde 45den fazla özellikle santral dekolmanında intrauterin asfiksi nedeniyle ortaya çıkar[38, 179] . Postnatal dönemdeki ölümler öncelikle prematürite ile ilişkilidir [158, 172, 177, 178, 180] .

Plasenta dekolmanı , prematür doğumların yüzde 10'unu oluşturur [42, 141, 164] . Prematür doğum, iyatrojenik olarak fetal veya maternal güven verici olmayan durumlarında veya doğum öncesi membran rüptürü ile ilişkili olabilir[42] . Yenidoğan morbiditeleri preterm doğumla güçlü bir şekilde ilişkilidir [45]. Plasenta dekolmanına bağlı perinatal mortalitenin azaldığı görülmektedir [172].

Fetal asfiksi, erken doğum ve büyüme kısıtlaması plasenta dekolmanının kısa ve uzun vadeli sekelleri sayılabilir. Bir çalışmada 29 haftalık gebelerde plasenta dekolman nedeniyle komplike olan 29 yenidoğan , dekolman olmayan gebeliklerdeki yenidoğanlarla karşılaştırıldığında periventriküler lökomalazide 10 kat artış olup bu risk yüzde 34 olduğu bildirilmiştir [181] . Plasenta dekolmanından sonra doğan çocuklar arasındaki uzun vadeli nörogelişimsel defektler büyük oranda prematüriteden kaynaklandığı görülmektedir [182] .

2.4.8. Teşhis

Klinik — Ani başlayan vajinal kanama beraberinde karın ve/veya sırt ağrısı , özellikle uterus hassasiyeti ve artmış uterus tonusu olan gebe bir hastada , akut plasenta dekolmanı düşünülmelidir . Bu klasik semptomları olan hastalarda, fetal kalp hızı anormallikleri veya fetal ölüm ve/veya anneye ait yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), güçlü bir şekilde geniş plasenta dekolman tanısını desteklemektedir.

Ultrasonografi, retroplasental hematoma tanımlanmasında yardımcı olur ve bu semptomatik hastalarda klinik tanıyı güçlü bir şekilde desteklemektedir (pozitif prediktif değeri % 88) [154, 183], ancak birçok hastada bu ultrasonografik görüntü olmayabilir (sensitivitesi yüzde 25 ila 60) [154, 183-185]. Ultrason aynı zamanda vajinal kanama ve karın ağrısı ile ilişkili diğer patolojik durumların ekarte edilmesi için de fayda sağlayabilir, çünkü ablasyo genellikle vajinal kanaması olan ve tanımlanmış başka bir etiyolojisi olmayan bir hastada dışlama tanısıdır. (Aşağıdaki 'Ayrıcı tanı' konusuna bakın.)

İleri derecede plasenta dekolmanı olan vakaların küçük bir yüzdesinde vajinal kanama olmadığı için, uterus hassasiyeti ve güven verici olmayan fetal durumu olan gebe bir hastada da akut plasenta dekolmanı düşünülmelidir.

Abdominal travması sonrası değerlendirmeye alınan hastalara, iç organ hasarını dışlamak için kontrastlı bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilebilir. BT, plasenta dekolman tanısında yüksek duyarlılığa ancak düşük özgüllüğe sahiptir ve plasenta dekolmanın boyutunu (< % 25, % 25 ila 50, > % 50) tahmin etmekte yardımcı olur[186, 187] . Aynı zamanda , manyetik rezonans görüntüleme (MRI) de plasenta dekolman tanısını koyabilir ve ultrason muayenesinden daha duyarlıdır, ancak tedaviyi değiştirmediği veya yüksek maliyetli olması açısından pek tercih ediliyor [188, 189] .

Plasental patoloji — Akut abrupsiyon histolojik bir tanıdan ziyade klinik bir tanı olarak kabul edilir. Vajinal kanamalı akut ayrılmaların yalnızca yüzde 30 ila 50'si tanısız histolojik bulgularla ilişkilidir [190, 191] . Makroskopik olarak , plasentanın maternal yüzeyinde konjesyon ve /veya hemorajinin beraberinde üstündeki parankim içinde kanama veya baskı

görülür . Mikroskopik olarak, desiduanın bazalis kan birikmesine bağlı olarak disseke edilmesi ve üstteki villöz boşluğa bası oluşturmaları , intravillöz kanama ve konjesyon [192]. Desidual hemoraji histolojik tanısı tek başına, doğumların yüzde 2 ila 4'ünde görülür ve spesifik bir bulgu değildir; vakaların çoğu, klinik olarak plasenta dekolman tanısı yerine preterm erken membran rüptürü veya preterm doğum ve doğumla bağlantılıdır [42, 193] . Nadiren akut vakalarda, organize bir retroplasental hematoma, plasentanın parankimi içine nüfuz edip girintiler oluşturabilir[190] . Yeni infarktler gelişebilir ve villöz stromal yapının korunması, sinsityotrofoblastın eozinofilik dejenerasyonu ve dağınık intervillöz nötrofillerle villöz aglütinasyon ile karakterize edilir. Bu enfarktüslerin gelişmesi yaklaşık dört ila altı saat sürmektedir. Bununla birlikte, plasental ayrılmanın doğru zamanlamasını sağlayacak histolojik lezyonların net bir adım adım ilerlemesi mevcut değildir [191] .

2.4.9.Ayrıcı tanı

Plasenta dekolman şüphesi olan gebe hastalarda karın ağrısı ve uterus kontraksiyonların eşlik ettiği vajinal kanamanın ayırıcı tanısında doğum eylemi, plasenta previa, uterus rüptürü ve subkoryonik hematoma yer almaktadır.

•**Doğum** – Doğumun belirti ve semptomları, plasenta dekolmanına göre daha kademeli bir başlangıç gösterir. Doğumun başlangıcı (preterm veya term), seyrek ve/veya düzensiz aralıklarla hafif uterin kontraksiyonları ile karakterize edilir; Kontraksiyonlar zamanla daha düzenli ve ağrılı hale gelir ve buna servikal dilatasyon ve/veya silinme de eşlik etmektedir. Servikal mukus, bazen doğumun başlamasından birkaç gün önce, berrak, pembe veya hafif kanlı sekresyonlar (mukus tıkacı, kanlı akıntı) şeklinde vücuttan atılabilir. Erken doğumun plasenta dekolman ile karşılaştığında genellikle daha az kanama, uterin hassasiyet, karın ağrısı ve daha az yüksek frekanslı kasılmalarla ilişkilidir, ancak dekolman doğumu tetikleyebilir veya intrapartum dönemde meydana gelebilir bu yüzden semptomlarda bir örtüşme meydana gelir.[194, 195]

•**Plasenta previa** – Plasenta previa'nın karakteristik klinik özelliği, 20. gebelik haftasından sonra ağrısız vajinal kanamadır; ancak hastaların yüzde 10 ila 20'sinde kanamaya bağlı uterin kontraksiyonları da görülmektedir . Bu nedenle, plasenta dekolmanı ve plasenta previa'nın klinik olarak zor ayırt edilir çünkü plasenta dekolmanına ciddi ağrı eşlik etmeyebilir ve plasenta previa ağrısız olmayabilir. Vajinal kanama ile gelen gebe hastalarda kaynağın plasenta previa olup olmadığının belirlenmesi için ultrason muayenesi yapılması gereklidir [196, 197] .

•**Uterus rüptürü** – Uterus rüptürü en sık daha önce histerotomi geçirmiş hastalarda ve genellikle doğum sırasında oluşur. Uterus rüptürünün belirtileri arasında ani başlayan fetal kalp hızı anormallikleri, vajinal kanama, sürekli karın ağrısı, uterus kontraksiyonlarının gerilemesi, rüptür olan kısmın dokuyu retraksiyonu, annede hipotansiyon ve taşikardi sayılmaktadır. Bu semptomların çoğu plasenta dekolmanında da görülür çünkü uterus rüptürü sıklıkla dekolmana yol açabilir; ancak uterus kontraksiyonlarının gerilemesi ve mevcut olan kısmın çekilmesi, rüptür ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve dekolman sırasında çok fazla görülmez.

•**Subkoryonik hematoma** – Subkoryonik hematoma, plasentanın uterus duvarından ayrılır ama dekolmanın aksine, koryonik membranların uterus duvarından kısmi ayrılmaktadır[198]. Hastalar asemptomatiktir veya hafif vajinal kanama tarif ederler. dekolmanın aksine, karın ağrısı genelde yoktur, hastaların az bir kısmında kramp veya kasılmalar olur ve tanı genellikle 20. gebelik haftasından ziyade daha önce konulmaktadır[199]. Subkoryonik hematomu olan hastalarda, ablasyonun yanı sıra diğer gebelik komplikasyonları (örn. erken doğum, doğum öncesi membran rüptürü) gelişme riski beş kattan daha fazla görülmektedir[200].

2.4.10.Kronik dekolman plasenta

•**Klinik bulgular ve seyir** – Kronik abrupsiyonu olan hastalarda nispeten hafif, kronik, aralıklı kanama görülür. Bu kişiler, oligohidramnios (kronik abrupsiyon-oligohidramnios dizisi olarak adlandırılır)[201], fetal büyüme kısıtlaması ve/veya preeklampsi ile sonuçlanan plasental iskemi geliştirme riski altındadırlar [62, 63, 176].

•**Laboratuvar ve görüntüleme** – Koagülasyon parametreleri genellikle normal seviyededir. Ultrason muayenesinde plasental hematomu (retromembranöz, marjinal veya merkezi) görülebilir ve seri muayeneler fetal büyüme kısıtlamasını ve/veya oligohidramniyoz izlenebilir.

•**Sonuç** – Kronik abrupsiyon-oligohidramniyos sekansı, yüksek fetal ölüm oranları, erken doğumdan kaynaklanan ciddi neonatal morbidite ve neonatal ölüm dahil olmak üzere kötü prognozlara sebep olabilmektedir [201-204].

•**Plasental patoloji** – Plasentanın histolojik incelemesinde, kronik desiduit (plazma hücreli veya plazma hücresiz lenfositler), desidual nekroz, villit, desidual vaskülopati (özellikle, plasental enfarktüs, intervillöz tromboz, villöz gelişim bozukluğu ve hemosiderin birikimi) görülür [190].

2.4.11.Özet ve öneriler

•**Terminoloji ve patofizyoloji** – Plasenta dekolmanı, 20. gebelik haftasından sonra ve fetüsün doğumundan önce herhangi bir zamanda meydana gelen plasentanın desiduadan kısmen veya tamamen ayrılmasını ifade etmektedir. Hafif veya şiddetli olarak ikiye ayrılır. Desidua bazaliste annenin arteriyel veya venöz damarlarının yırtılması, dekolmanın temel nedenidir.

•**Risk faktörleri** – Risk faktörleri tabloda listelenmiştir

Akut etiyoloji:

Karın travması/kazalar

Kokain veya diğer uyuşturucu kullanımı (örneğin metamfetamin)

Polihidramnios

Obstetrik/tıbbi risk faktörleri:

İkiz gebelik

Kronik hipertansiyon

Preeklampsi/gebeliğin neden olduğu hipertansiyon

Eklampsi

Erken membran rüptürü

Koryoamniyonit

Kısa göbek kordonu

Önceki iskemik plasental hastalık:

Preeklampsi

Fetal büyüme kısıtlaması/gebelik çağındaki bebek için küçük

Daha önce dekolman öyküsü

Sosyodemografik/davranışsal

Daha büyük anne yaşı

Multiparite

Hamilelik sırasında sigara içmek

Erkek cinsiyet

Sigara içen ve/veya kronik hipertansiyonu olan hastalarda, sigarayı bırakmanın ve şiddetli hipertansiyonu önlemek için antihipertansif tedavinin riski azalttığı görülmektedir.

•**Hasta sunumu** –Klinik olarak ani başlayan vajinal kanama, hafif ila orta şiddette karın ağrısı ve/veya sırt ağrısı ve yüksek frekanslı ve düşük amplitüdlü veya normal

doğum paterni olabilen uterus kntraksiyonlarıdır. Uterus genellikle ve sert ve hassastır. Fetal kalp atış hızı paterni güven verici olmayabilir. Karın travması veya motorlu araç kazası geçirmiş hastalarda semptomlar genellikle olaydan sonraki 24 saat içinde oluşabilir. Akut plasenta dekolmanların yüzde 10 ila 20'sinde hastalar, güven verici olmayan fetal kalp atış hızı paterni olsun ya da olmasın, yalnızca erken doğum eylemiyle başvurmaktalar, bazı hastalar semptom göstermezler. Kanama miktarı annedeki kanamanın boyutuyla iyi bir korelasyon göstermez ve plasenta ayrılmasının ciddiyetini ölçmek için bir belirteç sayılmaz.

•**Laboratuvar bulguları** – Hafif derece plasenta dekolmanında hemostaz testlerindeki herhangi bir anormallik görülmeyebilir, yüzde elliden fazla dekolman yaygın intravasküler koagülasyona neden olabilir (DIC), dekolmanların yüzde 10 ila 20'sinde fetüsün ölümü görülür. Fibrinojen düzeyi ≤ 200 mg/dL şiddetli kanamayla iyi bir korelasyon göstermektedir.

•**Tanı** – klinik tanıda üstündür ve uterus kontraksiyonlarının eşlik ettiği ani başlangıçlı hafif ila orta şiddette vajinal kanama ve karın ve/veya sırt ağrısı görülür. Retroplasental hematoma klasik ultrason bulgusudur ve klinik tanıyı güçlü bir şekilde destekler ancak birçok hastada görülmez. Klasik semptomları olan hastalarda, fetal kalp hızı anormallikleri veya fetal ölüm ve/veya DIC, klinik tanıyı güçlü bir şekilde destekler ve geniş plasental ayrılmaya işaret eder.

•**Kısa vadeli sonuçlar** – Akut plasenta dekolman vakaların üçte ikisi şiddetlidir ve bu, aşağıdaki bulgulardan ≥ 1 'i ile tanımlanır.

•Anne – DIC, hipovolemik şok, kan transfüzyonu, histerektomi, böbrek yetmezliği, hastanede ölüm

•Fetal – Güven vermeyen fetal durum, fetal büyüme kısıtlaması, ölüm

•Yenidoğan – Erken doğum, gebelik yaşına göre küçük doğum ağırlığı, ölüm

•**Kronik plasenta dekolmanı** – Kronik dekolman olan hastalarda nispeten hafif, kronik, aralıklı kanama görülür. Oligohidramnios (kronik abrupsiyon-oligohidramnios dizisi olarak adlandırılır), fetal büyüme kısıtlaması ve preeklampsi gelişebilir. Ayrıca prematür erken membran rüptürü riski de taşımaktadırlar.

2.4.12. Akut plasenta dekolman yönetim ve uzun vadeli prognoz

Akut plasenta dekolmanı, özellikle preterm dönemde meydana geldiğinde, hem maternal morbidite hem de neonatal morbidite ve mortalitede önemlidir. Hızlı müdahale bu riskleri azaltır.

2.4.13. Tüm hastalara ilk yaklaşım

Abruption semptomları olan hamile kişiler, tanının konulması, anne ve fetüsün durumunun değerlendirilmesi ve uygun yönetimin başlatılması için derhal bir doğum ve doğum biriminde değerlendirmek gerekir. Görünüşte hafif derecede plasenta dekolmanı olan ve başlangıçta stabil olan kişiler bile, plasental ayrılma ilerledikçe veya preeklampsi, travma veya kokain kullanımı gibi potansiyel komorbiditelerden dolayı sekel gelişirse klinik hızlıca kötüye doğru gider.

İlk müdahaleler aşağıda sıralanmıştır.

● Anne ve fetal izleme

- Fetal hipoksi ve asidoz gelişme riski altında olması nedeniyle sürekli fetal kalp hızı takibi yapın.

- Annenin hemodinamik durumunu (kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı, idrar çıkışı) yakından izleyin. Birden fazla parametrenin değerlendirilmesi önemlidir çünkü annede kronik hipertansiyon veya gebelikte ilişkili hipertansiyon varsa normal aralıktaki kan basıncı hipovolemiyi maskeleyebilir; bunlar da dekolman için risk faktörleri temsil eder.

Şiddetli dekolman olan hastalarda idrar çıkışı yakından izlenmelidir, ancak hasta hemodinamik olarak stabil olmadığı veya sezaryen doğum yapmadığı sürece mesane kateteri gerekli değildir.

- Kan kaybını ölçün.[205, 206]

Gerçek kan kaybı, retroplasental, retrokoryonik, intraamniyotik kanama veya pıhtı oluşumu nedeniyle görünenden çok daha fazladır.

- Fetal büyüklüğü/büyümeyi, amniyotik sıvı hacmini değerlendirmek ve plasentanın konumunu (plasenta previa veya vasa previa'yı kanama nedenleri olarak dışlamak için) ve pıhtı/hematomu belirlemek için bir ultrason muayenesi yapılması gerekir.

- Kanamanın diğer nedenlerini (servikal polipler, servikal erozyonlar, tümörler ve vajinal veya üretral lezyonlar gibi) ekarte etmek için fizik muayene yapın.

● Anne desteği

- Geniş çaplı bir intravenöz yol yerleştirin; hastada orta ila ağır kanama, hipotansiyon, taşisistol, uterus hipertoni ve hassasiyeti, koagülopati veya anormal fetal kalp hızı paterni gibi orta veya şiddetli dekolman belirtileri mevcutsa iki koldan intravenöz giriş açın.

- İdrar çıkışını 30 mL/saatin üzerinde tutmak için kristalloidi, tercihen Laktatlı Ringer'ı kullanın .

- Hastayı sıcak tutun ve gerektiğinde oksijen desteği verin.

●Laboratuvar testleri

- Tüm hastalar:

- Tam kan sayımı

- Kan grubu ve tarama (transfüzyon olasılığı crossmatch çalışması)

- Koagülasyon parametreleri (örn. fibrinojen konsantrasyonu, protrombin zamanı, aktive kısmi tromboplastin zamanı)

- Şiddetli dekolman olan hastalarda sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğu geliştiğinden, kreatinin de dahil olmak üzere geniş rutin parametrelere bakılması gerekir.

- Preeklampsi veya HELLP sendromu (yani Hemoliz, Yüksek Karaciğer enzimleri, Düşük Trombosit sayısı) olan hastalarda karaciğere yönelik kimyasal parametrelerine bakılması gerekir.

- Hızlı bir koagülasyon testi (Lee White testi), hastanın 5 mL kanının antikoagülan içermeyen bir tüpe 10 dakika süreyle yerleştirilmesiyle yatak başında yapılır [207, 208]. Bu süre içinde koagülasyonun başarısızlığı veya primer koagülümün çözülmesi, pıhtılaşmanın bozulduğu anlamına gelir ve düşük fibrinojen düzeyini gösterir. Enjeksiyon yerinden veya cerrahi bölgelerden uzun süreli sızıntı da koagülopatiyi düşündürür.

- Bazı klinisyenler, madde kötüye kullanımından şüpheleniliyorsa idrar toksikolojisinin uygun olduğuna inanırken, diğerleri sözlü taramanın tek başına yeterli olduğuna inanırlar. Bu konu ile ilgili deneyimli klinisyenler madde kullanımı, özellikle de kokain kullanımı nedeniyle akut dekolman şüphesi olan tüm hastaları sözlü olarak tarar ve madde kullanımı için risk faktörleri taşıyan tüm hastalarda idrarda ilaç taraması yaptırırlar.[209-211]

●Kan ürünleri ve hedefler

- Başlangıçta koagülasyon testi normal olan hastalarda zamanla koagülopati oluşabilir. Orta veya şiddetli dekolman belirtileri göstermeye devam eden hastalarda, gerekirse kan replasman ürünlerinin (örn. kırmızı kan hücreleri, taze dondurulmuş plazma, kriyopresipitat, trombositler) hazır bulundurulması için kan bankasına haber verin ve kan sayımı ve koagülasyon parametreleri gibi testleri

tekrarlayın. Kritik düzeyde düşük fibrinojen (≤ 200 mg/dL) şiddetli dekolmanın bulgusudur, bu nedenle kriyopresipitatın erken kullanımı resüsitasyonda önemlidir.

•Gerektiğinde kan ve kan ürünlerini replase edin. Kanama devam ederse ve tahmini kan kaybı 500 ila 1000 mL'yi aşarsa, tahmini veya niceliksel kan kaybı >1500 mL olduğunda veya ≥ 4 ünite kan transfüzyonu yapıldığında masif transfüzyon protokolü başlatıyoruz (örnek protokol: altı ünite paketlenmiş kırmızı kan hücreleri, altı ünite taze dondurulmuş plazma, bir veya iki kriyopresipitat havuzu her havuz beş ayrı üniteden oluşur ve bir doz trombosit ya dört ila altı tam kandan türetilmiş trombosit konsantresinden oluşan bir havuz ya da tek bir doz aferez trombosit ünitesi).

Transfüzyon hedefleri otoriteler arasında farklılık gösterir. Devam eden kanama ve koagülopati riski nedeniyle aşağıdaki değerleri hedefliyoruz:

- Hematokrit $\geq$ yüzde 25 ila 30
- Trombosit sayısı $\geq 75.000/\text{microL}$
- Fibrinojen ≥ 300 mg/dL
- Protrombin ve parsiyel tromboplastin süresi $<1,5$ kat kontrolün

Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) gelişen hastalarda transfüzyon hedefleri:

Aşağıdaki minimum dağıtım seviyelerine ulaşmak için kan ürünlerini transfüze ediyoruz [212, 213]

- Hemoglobin ≥ 7 g/dL
- Fibrinojen ≥ 300 mg/dL
- Trombosit sayısı $\geq 50.000/\text{mikroL}$
- Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrolün 1,5 katından az

•**Anestezi** – Anestezi ekibine haber verin. Orta veya şiddetli dekolman olan hastalarda anestezi ile ilgili sorunlar arasında hemodinamik dengesizliğin yönetimi, kanama diyatezi ile ilgili teknik problemler ve acil sezaryen doğum potansiyeli yer alır.[214]

•İlaçlar

- 24 ila 48 saat içinde doğum yapması olası hastalara standart ilaçları uygulayın:
 - $<32+0$ haftalık gebeliklerde nöroproteksiyon için magnezyum sülfat başlatın.[215]
 - Yerel yönergeler göre Grup B streptokok profilaksisi başlatın.[216]
- Doğumun yakın olmadığı sürece (dakikalar ila birkaç saat içinde) önümüzdeki yedi gün içinde doğum yapması muhtemel olan $<34+0$ haftalık gebeliklere (ve

muhtemelen 34+0 ila 36+6 haftalık gebeliklere) antenatal kortikosteroid uygulayın.[217]

•RhD negatif olan hastalara anti-D immün globülin uygulayın.[218]

Genel Bakış — Akut dekolman olan hastalarda genel yaklaşımımız aşağıda anlatılmıştır. Hastaya göre bazı modifikasyonlar gerekebilir. Önerilerimiz vaka serileri ve raporlarına, kişisel deneyime ve iyi klinik karara dayanır.

Dekolman olan bir hastada, doğum kararını etkileyen en önemli faktörler gebelik yaşı (yenidoğan morbiditesinin tipini ve sıklığını etkiler) ve anne ve fetal durumdur (bu da dekolmanın ciddiyetini yansıtmaktadır). Term gebelikler ve şiddetli dekolmanda (örn., annede yaygın damar içi pıhtılaşma [DIC], hipovolemik şok, kan transfüzyonu ihtiyacı, böbrek yetmezliği; güven verici olmayan fetal kalp hızı paterni veya biyofiziksel profil; fetal büyüme kısıtlaması; fetal ölüm) ile komplike olan gebelikler için doğum endikedir.[40]

Klinik düzenleme

Canlı fetüsü olan hemodinamik olarak unstabil maternal durum : Vajinal doğumun yakın olmadığı ve aşağıdakilerden herhangi biri nedeniyle kanamanın hızlı kontrolünün gerekli olduğu durumlarda sezaryen doğum en iyi alternatiftir:

- Maternal hemodinamik dengesizlik veya vital durumun kötüleşmesi
- Fetal asidemi riskinin artmasıyla ilişkili olan ciddi koagülopati
- Annenin yeterli kan replasman tedavisini kabul etme konusundaki isteksizliği ve doğum sırasında hemodinamik dengesizlik geliştirme riskinin yüksek olması

Hipovolemi ve koagülopatinin düzeltilmesi için kan ve kan ürünlerinin replasmanı sezaryen doğum öncesinde ve sırasında yapılması gerekir.

Unstabil maternal durum ve ölü fetüs : Bu vakalarda optimal doğum yolu, fetal iyilik halinin artık bir faktör olmaması nedeniyle maternal mortalite ve morbidite riskini en aza indirir. Fetal ölüm vakalarında, plasentanın tipik olarak > yüzde 50'sinin ayrıldığı durumlarda, annede koagülopati olduğu düşünülmelidir. Kan ve kan ürünlerinin masif transfüzyonu yapılmalıdır. Vajinal doğum yakın görünmüyorsa, bu durumda sezaryenle hızlı doğum sıklıkla tercih edilmelidir.

Stabil maternal durum ve güven verici olmayan fetal durum

- Kategori III izleme (veya biyofiziksel profil puanı 0 ila 4)** – Fetal kalp hızı paterni, fetal asidemi riskinin arttığını gösteriyorsa (yani kategori III izleme) hızlı doğum endikasyonu vardır. 0/10 ila 4/10 arası bir biyofiziksel profil puanı aynı zamanda fetal

asidemi riskinin arttığını ve hızlı doğum ihtiyacını da göstermektedir. Her ne kadar intrapartum kategori III fetal kalp hızı takibine yanıt olarak intrapartum resüsitasyon için tokolitikler önerilmiş olsa da, bu ilaçlar annenin hemodinamik dengesizliğini kötüleştirebileceğinden ve doğum sonu kanama hacmini arttırabileceğinden, abrupsiyondan şüphelenilen durumlarda bu amaçla tokolitiklerin kullanılmamasını önerilir.[219]

Genellikle sezaryen tercih edilir, ancak vajinal doğum yakınsa, spontan veya müdahale ile vajinal doğum yaptırılabilir.

Kan ve kan ürünlerinin replasmanı, hemodinamik unstabil ve koagülopati nedeniyle gerektiğinde doğumdan önce ve doğum sırasında yapılmalıdır.

Fetal bradikardinin ile beraber ciddi dekolman nedeniyle sezaryen doğumu değerlendiren çalışmalardan birinde, 20 dakikadan kısa sürede doğum kararı alındığında, ≥ 30 dakikaya göre daha iyi sonuçlara ulaşıldığı gösterilmiştir.[220] Her ne kadar bu sadece 33 vakayı içeren bir vaka kontrol çalışması olsa da, doğumdan önce uzamış bradikardinin süresini en aza indirmenin, dekolmanın şiddetli olduğu durumlarda sonuçları etkilediği ilkesinin altını çiziyor ve fetal bradikardi ile birlikte dekolmandan şüphelenilen vakalarda acil sezaryen doğum önerimizi desteklemektedir.

●**Kategori II izleme** – Her ne kadar kategori II , plasenta dekolmanı olmayan hastalarda görülse de, olası bir dekolman durumunda, kategori III izlemede ani fetal bozulma ve fetal ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle endişe oluşturur. Doğum yönetimi gebelik yaşına, servikal dilatasyona ve takipte veya annenin genel durumunda ilerleyici bir bozulma olup olmadığına bağlıdır. Özellikle tekrarlayan geç deselerasyonlar veya minimal/kayıp fetal kalp hızı değişkenliği acil sezaryen doğuma gerek duyulur. Yakın takip esastır ve beklenen şekilde tedavi edilen vakalarda acil doğum için hazırlıklar yapılması şarttır.[221]

Fetal ölümü olan stabil anne : Bu durumda vajinal doğum tercih edilir çünkü genellikle sezaryenden daha az morbiditeye sebep olur. Önceki klasik histerotomi, doğum ve vajinal doğum için göreceli bir kontrendikasyon olmasına rağmen, sezaryen doğumun fetal bir faydası olmadığından, fetal ölüm durumunda yüzde 4 ila 9'luk intrapartum rüptür riski kabul edilmesi mümkündür.

Tüm fetal ölüm vakalarında, annenin koagülopatisi varsayılmalı ve derhal kan ve kan ürünü replasmanı yapılmalıdır.[222]

Stabil anne ve güven verici fetal durum : Fetal kalp hızı paterni veya biyofiziksel profil skoru güven verici ise, o zaman doğum yapma veya bekleyerek yönetme kararı gebelik yaşına ve dekolmanın spontan doğumun başlamasına yol açıp açmadığına göre verilir.

<34+0 gebelik haftasında dekolman — Fetüs ve annenin her ikisi de stabil olduğunda ve devam eden majör kan kaybı veya koagülopatiye dair bir kanıt bulunmadığında, 34+0 gebelik haftasından önce daha olgun bir fetüs doğurmayı amaçlayan konservatif tedavi yapılması uygundur [42, 184, 223, 224].

●**Erken doğum yapan hastalar için** , hem anne hem de fetüsün durumu güven verici olduğunda, doğum öncesi kortikosteroid kürü (aşağıda tartışılmıştır) uygulanmasını sağlamak için sıklıkla 48 saatlik bir nifedipin kürü uygulanması gerekir .Uterus kontraksiyonları, trombinin doğrudan veya dolaylı etkisinden kaynaklanabilir ve plasentanın daha fazla ayrılmasına sebep olur, bu da daha fazla kanamaya neden olarak bir döngü oluşturur [72, 225] . Tokolitiklerin uygulanması teorik olarak bu döngüyü kırarak daha fazla kontraksiyonları engelleyebilir. Bununla birlikte, tokolitikler, özellikle de terbutalin gibi beta-sempatomimetik ajanlar taşikardi ve hipotansiyona neden olabilir, bu da dekolmandan kaynaklanan hemodinamik dengesizliği kötüleştirebilir ve aynı zamanda şiddetli hipovolemi maskeleyebilir . Bu nedenlerden dolayı, birçok yetkili bu ortamda bunların kullanılmasına karşı çıkmıştır. Yenidoğanda oligohidramniyos , ciddi intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve periventriküler lökomalazi riskinin artmasıyla ilişkili olduğundan, dekolman vakalarında indometasinden tercih edilmemelidir.

●**Doğum eyleminde olmayan veya erken doğum eylemi durdurulmuş hastalar için** aşağıdaki yaklaşımı uyguluyoruz:

●**Doğum öncesi kortikosteroidler** – Fetal akciğer olgunlaşmasını teşvik etmek ve erken doğumun komplikasyonlarını azaltmak için doğum öncesi kortikosteroidler, erken doğum riskinin artması göz önüne alındığında standart kılavuzlara göre uygulanmalıdır [217].

●**Hastaneye yatış** – Kanama azalana, fetal kalp hızı takibi ve ultrason incelemeleri güven verene ve hasta asemptomatik olana kadar hastanın 48 saat hastanede izlenmesi gerekir. Çoğu hasta için o sırada taburculuk düşünülebilir; ancak sonografik olarak geniş bir hematomu olan hastaların, yakın takip için daha uzun bir süre hastanede tutulması gerekir çünkü bu hastalarda erken membran rüptürü veya ilerleyici veya tekrarlayan plasental ayrılma riski daha yüksektir.

Taburcu edilen hastalara, daha fazla kanama, kasılma, fetal harekette azalma veya karın ağrısı olması durumunda acil yatış önerilir. Bazı hastalarda başlangıçtaki plasenta ayrılmasının derecesine bakılmaksızın, herhangi bir uyarı yapılmadan ani, şiddetli plasenta ayrılması meydana gelebilir. Bu nedenle şiddetli dekolman konusunda kapsamlı hasta danışmanlığı önemlidir.

•**Doğum öncesi fetal değerlendirme** – plasenta dekolman nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda günde iki kez nonstres test veya biyofiziksel profil ile fetal değerlendirme yapılmalıdır. Bu fetüsler zamanla büyüme kısıtlaması geliştirme riski altında olduğundan, büyümeyi değerlendirmek için fetal ağırlığın seri sonografik tahminini yapılmalıdır [141]. Taburcu edilen ve ayakta tedavi gören hastalarda, haftada iki kez biyofiziksel profiller ve dört haftada bir fetal büyümenin sonografik tahminin yapılması gerekir.

•**Doğum zamanlaması** – Konservatif olarak tedavi edilen ve başka semptomu olmayan hastalar için ölü doğum riskinin artması nedeniyle doğum zamanı 37+0 ila 38+0 haftalarda planlanması gerekir [42].

Ek komplikasyonların ortaya çıkması durumunda 37+0 haftadan önce doğum endikasyonu vardır (örneğin, fetal gelişme geriliği, preeklampsi, erken membran rüptürü, fetal iyilik halinin güven verici olmayan testleri, annenin instabilitesiyle birlikte plasenta dekolmanının tekrar edilmesi). İkinci trimesterde meydana gelen dekolman, oligohidramniyozun eşlik ettiği durumlarda özellikle kötü prognoz ifade eder.

Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG), tıbbi endikasyonu olan geç preterm ve erken term doğumlar için bir kılavuz yayınlamış olmasına rağmen, bu hastalarda karar vermeye rehberlik edecek verilerin mevcut olmadığını belirterek, ani doğum olan hastalar için herhangi bir öneri sunmamıştır [226].

34+0 ila 35+6 gebelik haftalarında plasenta dekolmanı

•34+0 ila 35+6 gebelik haftasında akut dekolman yaşayan hastaların çoğunun doğumunu yaptırıyoruz, çünkü bu hastalar ilerleyici veya tekrarlayan plasenta dekolmanı nedeniyle maternal ve fetal hayati risk taşırlar. Aynı zamanda bu gebelik haftalarında neonatal morbidite nispeten düşüktür. Doğum sırasında kısmi plasenta dekolmanı ani ve hiçbir uyarı olmadan total dekolmana ilerleyebilir, bu nedenle fetüsün sürekli izlenmesi ve acil sezaryen doğuma hazırlıklı olmak gerekir.

•34+0 ila 35+6 gebelik haftasında, akut plasenta dekolmanın minimal belirti ve semptomlarıyla (örn. hafif kanama, stabil vital bulgular ve normal laboratuvar

sonuçları, uterin hassasiyet ve kontraksiyonu olmaması, normal fetal kalp atışı paterni veya biyofizik profili) ve ardından kanamanın durdurulması durumunda, asemptomatik kaldıkları sürece bekleme tedavisi uygun yaklaşımdır. Bu vakalarda karar verme, hastaya özgü faktörlere dayalı olup tahmini ilerleme/tekrarlama riski ile bu gebelik çağında erken doğumla ilişkili nispeten küçük komplikasyon risklerinin dengelenmesine dayanır. Bu hastalara genellikle 37+0 ile 38+0 gebelik haftaları arasında doğum yapılmasını önerilmektedir [227].

Bu gebelik çağında antenatal kortikosteroidlerin kullanımı ayrı olarak gözden geçirilmesi gerekir.[228]

≥36 haftalık gebelikte dekolman — Akut dekolman şüphesi olup ≥36 gebelik haftasında olan tüm hastalara doğum planlıyoruz [42]. Bu yaklaşım, terme yakın yenidoğanın nispeten düşük neonatal morbiditesini, bekleme yönetimi sırasında ilerleyici veya tekrarlayan dekolmandan kaynaklanan ciddi anne-fetal morbidite veya mortalite riskiyle dengelemektedir.

Sezaryen doğum için herhangi bir obstetrik endikasyon (örn. malprezentasyon, daha önceden sezaryen doğum olması) mevcut değilse vajinal doğum tercih edilmelidir. Klinik olarak akut dekolman hastalarında aktif kontraksiyonlar olur, ancak hasta aktif doğum eyleminde değilse amniyotomi ve oksitosin uygulaması hızlı şekilde doğumu indükler.

Yenidoğan yaşayabilirliği sınırındaki veya altındaki gebelikler - Hastalar 16 ila 24.

gebelik haftaları arasında kanama ve akut dekolmana dair sonografik görüntüler ile hastaneye gelebilirler.

- Az miktarda kanaması olan çoğu hastada bekleyerek olumlu prognoz elde edilir.
- Özellikle oligohidramniyozla ilişkili geniş hematomları olan hastalar, fetal ölüm, preterm erken membran rüptürü ve erken doğum açısından yüksek risk taşımaktalar. ve Canlı fetüse sahip aşırı kan kaybı olan hastalara transfüzyon yapıp beklemek bir seçenek olabilir, hastaneye yatmak gerekebilir. Bu hastaların olumsuz anne sonuçları ve perinatal sonuçlarla ilgili riskler konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Koagülopati mevcut olduğunda gebeliğin sonlandırılması en güvenli anne seçeneği olabilir.[229]

2.4.14.Doğum ve doğum sonrası komplikasyonlar

Couvellaire uterus — Şiddetli dekolmanda kan miyometriuma (Couvellaire uterus adı verilen) ekstretravaze olabilir ve tanısı sezaryen sırasında konulur. Couvellaire uterusu atoniktir ve postpartum kanamaya sebep olabilir. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) ve kanamayı önlemek için atoninin yönetimi gerekmektedir, ancak bu ortamda atoninin

postpartum kanamaya yönelik standart tedavilere yanıt verme olasılığı, diğer nedenlerden bağlı atoniye göre daha düşüktür; dolayısıyla bu hastalar yüksek olasılıkla histerektomiye giderler.

Kordon gazları ve plasenta — Dekolman olan hastaların plasentalarını patolojik iclemeye göndermek gerekir. Akut dekolman klinik bir tanı olsa da, patoloji sıklıkla uzun süredir devam eden plasental değişiklikleri gösterir.

Ayrıca asit-baz durumunun analizi için rutin olarak umbilikal kord dan kan gazı bakılır.

Doğum sonrası bakım - Doğum sonrası, birinci basamak uterotonik ajan olarak intravenöz oksitosin infüzyonu uygulanır . Kanamanın kontrol altına alındığından ve (varsa) koagülopatinin çözüldüğünden emin olmak için annenin viyital bulgularını, kan kaybı, idrar çıkışı, rahim büyüklüğü ve tonusu ve laboratuvar sonuçları (örn. hemoglobin/hematokrit, koagülasyon parametreleri) yakından izlenir ve Gerektiğinde sıvıların ve kan ürünlerinin değiştirilmesinde kullanılır.

Şok ve DIC gelişen hastalarda, özellikle akut böbrek hasarı olmak üzere çoklu organ yetmezliği riski vardır. Doğumdan sonra organ fonksiyonu genellikle yoğun bakım şartlarında komplikasyonların uygun şekilde tedavisi ile iyileşmektedir.

Yenidoğan — Plasenta dekolmanı ile ilişkili neonatal morbiditeler öncelikle prematüriteden kaynaklanır [45]. Ek olarak, neonatal asideminin en önemli nedeni plasenta dekolmanıdır [230], bu da uzun vadeli nörogelişimsel problemlere yol açar [182, 231]. Ciddi dekolman olan hastaların küçük bir kısmı anemik doğarlar. Retrospektif bir çalışmada, bu tür yenidoğanların yaklaşık yüzde 17'si ciddi anemiktir [232].

2.4.15. Gelecekteki gebeliklerin yönetimi

Tekrarlama riski

- **İlk dekolmandan sonra** – Dekolman hastaların sonraki gebeliklerinde tekrarlama riski birkaç kat daha artar [76, 141, 233-235]. Bu hastaların yüzde 3 ila 15'inde nüksetme oranı varken , genel popülasyondaki başlangıç insidansı yüzde 0,4 ila 1,3 arasındadır [236, 237].
- **İki dekolmandan sonra** – Art arda iki dekolmandan sonra üçüncü bir dekolman riski yüzde 20 ila 25'e kadar artar [102].
- **Şiddetli bir dekolman sonrası** : Şiddetli bir dekolmandan sonrasında nüksetme riski, hafif dekolmana göre daha fazladır. Dekolman fetal ölümle sonuçlanacak kadar ciddi ise fetal ölümün tekrarlama riski yüzde 7'e kadar artar [238].

- **Travma sonrası** – Travmadan sonrası plasenta dekolmanı, tekrar travma olmadığında.

Hastanın dekolman riskini tahmin edecek herhangi bir laboratuvar tarama testi mevcut değildir. Antifosfolipid antikorları veya kalıtsal trombofili öyküsü olup dekolman olan hastalarda nüksetmeyi tahmin etmek için test yapılma endikasyonu yoktur.

Gebeliğe bağlı diğer riskler : dekolman, preeklampsi ve büyüme kısıtlaması, uteroplakental yetersiz perfüzyon, kronik hipoksi ve uteroplakental iskeminin değişken klinik belirtileri gibi görülebilir [176, 235, 239]. Bu patolojik durumlar sıklıkla gebelikte bir arada bulunur veya bir gebelikte biri ortaya çıkarken diğeri sonraki gebelikte ortaya çıkar.

Örneğin, geniş retrospektif kohort çalışmalarında, ilk gebeliklerinde büyüme kısıtlılığı olan erken doğmuş bir yenidoğan doğuran hastaların sonraki gebeliklerinde dekolman görülme riski üç kat daha artar [235] ve ilk gebeliklerinde preeklampsisi olan hastalarda sonraki gebelikte dekolman gelişme riskinin en az iki kat arttığı görülmektedir [240, 241].

Dekolman riskinin azaltılması — Herhangi bir müdahalenin dekolman riskini azalttığı gösterilmemiştir. Ancak genel sağlığa da fayda sağlayan değiştirilebilir risk faktörlerini belirlemek ve ele almak doğru bir karardır:

- Sigara içen veya kokain kullanan hastalar teşvik edilmeli ve bırakmaları konusunda destek verilmelidir.
- Kötü seyreden edilen hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır.

Submukozal miyomlar dekolmanla ilişkili olabilir. Submukozal myomu olan bir hastada dekolman oluştuğunda bir sonraki gebelikten önce myomun histeroskopik rezeksiyonunu düşünürüz, karar hastay.

Randomize çalışmaların bir meta-analizinde, profilaktik düşük doz aspirinin ablasyo riskini azaltmadığı görülmüştür [242].

Sonraki gebeliklerin izlenmesi - Abrupsiyon, preeklampsi ve büyüme kısıtlaması, uteroplakental perfüzyon yetersizliği gibi patolojik durumlara sebep olduğu için bir sonraki gebeliklerde, 24 ila 28 haftadan başlayarak yaklaşık her dört haftada bir büyüme kısıtlamasını taramak için ultrason muayeneyi başlatıp doğuma kadar devam ettirmek gerekir.

Rutin periyodik fetal antepartum takip (örn., nonstres test, biyofiziksel profil skoru), yüksek risk durumu yokluğunda yararlı değildir, çünkü akut dekolman gibi öngörülemeyen ani bir olay nedeniyle ölüm riski taşıyan fetüsler nadiren tanımlanır. ve dolayısıyla fetal ölümü veya nörolojik hasarı önleyecek bir müdahale imkanı sağlamaz. Standart obstetrik endikasyonlar için doğum öncesi fetal testler yapılmalıdır.

Sonraki gebeliklerde doğumun zamanlaması

- Daha önce bir kez canlı doğum yapmış ve sonraki gebeliklerinde kanama, büyüme kısıtlılığı veya preeklampsi yaşamayan hastalar için, spontan doğum gerçekleşene kadar rutin doğum öncesi bakım sağlıyoruz veya doğumun indüksiyonunu veya 39+0 ile 39+4 haftalar arasında sezaryen ile doğum yaptırıyoruz. 39+4 haftaya kadar bekleyen tüm hastaların daha önce bir kez geçirilmiş dekolman öyküleri vardır.

- Daha önce birden fazla doğum kaybı yaşayan veya önceden perinatal ölüm yaşayan hastalar için, tekrarlayan dekolman riskinin yüksek olması nedeniyle 37+0 ila 38+0 haftalarda erken dönem doğum planlıyoruz.

Bu hastalarda doğum zamanlamasını için kayıtlı veriler kısıtlıdır. Norveç Tıbbi Doğum Kayıtlarından elde edilen verileri kullanan bir kohort çalışması, komplike dekolman öyküsü olan hastaların, ilk dekolman gebelik haftasından önceki altı hafta boyunca tekrarlama açısından en yüksek risk altında olduğu tahminini öne sürmüştür [243]. Hastaların çoğunda nüksetme olmadığından ve nüksetmelerin çoğu fetal ölümle sonuçlanmadığından, doğumun önceki gebelik haftasından altı hafta önce yapılması, erken doğumdan kaynaklanan ciddi morbiditeye neden olacak ve abluka ile ilişkili perinatal dönemde ölümlerde minimum azalmaya yol açmaktadır .

2.4.16.Uzun dönem maternal prognoz

Gebeliğin annedeki vasküler, metabolik ve inflamatuvar komplikasyonlarının gelecekteki kardiyovasküler hastalık (KVH; koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı, geçici iskemik atak, felç) riskini artırdığına dair fazla sayıda veri vardır. 6 milyondan fazla gebelik, yaklaşık 70.000 dekolman ve yaklaşık 50.000 KVH vakasını (strok dahil) içeren 11 kohort çalışmasının meta-analizinde, dekolman olan ve olmayan gruplar arasında kardiyovasküler hastalıktan kaynaklanan morbidite ve mortalite oranı 1000 doğumda 16,7 ve 9,3 idi [165]. KVH risklerini azaltmaya yardımcı olmak için doğum sonrası danışmanlık ve terapötik müdahalelerden faydalanabilirler.

2.4.17.Özet ve öneriler

- Ayrılma şüphesi ne zaman olmalı** – Kanaması, karın ağrısı veya ayrılmayı düşündüren diğer semptomları olan hamile kişiler, tanının konulması, anne ve fetüsün durumunun değerlendirilmesi ve uygun yönetimin başlatılması için derhal bir doğum ve doğum biriminde değerlendirilmelidir. Başlangıçta stabil olan bir hasta, plasental ayrılmanın ilerlemesi halinde hızla kötüleşebilir.

●**Değerlendirme** – İlk yaklaşım, sürekli fetal kalp hızı izlemeyi, geniş çaplı intravenöz hatların yerleştirilmesini, kan kaybının ve annenin hemodinamik durumunun değerlendirilmesini, diğer kanama nedenlerinin (örneğin plasenta previa, vasa previa, servikal polipler veya lezyonlar) dışlanmasını içerir ve Koagülopati açısından değerlendirme. Kan ve kan ürünleri, gerektiğinde agresif bir şekilde değiştirilmelidir. Fetal büyümeyi, amniyotik sıvı hacmini, fetal aktiviteyi, plasantanın konumunu ve görünümünü ve pıhtı/hematoma kanıtlarını değerlendirmek için ultrason yapılmalıdır.

●**İlk yönetim**

•**Stabilizasyon ve triyaj** – İlk değerlendirme ve stabilizasyondan sonra, klinik olarak anlamlı ani ayrılma ile komplike olan gebeliklerin yönetimi, fetüsün canlı veya ölü olup olmadığına, annenin hemodinamik stabilitesine ve fetüsün canlı olması durumunda fetal kalp atış hızı düzenine ve gebelik yaşına bağlıdır. •**Transfüzyon** – Kan ve kan ürünleri, hemodinamik dengesizlik ve koagülopati nedeniyle gerektiğinde doğumdan önce ve doğum sırasında değiştirilmelidir

●**Teslimat yaklaşımı**

•**Fetal ölüm** – Fetüs ölmüşse, doğum şekli annenin morbidite veya mortalite riskini en aza indirmelidir. Koagülopatisi olmayan hemodinamik açıdan stabil hastaların çoğu için vajinal doğum tercih edilir. Sezaryen doğum, vajinal doğumun yakın olmadığı ve annenin hemodinamik instabilitesi veya belirgin koagülopati nedeniyle kanamanın hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasının gerekli olduğu veya annenin yeterli kan replasman tedavisini kabul etmek istemediği ve bu nedenle doğum sırasında hemodinamik dengesizlik veya koagülopati gelişmesi muhtemel olduğu durumlarda tercih edilir

•**Güven vermeyen fetal kalp atış hızı paterni** – Fetal kalp atış hızı paterni güven verici olmadığında (kategori III), hızlı doğum endikedir. Eğer vajinal doğum yakınsa, anne hemodinamik olarak stabil olsun veya olmasın spontan veya alet yardımlı vajinal doğum tercih edilir. Aksi halde sezaryen doğum endikedir.

-Kategori II takibi, olası bir ayrılma durumunda, kategori III takibine göre ani fetal bozulma ve fetal ölüm riskinin yüksek olması nedeniyle kaygı vericidir. Tekrarlayan geç deselerasyonların olduğu veya değişkenliğin çok az olduğu veya hiç olmadığı kategori II fetal kalp hızı paterni özellikle kaygı vericidir. Yakın izleme esastır ve beklenen şekilde tedavi edilen vakalarda acil doğum için hazırlıklar yapılmalıdır.

•**Güven verici fetal kalp atış hızı paterni** – Fetal kalp atış hızı paterni güven verici olduğunda (kategori I), yönetim annenin durumuna ve gebelik yaşına bağlıdır.

Annenin herhangi bir gebelik döneminde stabil olmadığı gebeliklerde hastayı hızlı bir şekilde doğurtuyoruz. Vajinal doğum yakınsa spontan veya alet yardımlı vajinal doğum tercih edilir. Aksi halde sezaryen doğum endikedir **Anne stabil** olduğunda doğum kararı, devam eden anne semptomları da dikkate alınarak öncelikle gebelik yaşına bağlıdır.

-Devam eden majör kan kaybı veya koagülopati kanıtı olmayan <34+0 haftalık gebeliklerin çoğu için, 37+0 ile 38+0 haftaya kadar konservatif tedavi öneriyoruz. Doğum öncesi kortikosteroid kürü uyguluyoruz. Yenidoğan yaşayabilirliğinin altındaki veya sınırındaki gebelikler daha bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir.

-34+0 ile 35+6 gebelik haftasındaki çoğu gebelik için doğumu öneriyoruz çünkü bu hastalar ilerleyici veya tekrarlayan plasental ayrılma nedeniyle anne veya fetusun olumsuz etkilenme riski altındadır. 34+0 ile 35+6 haftalık, minimal ablasyonel belirti ve semptomlarla başvuran hasta alt grubu için (örn. hafif kanama, normal yaşam belirtileri ve laboratuvar sonuçları, uterusun hareketsizliği veya hassasiyet olmadan hafif sinirlilik, normal fetal kalp atış hızı paterni/ biyofiziksel profil skoru) ve ardından kanamanın durdurulması durumunda, asemptomatik kaldıkları sürece bekleme tedavisi makul bir yaklaşımdır.

-Akut abrupsiyonlu tüm gebelikleri $\geq 36+0$ gebelik haftasında doğurtuyoruz.

•**Couvelaire uterus** – Couvelaire uterus atoniktir ve doğum sonu kanamaya eğilimlidir. Yaygın intravasküler pıhtılaşmayı (DIC) ve kanamayı önlemek için atoninin agresif yönetimi gereklidir; ancak bu ortamda atoninin doğum sonu kanamaya yönelik standart tedavilere yanıt verme olasılığı, diğer nedenlerden kaynaklanan atoniye göre daha düşüktür. Bu hastalar histerektomi gerektirme açısından yüksek risk altındadır.

•**Gelecekteki gebeliklerin yönetimi**

•**Tekrarlayan dekolman riski** – Tekrarlayan ablasyonel risk yüzde 3 ile 15'tir; bu oran genel popülasyonda yüzde 0,4 ile 1,3'tür. Tekrarlayan erken boşalma riskini azaltan hiçbir müdahale kanıtlanmamıştır ve tekrarlama riski taşıyan gebelikleri veya zarar görme riski taşıyan fetüsleri tespit edecek hiçbir test mevcut değildir.

•**Prognoz** – Plasental abrupsiyonun geçmişteki geçmişi, tekrarlayan abrupsiyon olmasa bile gelecekteki gebeliklerde gebelik yaşına göre küçük bir yenidoğan,

preeklampsi ve spontan erken doğum olasılığının daha yüksek olduğunu öngörmektedir. Hastaları bu komplikasyonlar açısından izliyoruz.

Plasentanın ayrılmasının gelecekteki annede kardiyovasküler hastalık riskini de arttırdığı görülmektedir, bu nedenle bu riski azaltmaya yardımcı olacak doğum sonrası danışmanlık ve terapötik müdahaleler yararlı olabilir.

•**Doğumun zamanlaması** – Geçmişte ani doğum öyküsü olan çoğu hasta için, spontan doğum gerçekleşene kadar bekleriz veya doğum indüksiyonunu planlar veya 39+0 ile 39+4 gebelik haftalarında sezaryen doğumun tekrarını yaparız. Bu tür hastaların tamamını 39+4 haftaya kadar teslim ediyoruz.

Daha önce perinatal ölüm veya birden fazla erken doğum öyküsü olan hastalar için 37+0 ile 38+0 hafta arasında erken dönem doğum sunuyoruz.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2013-2023 yılları arasında plasenta dekolmanı ön tanısı ile sezaryen doğuma alınan ve dekolman plasenta tanısı operasyonda doğrulanan 54 gebelik dahil edilmiştir. Klinik ve sonografik olarak dekolman plasenta şüphesi ile doğuma alınan 186 gebenin 9 tanesi makroskopik ve histolojik olarak tanı almadığı için, 5 tanesi de vajinal doğum sonrası dekolman olarak tanı aldığı, 7 tanesinin dekolman yüzdesi %30'ın altına olması, 3 tanesi dış merkezden sezaryen sonrası sevk ile tarafımıza başvurduğu, 60 tanesi son gebelik olması, 11 tanesi bilateral tubal ligasyon olması, 32 tanesine ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya dekolma plasenta tanısı alan, 20.gestasyon haftadan daha büyük gebe hastalar dahil edilmiştir. Dekolman plasenta tanısı, spesifik klinik ultrasonografi görüntüsü ile birlikte plasentanın makroskopik olarak incelenmesi sonucu dekolman plasenta gözlenmesi ile konulmuştur. Araştırma verileri retrospektif olarak hastaların arşiv dosyaları ve elektronik bilgi sistemi üzerinden elde edilmiştir. Aynı zamanda tüm hastalar, hastane sistemi üzerinden telefon bilgilerine ulaşılarak arandı. Hastaların hastane sistemi üzerinden, ameliyat notu, epikrizleri ve poliklinik kayıtları incelendi.

Araştırma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu 03/11/2023 tarih ve 2023/4604 sayılı kararına uygun olarak yapılmıştır.

4.İSTATİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada, SPSS Statistics 22 programı kullanılarak aşağıdaki istatistiksel yöntemler uygulanmıştır. Verilerin normal dağılımının test edilmesi için histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İkili karşılaştırmalar için, veriler normal dağılıma uyuyorsa independent t testi, uymuyorsa Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması için ki kare testi kullanılmıştır. Tekrarlayan dekolman riskini etkileyen parametrelerin değerlendirilmesinde binarylogistik regresyon analizi ile yapılmıştır. P değeri iki yönlü ve 0.05 anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Tablo 1. Dekolman ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Dekolman grubu(n=54)	Kontrol grubu(n=100)	p değeri
Önceki gebelik yaşı	26.39±4.76	25.05±4.52	0.093
Sonraki gebelik yaşı	29.56±5.25	30.13±5.12	0.50
BMI(kg/m ²)	28.71±4.38	29.76±6.69	0.20
Rh uyuşmazlığı	2.00 (3.70%)	7.00 (7.00%)	0.50
Gravida	2.13±1.13	2.12±1.58	0.90
Parite	0.50(0.00-1.00)	0.00(0.00-1.00)	0.20
Abortus	0.00(0.00-1.00)	1.00(0.00-1.00)	0.45
Küretaj sayısı	0.00(0.00-1.00)	0.00(0.00-1.00)	0.50
Tedavi gebeliği oranı	8.00 (14.81%)	5.00 (5.00%)	0.064
IVF gebeliği oranı	4.00 (7.41%)	3.00 (3.00%)	0.20
Sezaryen sayısı	0.00(0.00-1.00)	0.00(0.00-1.00)	0.30
Çoğul gebelik oranı	4.00 (7.41%)	2.00 (2.00%)	0.20
Abdominaltravma	1.00 (1.85%)	1.00 (1.00%)	0.90
Sigara	3.00 (5.56%)	0.00 (0.00%)	0.042
Trombofili varlığı	2.00 (3.70%)	8.00 (8.00%)	0.50

Üriner sist. enfeksiyonu	12.00 (22.22%)	39.00 (39.00%)	0.035
Antibiyotik kullanımı	11.00 (20.37%)	35.00 (35.00%)	0.058
DMAH kullanımı	19.00 (35.19%)	12.00 (12.00%)	0.001
Aspirin kullanımı	14.00 (25.93%)	2.00 (2.00%)	0.001

Bu çalışma, 54 dekolman plasenta öyküsüne sahip kadınları ve dekolman öyküsü bulunmayan ancak sezaryen ile doğum yapmış olan 100 gebe kadını içermektedir. Toplamda 154 gebe kadın ile bu araştırma tamamlanmıştır.

Tablo 1 dekolman ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılmasını vermektedir. Önceki gebelik yaşı dekolman grubundaki kadınların 26.39 ± 4.76 ve kontrol grubundaki kadınların 25.05 ± 4.52 'dir ($p=0.093$). Dekolman grubundaki kadınların sonraki gebelik yaşının ortalama olarak 29.56 ± 5.25 ve kontrol grubundaki kadınların ortalama olarak 30.13 ± 5.12 olduğunu görülmektedir ($p=0.50$). Dekolman grubundaki kadınların vücut kitle indeksinin ortalama olarak 28.71 ± 4.38 ve kontrol grubundaki kadınların ortalama olarak 29.76 ± 6.69 olduğunu izlenmiştir ($p=0.20$).

Dekolman grubundaki kadınların %3.70'i ve kontrol grubundaki kadınların %7.00'i Rh uyuşmazlığına sahiptir ($p=0.50$). Dekolman grubundaki kadınların ortalama gravida sayısı 2.13 ± 1.13 ve kontrol grubundaki kadınların ortalama gravida sayısı 2.12 ± 1.58 'dir ($p=0.90$). Dekolman grubundaki kadınların parite değerinin medyanı 0.50 (min-max: 0.00-1.00) ve kontrol grubundaki kadınların parite değerinin medyanı 0.00 (min-max: 0.00-1.00)'dir ($p=0.20$). Dekolman grubundaki kadınların abortus değerinin medyanı 0.00 (min-max: 0.00-1.00) ve kontrol grubundaki kadınların abortus değerinin medyanı 1.00 (min-max: 0.00-1.00)'dir ($p=0.001$). Dekolman grubundaki kadınların küretaj sayısının medyanı 0.00 (min-max: 0.00-1.00) ve kontrol grubundaki kadınların küretaj sayısının medyanı 0.00 (min-max: 0.00-1.00)'dir ($p=0.003$).

Dekolman grubundaki kadınların %14.81'i ve kontrol grubundaki kadınların %5.00'i tedavi sonucu gebe kalmıştır ($p=0.064$). Dekolman grubundaki kadınların %7.41'i ve kontrol grubundaki kadınların %3.00'i IVF yöntemi ile gebe kalmıştır ($p=0.20$). Dekolman grubundaki kadınların sezaryen sayısının medyanı 0.00 (min-max: 0.00-1.00) ve kontrol grubundaki kadınların sezaryen sayısının medyanı 0.00 (min-max: 0.00-1.00)'dir ($p=0.036$).

Dekolman grubundaki kadınların %7.41'i ve kontrol grubundaki kadınların %2.00'i çoğul gebelik yaşamıştır (p=0.20). Dekolman grubundaki kadınların %1.85'i ve kontrol grubundaki kadınların %1.00'i abdominal travma geçirmiştir (p=0.90). Dekolman grubundaki kadınların %5.56'sı sigara içerken, kontrol grubundaki kadınlar içmemiştir (p=0.042).

Dekolman grubundaki kadınların %3.70'i ve kontrol grubundaki kadınların %8.00'i trombofili hastalığına sahiptir (p=0.50). Dekolman grubundaki kadınların %22.22'si ve kontrol grubundaki kadınların %39.00'i üriner sistem enfeksiyonu geçirmiştir (p=0.035). Dekolman grubundaki kadınların %20.37'si ve kontrol grubundaki kadınların %35.00'i antibiyotik kullanmıştır (p=0.058). Dekolman grubundaki kadınların %35.19'i ve kontrol grubundaki kadınların %12.00'i düşük molekül ağırlıklı heparin kullanmıştır (p=0.001). Dekolman grubundaki kadınların %25.93'ü ve kontrol grubundaki kadınların %2.00'i aspirin kullanmıştır (p=0.001).

Tablo 2. Dekolman ve kontrol grubunun antenatal, intraoperatif ve postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Dekolman grubu(n=54)	Kontrol grubu(n=100)	p değeri
Erken membranröptürü	12.00 (22.22%)	1.00 (1.00%)	0.001
Hiperemesis gravidarum	26.00 (48.15%)	42.00 (42.00%)	0.50
Fetal gelişme geriliği	14.00 (25.93%)	9.00 (9.00%)	0.005
Hipotiroidi	9.00 (16.67%)	9.00 (9.00%)	0.20
Gestasyonel diyabet	5.00 (9.26%)	8.00 (8.00%)	0.80
Preeklamsi	17.00 (31.48%)	5.00 (5.00%)	0.001
Proteinüri	18.00 (33.33%)	3.00 (3.00%)	0.001
HELLP sendromu	4.00 (7.41%)	0.00 (0.00%)	0.014
Gestasyonel hipertansiyon	2.00 (3.70%)	7.00 (7.00%)	0.50
Antihipertansif ilaç kull.	8.00 (14.81%)	5.00 (5.00%)	0.064
Polihidroamnioz	2.00 (3.70%)	7.00 (7.00%)	0.50
Oligohidroamnioz	10.00(18.50%)	17.00 (17.00%)	0.81
Abortus imminens	12.00 (22.22%)	36.00 (36.00%)	0.078

Vajinal kanama	29.00 (53.70%)	0.00 (0.00%)	0.001
Karın ağrısı	18.00 (33.33%)	1.00 (1.00%)	0.001
Hastanede yatış süresi	5.00(4.00-8.00)	2.00(1.00-3.00)	0.001
Plasental anomali varlığı	8.00 (14.81%)	2.00 (2.00%)	0.004
Tekrar dekolman olan hastalar	7.00 (12.96%)	0.00 (0.00%)	0.001
Uterin atoni varlığı	15.00 (27.78%)	4.00 (4.00%)	0.001
Kompresyon sütürü varlığı	14.00 (25.93%)	3.00 (3.00%)	0.001
Sezaryenlar arası süre(yıl)	2.94±1.98	5.05±3.17	0.001
Preoperatif hemoglobin	11.13±1.86	11.94±1.39	0.006
Postoperatif hemoglobin	10.12±1.73	11.02±1.34	0.001
Kan transfüzyonu	25.00 (46.30%)	0.00 (0.00%)	0.001
WBC	13.79±5.22	9.87±2.65	0.001
Platelet sayısı	220.70±73.78	224.36±74.86	0.80

Erken membranröptürü oranı, dekolman grubunda %22.22 (12/54) iken, kontrol grubunda %1 (1/100) olarak bulunmuştur. Bu oran dekolman grubunda anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0.001$). Hiperemesis gravidarum oranları arasında dekolman grubunda %48.15 (26/54) ve kontrol grubunda %42 (42/100) ile önemli bir fark bulunmamıştır ($p=0.50$). Fetal gelişme geriliği dekolman grubunda %25.93 (14/54), kontrol grubunda ise %9 (9/100) ile dekolman grubunda anlamlı derecede daha fazladır ($p=0.005$). Hipotiroidi oranları dekolman grubunda %16.67 (9/54), kontrol grubunda %9 (9/100) olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.20$). Gestasyonel diyabet görülme oranları her iki grupta benzerdir; dekolman grubunda %9.26 (5/54), kontrol grubunda %8 (8/100) ($p=0.80$).

Preeklamsidekolman grubunda %31.48 (17/54), kontrol grubunda %5 (5/100) ile dekolman grubunda anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0.001$). Proteinüridekolman grubunda %33.33 (18/54), kontrol grubunda %3 (3/100) ile dekolman grubunda anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0.001$). HELLP sendromu sadece dekolman grubunda %7.41 (4/54) görülürken, kontrol grubunda rastlanmamıştır ($p=0.014$). Gestasyonel hipertansiyon ve Polihidroamnioz oranları her iki grup arasında benzerdir ($p=0.50$).

Oligohidroamnioz, Abortus imminens ve Antihipertansif ilaç kullanımı gibi diğer faktörler arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Vajinal kanama dekolman grubunda %53.70 (29/54) ile kontrol grubundaki %0'a (0/100) kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir

(p=0.001). Karın ağrısı oranı dekolman grubunda %33.33 (18/54), kontrol grubunda ise %1 (1/100) ile anlamlı derecede daha yüksektir (p=0.001). Hastanede yatış süresi dekolman grubunda medyan 5 gün (aralık 4-8 gün) iken, kontrol grubunda medyan 2 gün (aralık 1-3 gün) olup, dekolman grubunda anlamlı derecede daha fazladır (p=0.001). Plasental anomali, Tekrar dekolman olan hastalar, Uterin atoni varlığı, Kompresyon sütürü varlığı, Sezaryenler arası süre, Preoperatif ve Postoperatif hemogloblin değerleri ve Kan transfüzyonu oranları dekolman grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. WBC sayısı dekolman grubunda ortalama 13.79±5.22 iken, kontrol grubunda 9.87±2.65 olarak bulunmuş ve bu fark anlamlıdır (p=0.001). Platelet sayısı ise her iki grup arasında benzerdir (p=0.80).

Tablo 3. Dekolman ve kontrol grubunun fetal ve neonatal sonuçlarının karşılaştırılması

		Dekolman grubu(n=54)	Kontrol grubu(n=100)	p değeri
Önceki gebelik doğum kilosu		1,536.59±1,071.28	3,174.40±542.48	0.001
Sonraki gebelik doğum kilosu		2,792.96±677.95	3,162.95±538.89	0.001
Önceki gebelikte fetal APGAR		2.56±2.83	6.68±1.03	0.001
Sonraki gebelikte fetal APGAR		6.13±1.84	6.27±0.96	0.001
Önceki gebelikte fetal cinsiyet	Erkek	30.00 (55.56%)	46.00 (46.00%)	0.30
	Kız	24.00 (44.44%)	54.00 (54.00%)	
Sonraki gebelikte fetal cinsiyet	Erkek	31.00 (57.41%)	45.00 (45.00%)	0.14
	Kız	23.00 (42.59%)	55.00 (55.00%)	
Fetalanomali		3.00 (5.56%)	4.00 (4.00%)	0.70
Önceki gebelikte ölü doğum		25.00 (46.30%)	0.00 (NA%)	0.90
Sonraki gebelikte ölü doğum		2.00 (3.70%)	0.00 (NA%)	0.90
Önceki gebelikte yenidoğan yatış		17.00(2.75-30.00)	0.00(0.00-0.00)	0.001

Sonraki gebelikte yenidoğan yatış	0.00(0.00-2.00)	0.00(0.00-0.00)	0.063
Önceki gebelik haftası	29.80±5.08	38.16±1.71	0.001
Sonraki gebelik haftası	36.04±2.86	37.91±1.14	0.001

Önceki gebelik doğum kilosu, dekolman grubunda ortalama 1,536.59±1,071.28 gram iken, kontrol grubunda ortalama 3,174.40±542.48 gramdır. Bu, dekolman grubunda anlamlı derecede daha düşük doğum kilosuna işaret eder ($p=0.001$). Sonraki gebelik doğum kilosu dekolman grubunda ortalama 2,792.96±677.95 gram, kontrol grubunda ise ortalama 3,162.95±538.89 gramdır. Sonraki gebelikte de dekolman grubunda doğum kilosu kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür ($p=0.001$).

Önceki gebelikte fetal APGAR skoru dekolman grubunda ortalama 2.56±2.83, kontrol grubunda ortalama 6.68±1.03 olarak bulunmuş, bu da dekolman grubunda önemli derecede daha düşük APGAR skorları olduğunu gösterir ($p=0.001$). Sonraki gebelikte fetal APGAR skoru dekolman grubunda ortalama 6.13±1.84, kontrol grubunda ise ortalama 6.27±0.96'dır; her iki grup arasındaki fark azalmış ancak hala anlamlıdır ($p=0.001$).

Önceki ve sonraki gebelikte fetal cinsiyet dağılımları açısından, her iki gebelikte de erkek bebek oranı dekolman grubunda daha yüksektir fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.30$ ve $p=0.14$). Fetal anomali oranları dekolman grubunda %5.56 (3/54), kontrol grubunda %4 (4/100) olup, aralarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p=0.70$).

Önceki gebelikte ölü doğum oranı dekolman grubunda %46.30 (25/54), kontrol grubunda bildirilmemiş olup, bu karşılaştırma için p değeri 0.90 olarak verilmiştir; bu, bir yanlışlık olabilir çünkü kontrol grubunda ölü doğum olmadığı için karşılaştırma yapılabilir ancak p değeri genellikle anlamlı bir fark olmadığını gösterir. Sonraki gebelikte ölü doğum sayısı dekolman grubunda 2 (3.70%), kontrol grubunda ise 0 olarak bildirilmiştir ($p=0.90$). Önceki gebelikte yenidoğan yatış süresi, dekolman grubunda medyan 17 gün (aralık 2.75-30.00 gün), kontrol grubunda ise medyan 0 gün (aralık 0.00-0.00 gün) ile dekolman grubunda anlamlı derecede daha uzundur ($p=0.001$). Sonraki gebelikte yenidoğan yatış süresi için p değeri 0.063 olarak verilmiş, bu da farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterir. Önceki gebelik haftası dekolman grubunda ortalama 29.80±5.08 hafta, kontrol grubunda ise ortalama 38.16±1.71 hafta olarak bulunmuş, bu da dekolman grubunda gebelik süresinin anlamlı derecede daha kısa olduğunu gösterir ($p=0.001$). Sonraki gebelik haftası için de dekolman grubunda ortalama 36.04±2.86 hafta, kontrol grubunda ise ortalama 37.91±1.14 hafta olarak

hesaplanmış, sonraki gebelikte de gebelik süresi dekolman grubunda daha kısadır (p=0.001). Bu sonuçlar, dekolman grubundaki gebeliklerin hem fetal hem de neonatal sonuçlar açısından kontrol grubuna göre daha riskli olduğunu göstermektedir.

Tablo 4. Tekrar dekolman olma riskini öngören parametrelerin analizi

Değişken	Exp(Beta)	95 % CI	p - değeri
Önceki gebelikteki yaş	1.06	(0.99 - 1.14)	0.090
Sonraki gebelikteki yaş	0.98	(0.92 - 1.04)	0.52
BMI	0.97	(0.92 - 1.03)	0.32
Tedavi gebeliği varlığı	3.17	(1.04 - 10.4)	0.045
Gravida	1.01	(0.80 - 1.26)	0.91
Parite	1.33	(0.89 - 1.97)	0.16
Sezaryen sayısı	1.54	(1.08 – 2.37)	0.025
Önceki gebelik haftası	0.47	(0.34 – 0.60)	0.001
Sonraki gebelik haftası	0.59	(0.43 – 0.74)	0.001
Abortus sayısı	0.42	(0.23 – 0.70)	0.002
Küretaj sayısı	0.56	(0.31 – 0.89)	0.023
Erken membranrüptürü	19.5	(4.49 – 183.0)	0.001
Fetal gelişme geriliği	3.45	(1.42 – 8.72)	0.007
Preeklemsi	8.10	(3.06 – 24.8)	0.001
GDM	1.21	(0.37 – 3.68)	0.74

Proteinüri	14.1	(4.71 – 56.0)	0.001
HELLP sendromu	17.9	(1.86 – 2.39)	0.055
Gestasyonel hipertansiyon	0.59	(0.11 – 2.32)	0.49
Antihipertansif kullanımı	3.17	(1.04 – 10.4)	0.045
Preoperatif hemoglobin	0.73	(0.58 – 0.90)	0.004
WBC	1.33	(1.19 – 1.53)	0.001
Platelet	1.00	(1.00 – 1.00)	0.79
Kompresyon sütürü	9.97	(3.23 – 40.1)	0.001
Plasentalanomali	7.20	(1.90 – 39.2)	0.008
Sezaryenlar arası süre	0.72	(0.60 – 0.84)	0.001
DMAH kullanımı	3.89	(1.75 – 8.94)	0.001
Aspirin kullanımı	14.1	(4.08 – 73.9)	0.001

Tablo 4 tekrar dekolman olma riskini etkileyebilecek parametrelerin incelenmesini göstermektedir. Önceki gebelikteki yaşı için her bir yaş artışı için dekolman riski yaklaşık olarak %6 artmaktadır; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.090$). Sonraki gebelikteki yaşı için yaşta her bir yıl azalması ile dekolman riskinde %2 azalma gözlenmiştir, ancak bu azalma da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.52$). BMI'da her bir birim azalması ile dekolman riskinde %3 azalma gözlenmiştir, bu da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.32$). Gebelik sayısındaki her bir artış dekolman riskini %1 oranında arttırmaktadır, bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.91$). Doğum sayısındaki her bir artış dekolman riskini %33 oranında arttırmaktadır, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.16$). GDM varlığı dekolman riskinde bir artışa yol açsa da, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.74$). Gestasyonel hipertansiyon varlığı dekolman riskinde bir azalmaya yol açsa da, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.49$). Trombosit sayısındaki değişiklikler dekolman riskini etkilememektedir ($p=0.79$). Bu değişkenler, tekrar dekolman olma riskini etkilemediği görülmektedir.

Diğer taraftan, tekrar dekolman olma riskini anlamlı şekilde etkileyen değişkenler şunlardır:

Tedavi ile desteklenen gebeliklerde dekolman riski 3.17 kat artmaktadır ($p=0.045$). Sezaryen sayısındaki her bir artış dekolman riskini %54 oranında arttırmaktadır ($p=0.025$). Önceki gebelikteki hafta içingebelik haftasındaki her bir haftalık azalma dekolman riskini %53 oranında azaltmaktadır ($p=0.001$). Sonraki gebelikteki hafta için gebelik haftasındaki her bir

haftalık azalma dekolman riskini %41 oranında azaltmaktadır ($p=0.001$).Abortus sayısındaki her bir artış dekolman riskini %58 oranında azaltmaktadır ($p=0.002$).Küretaj sayısındaki her bir artış dekolman riskini %44 oranında azaltmaktadır ($p=0.023$).Erken membranr  pt  r   olması dekolman riskini 19.5 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Fetal gelişme geriliği olan gebeliklerde dekolman riski 3.45 kat artmaktadır ($p=0.007$).Preeklemsi varlığı dekolman riskini 8.1 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Proteinüri varlığı dekolman riskini 14.1 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).HELLP sendromu varlığı dekolman riskini yaklaşık 18 kat arttırmaktadır, ancak bu artışın p-değeri sınırda anlamlıdır ($p=0.055$).Antihipertansif ilaç kullanımı dekolman riskini 3.17 kat arttırmaktadır ($p=0.045$).Hemogloblin değerindeki her bir g/dL azalma dekolman riskini %27 oranında arttırmaktadır ($p=0.004$).WBC sayısındaki her bir birimlik artış dekolman riskini %33 oranında arttırmaktadır ($p=0.001$).Kompresyon s  t  r  uygulanması dekolman riskini yaklaşık 10 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Plasentalanomali varlığı dekolman riskini 7.2 kat arttırmaktadır ($p=0.008$).Sezaryenler arasındaki sürenin her bir yıl artışı dekolman riskini %28 oranında azaltmaktadır ($p=0.001$).DMAH kullanımı dekolman riskini 3.89 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Aspirin kullanımı dekolman riskini 14.1 kat arttırmaktadır ($p=0.001$).Bu değişkenler, tekrar dekolman olma riskini anlamlı şekilde etkilemektedir.

6.TARTIŞMA

Plasenta dekolmanı gebelik sırasında ciddi bir obstetrik komplikasyondur, plasentanın desiduadan 20. gebelik haftasında veya sonrasında erken ayrılması olarak tanımlanır. Plasenta dekolmanın genel görülme sıklığı yaklaşık 1000 doğumda 3 ila 10'dur[37]. Bu aralığın üst sınırında Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada yer alırken, alt sınırda Hollanda, İspanya, Finlandiya, İsveç, Danimarka ve Norveç yer alıyor. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da Görülme sıklığının arttığı, Kuzey ülkelerinde ise bu riskin azaldığı görülmektedir. Plasenta dekolmanı, özellikle preterm meydana geldiğinde, hem maternal hem de neonatal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilir. Hastalarda fazla miktarda kan kaybı ve yaygın intravasküler koagülasyon (DIC), hipovolemik şok, akut böbrek yetmezliği, respiratuar distres sendromu, çoklu organ yetmezliği, peripartum histerektomi, VTE, pulmoner ödem, ve nadiren ölüm gibi kısa dönem ve kardiyovasküler hastalık başlığı altında koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü, koroner revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı, geçici iskemik atak, felç gibi uzun dönem kötü maternal sonuçlara yol açabilir. Aynı zamanda fetal hipoksi, asfiksi, Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı (SGA) / büyüme kısıtlılığı ve/veya erken doğuma bağlı artan perinatal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Araştırmamızda, kliniğimize plasenta dekolmanı nedeni ile acil sezeryan yapılan gebelerde, bir sonraki gebeliklerinde maternal ve fetal prognoz değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Çalışmamız Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2013 ve 2023 tarihleri arasında dekolman ön tanısı ile sezaryene alınan gebelerde gerçekleştirilmiştir. Dekolman için literatürde tanımlanmış parite ve maternal yaşının artması, maternal madde kullanımı (sigara, kokain...), travma, maternal hastalıklar (yüksek tansiyon, hipotiroidizm, astım,...), preterm erken membran rüptürü, çoğul gebelik ve polihidroamnioza bağlı hızlı uterin dekompresyon, daha önceki ablasyo öyküsü, trombofili (hiperhomositeinemi...), daha önceki sezeryan sayısı, revizyon kürtaj sayısı, obstetrik hastalıklar (preeklampsi, eklampsi, GDM ve...) gibi risk faktörleri araştırılmıştır. Ayrıca hastalarda relaparotomi, histerektomi, akut böbrek yetmezliği gibi multiorgan yetmezliği, yoğun bakıma yatış ve bunun nedenleri gibi sonuçlar da taranmıştır. Bu parametreler kliniğimize dekolman nedeniyle sezeryana alınan hastaların ilk gebelikleri ve bir sonraki gebelikleri 2 ayrı grup olarak incelenmiş ve prognostik faktör saptayabilmek adına regresyon analizi yapılmıştır. Hastanemizde 2013-2023 yılları arasında 28 bin doğum

gerçekleşmiştir. Bu doğumlar arasında, çalışmamız için belirlediğimiz dekolman plasenta tanımına uyan 186 gebelik tespit edilmektedir. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde dekolman plasenta insidansı 1000 doğumda 0.66 olarak belirlenmiştir. Amir Lueth ve ark., geniş hasta serileriyle yaptıkları derlemede dekolman plasenta insidansı %0.66 arası olarak bildirilmiştir [45]. Araştırmamızda 0.66 tespit ettiğimiz oran daha önce bildirilmiş oranlar ile benzerdir.

Çalışmamızın sosyodemografik verilerden gebelik yaşı, BMI, Rh uyumsuzluğu, gravida, parite, tedavi gebeliği oranı, IVF gebeliği oranı, çoğul gebelik oranı, abort sayısı, kürtaj sayısı, abdominal travma, trombofili varlığı, antibiyotik kullanımı gruplar arasında benzer izlendi.

Sherri Jackson ve arkadaşları yaptıkları bir kohort çalışmada 27543 normal vajinal doğum ve 4030 sezaryen doğum yapan primigravid kadını taramışlardır. Kadınları ilk doğum yöntemine (vajinal veya sezaryen) göre sınıflandırmışlar ve sonraki gebeliklerinde olumsuz üreme olaylarının ortaya çıkması açısından değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, birincil sezaryen doğum sonrası gebeliklerde anormal plasentasyon ve buna bağlı kanama komplikasyonları (anemi, uterus rüptürü, histerektomi, dekolman plasenta) riskinin arttığını izlemişlerdir [112]. Çalışmamızda daha önce sezaryen olan hastalarda dekolman plasenta riskinin arttığı gösterilmektedir. Bu bulgular literatür tarafından desteklenmektedir.

Gebelik döneminde sigara içmek; düşük, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı, hiperemesis gravidarum ve plasenta previa ile ilişkilidir [244]. Birçok çalışma sigara içmenin dekolman plasenta ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [245]. Ananth ve arkadaşları her gün sigara içmenin plasenta dekolman riskini 2 kat, ara sıra sigara içmenin ise riski 1,5 kat artırdığını bildirmişlerdir [245]. Bizim çalışmamızda dekolman grubunda sigara kullanımı % 5.56 izlenmişken kontrol grubunda sigara içen hastaya rastlanmamıştır. Biz kontrol grubuna göre dekolman olan grupta sigara içme durumunun daha yüksek olduğunu gördük ama bu katkının anlamlı olmadığını tespit ettik, bu çalışmamızdaki tekrar dekolman gelişen hastaların sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda üriner sistem enfeksiyonu dekolman grubunda kontrol grubundan daha yüksek oranda saptanmıştır, bu üriner sistem enfeksiyonuna sebep olan inflamatuvar süreçlerin tekrar dekolman olma ile ilişkisini gösterebilir.

Çalışmamızda DMAH kullanımı dekolman grubunda %35.19 iken kontrol grubunda %12'dir (p=0,001). Literatürde benzer veri bulunamadı. Çalışmamızda Dekolman grubundaki

kadınların %25.93'ü ve kontrol grubundaki kadınların %2'si aspirin kullanmıştır (p=0.001), literatürde benzer veri bulunmamıştır.

Tikkanen ve arkadaşlarının hazırladıkları çalışmada doğum yapan dekolman plasentalı hastaların %14,3 ünün 32 haftadan küçük, %25,3 ünün 32-36 gebelik haftası arasında, %60,4 ün ise term dönemde olduğu bildirilmiştir [38]. Çalışmamızda dekolman saptanan hastalar literatürden farklı olarak çoğunlukla term olmayan dönemde izlenmiştir. Bu durum üçüncü basamak yenidoğan yoğun bakımı olan merkezimize preterm hastaların daha fazla refere ediliyor olmasıyla ilişkilendirilebilir. Bu sonuçlar, dekolman grubundaki gebeliklerin hem fetal hem de neonatal sonuçlar açısından kontrol grubuna göre daha riskli olduğunu göstermektedir.

- PPROM gelişen gebelerde dekolman plasenta gelişme ihtimalinin arttığı literatürde net olarak belirtilmiştir. 37. gebelik haftasından önce preterm erken membran rüptürü olan hastaların yaklaşık %4-12'sinde dekolman plasenta gelişir [74]. Elkafrawi ve arkadaşlarının çalışmasında 271 dekolman plasenta olan gebe hasta değerlendirmeye alınmıştır, bu hastaların %29,5'inde EMR tespit edilmiştir [104, 246]. Çalışmamızda erken membran rüptürü varlığı dekolman plasenta gelişme riskini 19.5 kat arttırdığını tespit ettik, dolayısıyla bu su gelişmesi ile birlikte plasentanın erken ayrılmasındaki mekanizmanın amniyotik sıvısının plasenta üzerindeki pozitif basıncın kalkamasından kaynaklanıyor olabilir, bu da inflamatuvar mekanizmalar üzerinden ablasyo plasentaya sebep olabilir. Ananth ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı 38.664 gebe hastadan oluşan çalışmalarında ortalama doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığının düşük olmasının dekolman plasenta riski arttığı bildirilmiştir [247]. Çalışmamızda fetal gelişme geriliği olan gebeliklerde dekolman riski 3.45 kat artmaktadır. Hipertansiyonlu hastalarda, normotansif hastalarla karşılaştırıldığında şiddetli ablasyon riski beş kat daha fazladır [79]. Çalışmamızda antihipertansif ilaç kullanımı dekolman riskini 3.17 kat arttırmaktadır. Bu tansiyonları regüle edilemeyen antihipertansiyon ilaç kullanmak zorunda kaldığımız daha şiddetli hastaların olduğunu da gösterebilir. Tikkanen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 87 makaleden ilham alınan meta analiz çalışmasında, preeklampsisi olan hastalarda dekolman plasenta olma ihtimali 1.9 kat artmış olarak bildirilmiştir [38]. Çalışmamızda preeklampsisi varlığı dekolman riskini 8.1 kat arttırmaktadır. Bunun hastanemizin tersiyer bir referans merkezi olması ve preeklampsisi tanısı alan gebe oranının çevre hastanelere göre daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşündürür.

Proteinüri varlığı dekolman riskini 14.1 kat arttırmaktadır, literatürde benzer çalışma bulunmamıştır. Hipertansif hastalıkların, IUGR ve proteinüri oranları çalışmamızda yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi yüksek hasta kapasiteli perinatoloji kliniğimizde rutin bir obstetrik üniteye göre daha fazla ayaktan ve yatarak İUGR ve preeklampitik hasta takibi yapılıyor olmasıdır.

Anemi, dünyadaki gebe kadınlar arasında en yaygın beslenme eksikliği olarak bilinmektedir. Anemi üzerine yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, anemi şiddetinin anne ve fetus sağlığı ile ilişkisine dair kanıtlar kısıtlıdır. Huifing ve arkadaşları tarafından 2022 yılında 18 948 443 gebe kadın üzerinde yapılan bir kohort çalışmada, gebelik sırasındaki aneminin şiddeti, dekolman plasenta, erken doğum, şiddetli postpartum kanama ve fetal malformasyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Anne ölümü, şok, yoğun bakım ünitesine kabul, fetal büyüme kısıtlılığı ve ölü doğum açısından orta veya şiddetli anemisi olan gebelerde riskin arttığı, hafif anemisi olanlarda ise riskin azaldığı gözlemlendi [248]. Çalışmamızda hemogloblin değerindeki her bir g/dL deki azalma dekolman riskini %27 oranında arttırmaktadır.

Shah ve arkadaşlarının 1996 ile 2000 tarihleri arasında travma geçiren 30 gebe hastada WBC değeri üzerine yaptıkları çalışmada dekolman plasenta hastalarında WBC değerinin arttığını gösterilmiştir. Gebelik döneminde travma geçiren hastalarda başvuru sırasında WBC'nin $>20.000/\text{mm}^3$ izlenmesi dekolman olasılığı açısından şüphelidir ve hastanın yakın takibini gerektirmektedir. Bunun tersine, WBC $<20.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda dekolman plasenta dışlanmıştır [249]. Çalışmamızda WBC sayısındaki her bir birimlik artış dekolman riskini %33 oranında arttırmaktadır. Aslında bu üriner sistem enfeksiyonu gibi sistemik inflamatuvar hastalıklara zemin hazırlayabileceği ve sonucunda plasenta dekolmanı ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kompresyon sütürü uygulanmış hastalarda dekolman riski yaklaşık 10 kat artmış olarak izlenmiştir. Bu ters ilişkinin sebebi kliniğimizde daha fazla uterin atoni vakası tespit edilip daha fazla kompresyon sütürü atılmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca dekolman plasentaya özellikle DIC gelişen vakalarda atoni eşlik etmektedir [1].

Sezaryenler arasındaki sürenin kısaldığı her bir yıl dekolman riskini %28 oranında arttırmaktadır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla bu ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda plasental anomali varlığı dekolman riskini 7.2 kat arttırmaktadır. Matsuzaki ve arkadaşlarının anormal plasenta ile obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkiye yönelik yaptıkları bir meta-analizde, 1974 ile 2022 yılları arasında yayınlanan 48 çalışma anormal plasentalı hastaların obstetrik sonuçlarını ve prevalansı belirleme amacıyla sistematik bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmanın temel bulguları şu şekildedir: sirkumvallat plasenta acil sezaryen doğum, preterm doğum, FGR ve ablasyo plasenta riskinin yüksekliği ile ilişkilidir. Sukcenturiat plasenta, acil sezaryen doğum ve post partum kanama için yüksek bir risk faktörü olabilirken, preterm doğum, FGR veya ablasyo plasenta için bir risk faktörü değildir. Çok loblu plasentası olan kadınlarda doğum sonuçları sınırlı izlendi. Sirkumvallat plasenta, sukcenturiat plasenta, çok loblu plasenta ve plasenta membranacea'nın prevalans oranları sırasıyla %1,2, %1,0, %0,2 ve %0,004 idi. Sonuç olarak sirkumvallat plasenta varlığı acil sezaryen doğum, preterm doğum ve ablasyo plasenta oranlarının artmasıyla ilişkiliydi [250].

Preeklampsi, ablasyo plasenta ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR), erken gebelikte döneminde kötü plasantasyon ve bunu takip eden plasental yetmezliği nedeniyle toplu olarak iskemik plasental hastalık (IPD) olarak adlandırılmıştır [231]. Çalışmamızda Fetal gelişme geriliği olan gebeliklerde dekolman riski 3.45 kat artmaktadır. İşte bu dekolman plasentanın altında yatan mekanizmanın plasental anomalilerle; hipertansif hastalıklarla; preeklampsi ile ilişkili olabileceğini gösterir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dekolman plasenta maternal ve fetal mortaliteyi arttıran öngörülemez bir gebelik komplikasyonudur ve bunun tekrar edilmesi çok daha katastrofik durumlara sebep olabilir, o yüzden bir sonraki gebelikte tekrar etme riskini araştırdığımız bu çalışmada tedavi gebelik varlığı, sezaryen sayısında artma, erken membran rüptürü, fetal gelişme geriliği, preeklampsi, proteinüri, WBC artışı plasental anomali varlığı, DMAH ve aspirin kullanımı, gebelik haftasında azalma, preoperatif hemoglobin değerinde azalma, sezaryenler arasındaki sürede azalma deolman plasenta riskinin arttığını tespit ettik. Ancak bu konuda çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

8.KAYNAKLAR

1. Schmidt, P., C.L. Skelly, and D.A. Raines, *Placental Abruption*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure:

Christy Skelly declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

Disclosure: Deborah Raines declares no relevant financial relationships with ineligible companies.

2. Workalemahu, T., et al., *Genetic variations and risk of placental abruption: A genome-wide association study and meta-analysis of genome-wide association studies*. *Placenta*, 2018. **66**: p. 8-16.
3. Hustin, J. and J.P. Schaaps, *Echographic [corrected] and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 1987. **157**(1): p. 162-8.
4. Burton, G.J., J. Hempstock, and E. Jauniaux, *Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review*. *Placenta*, 2001. **22 Suppl A**: p. S70-7.
5. Burton, G.J., J. Hempstock, and E. Jauniaux, *Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies*. *Reprod Biomed Online*, 2003. **6**(1): p. 84-96.
6. Roberts, V.H.J., et al., *Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology*. *Hum Reprod*, 2017. **32**(12): p. 2382-2393.
7. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia*. *J Soc Gynecol Investig*, 2004. **11**(6): p. 342-52.
8. Jauniaux, E., et al., *Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure*. *Am J Pathol*, 2000. **157**(6): p. 2111-22.
9. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Oxidative stress*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011. **25**(3): p. 287-99.
10. Caniggia, I., et al., *Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia*. *Placenta*, 2000. **21 Suppl A**: p. S25-30.
11. Mi, S., et al., *Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis*. *Nature*, 2000. **403**(6771): p. 785-9.
12. Lee, X., et al., *Downregulation of placental syncytin expression and abnormal protein localization in pre-eclampsia*. *Placenta*, 2001. **22**(10): p. 808-12.
13. Knerr, I., E. Beinder, and W. Rascher, *Syncytin, a novel human endogenous retroviral gene in human placenta: evidence for its dysregulation in preeclampsia and HELLP syndrome*. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. **186**(2): p. 210-3.
14. Charnock-Jones, D.S. and G.J. Burton, *Placental vascular morphogenesis*. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2000. **14**(6): p. 953-68.
15. Myatt, L., *Role of placenta in preeclampsia*. *Endocrine*, 2002. **19**(1): p. 103-11.
16. Krikun, G., et al., *The expression of the placental anticoagulant protein, annexin V, by villous trophoblasts: immunolocalization and in vitro regulation*. *Placenta*, 1994. **15**(6): p. 601-12.
17. Rand, J.H., et al., *Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(3): p. 154-60.
18. Caniggia, I., et al., *Inhibition of TGF-beta 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies*. *J Clin Invest*, 1999. **103**(12): p. 1641-50.
19. Tantbirojn, P., C.P. Crum, and M.M. Parast, *Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast*. *Placenta*, 2008. **29**(7): p. 639-45.
20. Hahn, D., et al., *From maternal glucose to fetal glycogen: expression of key regulators in the human placenta*. *Mol Hum Reprod*, 2001. **7**(12): p. 1173-8.
21. Herrera, E., et al., *Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer*. *Horm Res*, 2006. **65 Suppl 3**: p. 59-64.

22. Beaconsfield, P., G. Birdwood, and R. Beaconsfield, *The placenta*. Sci Am, 1980. **243**(2): p. 94-102.
23. Settle, P., et al., *Polarized lactate transporter activity and expression in the syncytiotrophoblast of the term human placenta*. Placenta, 2004. **25**(6): p. 496-504.
24. Wilcox, A.J., D.D. Baird, and C.R. Weinberg, *Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy*. N Engl J Med, 1999. **340**(23): p. 1796-9.
25. Randhawa, R. and P. Cohen, *The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth*. Mol Genet Metab, 2005. **86**(1-2): p. 84-90.
26. Clifton, V.L., et al., *Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal placental circulation*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(2): p. 666-9.
27. Clifton, V.L., et al., *Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal-placental circulation: involvement of the nitric oxide-cyclic guanosine 3',5'-monophosphate-mediated pathway*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(10): p. 2888-93.
28. Charnock-Jones, D.S., et al., *Vascular endothelial growth factor receptor localization and activation in human trophoblast and choriocarcinoma cells*. Biol Reprod, 1994. **51**(3): p. 524-30.
29. Shore, V.H., et al., *Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast*. Placenta, 1997. **18**(8): p. 657-65.
30. Maynard, S.E., et al., *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. J Clin Invest, 2003. **111**(5): p. 649-58.
31. Toriola, A.T., et al., *Determinants of maternal sex steroids during the first half of pregnancy*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(5): p. 1029-1036.
32. Siiteri, P.K., *The continuing saga of dehydroepiandrosterone (DHEA)*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3795-6.
33. Murphy, V.E. and V.L. Clifton, *Alterations in human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour*. Placenta, 2003. **24**(7): p. 739-44.
34. Alfaidy, N., et al., *Oxygen regulation of placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(10): p. 4797-805.
35. Knöfler, M., et al., *Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems*. Cell Mol Life Sci, 2019. **76**(18): p. 3479-3496.
36. Kaipe, H., et al., *MAIT Cells at the Fetal-Maternal Interface During Pregnancy*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 1788.
37. Maeland, K.S., et al., *Placental abruption in immigrant women in Norway: A population-based study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021. **100**(4): p. 658-665.
38. Tikkanen, M., *Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011. **90**(2): p. 140-9.
39. Ananth, C.V., et al., *Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(1): p. 191-8.
40. Ananth, C.V., et al., *Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(2): p. 272.e1-272.e9.
41. Köroğlu, N., et al., *Pre-delivery fibrinogen level is a predictor for severity of placental abruption*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X, 2023. **20**: p. 100264.
42. Oyelese, Y. and C.V. Ananth, *Placental abruption*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(4): p. 1005-16.
43. Martinelli, K.G., et al., *Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: a meta-analysis*. Cad Saude Publica, 2018. **34**(2): p. e00206116.
44. Ananth, C.V., et al., *Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(4): p. 785-92.
45. Lueth, A., et al., *Prospective evaluation of placental abruption in nulliparous women*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022. **35**(25): p. 8603-8610.

46. Christiansson, Y., et al., *Increased Survival Concomitant with Unchanged Morbidity and Cognitive Disability among Infants Born at the Limit of Viability before 24 Gestational Weeks in 2009-2019*. J Clin Med, 2023. **12**(12).
47. Cheng, H.T., et al., *Trauma during pregnancy: a population-based analysis of maternal outcome*. World J Surg, 2012. **36**(12): p. 2767-75.
48. El-Kady, D., et al., *Trauma during pregnancy: an analysis of maternal and fetal outcomes in a large population*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(6): p. 1661-8.
49. Jain, V., et al., *Guidelines for the Management of a Pregnant Trauma Patient*. J Obstet Gynaecol Can, 2015. **37**(6): p. 553-74.
50. Chibber, R., et al., *Motor-vehicle injury in pregnancy and subsequent feto-maternal outcomes: of grave concern*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(4): p. 399-402.
51. Mackenzie, A.P., et al., *Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(6): p. 1996-2001.
52. Vidal, M.S., Jr., et al., *Spontaneous preterm birth: Involvement of multiple feto-maternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1015622.
53. Lockwood, C.J., et al., *Decidual cell-expressed tissue factor in human pregnancy and its involvement in hemostasis and preeclampsia-related angiogenesis*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1127**: p. 67-72.
54. Schatz, F., et al., *The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding*. Hum Reprod Update, 2016. **22**(4): p. 497-515.
55. Krikun, G., et al., *Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction*. Thromb Haemost, 2007. **97**(2): p. 245-53.
56. Elovitz, M.A., et al., *The mechanisms underlying the stimulatory effects of thrombin on myometrial smooth muscle*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(3): p. 674-81.
57. Green, E.S. and P.C. Arck, *Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus*. Semin Immunopathol, 2020. **42**(4): p. 413-429.
58. Erez, O., et al., *DIC in Pregnancy - Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments*. J Blood Med, 2022. **13**: p. 21-44.
59. Bączkowska, M., et al., *Molecular Changes on Maternal-Fetal Interface in Placental Abruptio-A Systematic Review*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(12).
60. Williams, M.A., et al., *Risk factors for abruptio placentae*. Am J Epidemiol, 1991. **134**(9): p. 965-72.
61. Gelaye, B., et al., *Maternal Early Pregnancy Serum Metabolomics Profile and Abnormal Vaginal Bleeding as Predictors of Placental Abruptio: A Prospective Study*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0156755.
62. Vintzileos, A.M., et al., *Preterm premature rupture of the membranes: a risk factor for the development of abruptio placentae*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**(5): p. 1235-8.
63. Ananth, C.V., et al., *Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption*. Obstet Gynecol, 2004. **104**(1): p. 71-7.
64. Amelio, G.S., et al., *Endothelial dysfunction in preterm infants: The hidden legacy of uteroplacental pathologies*. Front Pediatr, 2022. **10**: p. 1041919.
65. Major, C.A., et al., *Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications?* Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(2 Pt 1): p. 672-6.
66. Suzuki, S., *Clinical Significance of Preterm Singleton Pregnancies Complicated by Placental Abruptio following Preterm Premature Rupture of Membranes Compared with Those without p-PROM*. ISRN Obstet Gynecol, 2012. **2012**: p. 856971.

67. Suzuki, S., et al., *Clinical significance of singleton pregnancies complicated by placental abruption associated with histological chorioamnionitis*. J Nippon Med Sch, 2010. **77**(4): p. 204-8.
68. Mercer, B.M., *Preterm premature rupture of the membranes*. Obstet Gynecol, 2003. **101**(1): p. 178-93.
69. Thachil, J. and C.H. Toh, *Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management*. Blood Rev, 2009. **23**(4): p. 167-76.
70. Hill, M.G., A. Brighton, and W. Burgess, *Placental abruption leading to disseminated intravascular coagulation: a clinical case and short review*. AJOG Glob Rep, 2023. **3**(3): p. 100247.
71. Erez, O., S.A. Mastrolia, and J. Thachil, *Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(4): p. 452-63.
72. Lockwood, C.J., et al., *Abruption-induced preterm delivery is associated with thrombin-mediated functional progesterone withdrawal in decidual cells*. Am J Pathol, 2012. **181**(6): p. 2138-48.
73. Bączkowska, M., et al., *Expression of the Costimulatory Molecule B7-H4 in the Decidua and Placental Tissues in Patients with Placental Abruption*. Biomedicines, 2022. **10**(4).
74. Ananth, C.V., D.A. Savitz, and M.A. Williams, *Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(2): p. 309-18.
75. Jenabi, E., et al., *The environmental risk factors prior to conception associated with placental abruption: an umbrella review*. Syst Rev, 2022. **11**(1): p. 55.
76. Ruiter, L., et al., *Incidence and recurrence rate of placental abruption: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(4): p. 573.e1-8.
77. Kojima, T., et al., *Perinatal outcomes of recurrent placental abruption*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021. **34**(13): p. 2192-2196.
78. Gonen, N., et al., *Placental Histopathology and Pregnancy Outcomes in "Early" vs. "Late" Placental Abruption*. Reprod Sci, 2021. **28**(2): p. 351-360.
79. Bellos, I., et al., *Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(4): p. 525-537.
80. Garovic, V.D., et al., *Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Hypertension, 2022. **79**(2): p. e21-e41.
81. Jenabi, E. and S. Ebrahimzadeh Zagami, *The association between uterine leiomyoma and placenta abruption: A meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(22): p. 2742-2746.
82. Khazaei, S., E. Jenabi, and Y. Veisani, *The association of Mullerian anomalies and placenta abruption: a meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(3): p. 512-516.
83. Panagiotopoulos, M., P. Tseke, and L. Michala, *Obstetric Complications in Women With Congenital Uterine Anomalies According to the 2013 European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynaecological Endoscopy Classification: A Systematic Review and Meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2022. **139**(1): p. 138-148.
84. Naeh, A., et al., *The association between congenital uterine anomalies and perinatal outcomes - does type of defect matters?* J Matern Fetal Neonatal Med, 2022. **35**(25): p. 7406-7411.
85. Sekulic, S., et al., *Corrected evaluation of the breech presentation outcome based on etiology of this presentation in congenitally malformed uterus*. Front Med (Lausanne), 2023. **10**: p. 1160229.

86. Bauer, C.R., et al., *The Maternal Lifestyle Study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(3): p. 487-95.
87. Hoskins, I.A., et al., *Relationship between antepartum cocaine abuse, abnormal umbilical artery Doppler velocimetry, and placental abruption*. Obstet Gynecol, 1991. **78**(2): p. 279-82.
88. Mbah, A.K., et al., *Association between cocaine abuse in pregnancy and placenta-associated syndromes using propensity score matching approach*. Early Hum Dev, 2012. **88**(6): p. 333-7.
89. Louw, K.A., *Substance use in pregnancy: The medical challenge*. Obstet Med, 2018. **11**(2): p. 54-66.
90. Shobeiri, F., S.Z. Masoumi, and E. Jenabi, *The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(16): p. 1963-1967.
91. Jenabi, E., et al., *Maternal Smoking and the Risk of Placenta Accreta Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Biomed Res Int, 2022. **2022**: p. 2399888.
92. Eubanks, A.A., S. Walz, and L.M. Thiel, *Maternal risk factors and neonatal outcomes in placental abruption among patients with equal access to health care*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021. **34**(13): p. 2101-2106.
93. Suzuki, K., L.J. Minei, and E.E. Johnson, *Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey*. Am J Obstet Gynecol, 1980. **136**(8): p. 1009-13.
94. Froggatt, S., J. Covey, and N. Reissland, *Infant neurobehavioural consequences of prenatal cigarette exposure: A systematic review and meta-analysis*. Acta Paediatr, 2020. **109**(6): p. 1112-1124.
95. Kaminsky, L.M., et al., *The influence of maternal cigarette smoking on placental pathology in pregnancies complicated by abruption*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **197**(3): p. 275.e1-5.
96. Huang, T., et al., *Maternal Cigarette Smoke Exposure Exaggerates the Behavioral Defects and Neuronal Loss Caused by Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Female Offspring*. Front Cell Neurosci, 2022. **16**: p. 818536.
97. Abramovici, A., et al., *Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis*. Bjog, 2015. **122**(13): p. 1740-7.
98. Kinshella, M.W., et al., *Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map*. Nutrients, 2021. **13**(2).
99. Ananth, C.V., et al., *Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(5): p. 572-8.
100. Phelan, S., *Smoking cessation in pregnancy*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2014. **41**(2): p. 255-66.
101. Ananth, C.V., et al., *An international contrast of rates of placental abruption: an age-period-cohort analysis*. PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0125246.
102. Rasmussen, S. and L.M. Irgens, *Occurrence of placental abruption in relatives*. Bjog, 2009. **116**(5): p. 693-9.
103. Workalemahu, T., et al., *Abruptio placentae risk and genetic variations in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation: replication of a candidate gene association study*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **219**(6): p. 617.e1-617.e17.
104. Rasmussen, S., et al., *Placental abruption in parents who were born small: registry-based cohort study*. Bjog, 2018. **125**(6): p. 667-674.
105. Urquia, M.L., et al., *Revisiting the association between maternal and offspring preterm birth using a sibling design*. BMC Pregnancy Childbirth, 2019. **19**(1): p. 157.
106. Mendola, P., et al., *Obstetric complications among US women with asthma*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(2): p. 127.e1-8.
107. Bravo-Solarte, D.C., D.P. Garcia-Guaqueta, and S.E. Chiarella, *Asthma in pregnancy*. Allergy Asthma Proc, 2023. **44**(1): p. 24-34.

108. Baghlaf, H., et al., *Pregnancy outcomes among women with asthma*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(8): p. 1325-1331.
109. Breathnach, F.M., et al., *Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: evidence from a low-risk primigravid population*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2013. **53**(6): p. 553-60.
110. Zhuo, L., et al., *Obstetric and offspring outcomes in isolated maternal hypothyroxinaemia: a systematic review and meta-analysis*. J Endocrinol Invest, 2023. **46**(6): p. 1087-1101.
111. Riihimäki, O., et al., *Increased prevalence of major congenital anomalies in births with placental abruption*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(2 Pt 1): p. 268-274.
112. Jackson, S., et al., *Morbidity following primary cesarean delivery in the Danish National Birth Cohort*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(2): p. 139.e1-5.
113. Liu, Y., et al., *Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. **17**(1): p. 235.
114. Waziri, B., et al., *Risk factors and outcomes associated with pregnancy-related acute kidney injury in a high-risk cohort of women in Nigeria*. J Nephrol, 2023.
115. Ananth, C.V., et al., *Exposures to Air Pollution and Risk of Acute-onset Placental Abruption: A Case-crossover Study*. Epidemiology, 2018. **29**(5): p. 631-638.
116. Wang, Y., et al., *A methodological pipeline to generate an epigenetic marker of prenatal exposure to air pollution indicators*. Epigenetics, 2022. **17**(1): p. 32-40.
117. Vermey, B.G., et al., *Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis*. Bjog, 2019. **126**(2): p. 209-218.
118. Kong, F., et al., *Placental Abnormalities and Placenta-Related Complications Following In-Vitro Fertilization: Based on National Hospitalized Data in China*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 924070.
119. Wu, P., et al., *In-Hospital Complications in Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology*. J Am Heart Assoc, 2022. **11**(5): p. e022658.
120. Nkwabong, E., F. Njikam, and G. Kalla, *Outcome of pregnancies with marginal umbilical cord insertion*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021. **34**(7): p. 1133-1137.
121. Lee, K.E., et al., *Delivery risks and outcomes associated with grand multiparity*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022. **35**(25): p. 7708-7716.
122. Guedalia, J., et al., *Partogram of Grandmultiparous Parturients: A Multicenter Cohort Study*. J Clin Med, 2023. **12**(2).
123. Ogawa, K., et al., *Association of Shorter Height with Increased Risk of Ischaemic Placental Disease*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2017. **31**(3): p. 198-205.
124. Marbaniang, S.P., H. Lungdim, and H. Chaurasia, *Effect of maternal height on the risk of caesarean section in singleton births: evidence from a large-scale survey in India*. BMJ Open, 2022. **12**(1): p. e054285.
125. Chahal, H.S., et al., *Physical Exertion Immediately Prior to Placental Abruption: A Case-Crossover Study*. Am J Epidemiol, 2018. **187**(10): p. 2073-2079.
126. Litman, E.A., et al., *Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during the COVID-19 pandemic*. Am J Obstet Gynecol MFM, 2022. **4**(3): p. 100577.
127. Rojas-Suarez, J. and J. Miranda, *Coronavirus Disease-2019 in Pregnancy*. Clin Chest Med, 2023. **44**(2): p. 373-384.
128. Son, M., et al., *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy Outcomes in a U.S. Population*. Obstet Gynecol, 2021. **138**(4): p. 542-551.
129. Kumar, M., et al., *Stillbirths and the COVID-19 pandemic: Looking beyond SARS-CoV-2 infection*. Int J Gynaecol Obstet, 2021. **153**(1): p. 76-82.
130. Tikkanen, M., et al., *Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption*. Prenat Diagn, 2007. **27**(3): p. 240-3.
131. van Rijn, M., et al., *Adverse obstetric outcome in low- and high- risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening*. Obstet Gynecol, 1999. **94**(6): p. 929-34.

132. Chandra, S., et al., *Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(3): p. 775-81.
133. Blumenfeld, Y.J., et al., *Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **211**(2): p. 144.e1-9.
134. Ananth, C.V., et al., *First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption*. Obstet Gynecol, 2017. **129**(3): p. 465-472.
135. Yefet, E., et al., *Predictive Value of Second-Trimester Biomarkers and Maternal Features for Adverse Pregnancy Outcomes*. Fetal Diagn Ther, 2017. **42**(4): p. 285-293.
136. Krishna, I., et al., *Adverse perinatal outcomes are more frequent in pregnancies with a low fetal fraction result on noninvasive prenatal testing*. Prenat Diagn, 2016. **36**(3): p. 210-5.
137. Miura, K., et al., *Circulating Levels of Pregnancy-Associated, Placenta-Specific microRNAs in Pregnant Women With Placental Abruption*. Reprod Sci, 2017. **24**(1): p. 148-155.
138. Mei, Y. and Y. Lin, *Clinical significance of primary symptoms in women with placental abruption*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018. **31**(18): p. 2446-2449.
139. Bączkowska, M., et al., *Epidemiology, Risk Factors, and Perinatal Outcomes of Placental Abruption-Detailed Annual Data and Clinical Perspectives from Polish Tertiary Center*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(9).
140. Kasai, M., et al., *Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption*. J Obstet Gynaecol Res, 2015. **41**(6): p. 850-6.
141. Ananth, C.V., et al., *Placental abruption and adverse perinatal outcomes*. Jama, 1999. **282**(17): p. 1646-51.
142. Pacheco, L.D., et al., *An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(3): p. 340-4.
143. Escobar, M.F., et al., *FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022*. Int J Gynaecol Obstet, 2022. **157 Suppl 1**(Suppl 1): p. 3-50.
144. de Lloyd, L., et al., *Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage*. Int J Obstet Anesth, 2011. **20**(2): p. 135-41.
145. Wang, L., et al., *Pre-delivery fibrinogen predicts adverse maternal or neonatal outcomes in patients with placental abruption*. J Obstet Gynaecol Res, 2016. **42**(7): p. 796-802.
146. Sugimoto, A., et al., *The Effect of Maternal Coagulation Parameters on Fetal Acidemia in Placental Abruption*. J Clin Med, 2022. **11**(24).
147. Charbit, B., et al., *The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(2): p. 266-73.
148. Emery, C.L., et al., *The Kleihauer-Betke test. Clinical utility, indication, and correlation in patients with placental abruption and cocaine use*. Arch Pathol Lab Med, 1995. **119**(11): p. 1032-7.
149. Dhanraj, D. and D. Lambers, *The incidences of positive Kleihauer-Betke test in low-risk pregnancies and maternal trauma patients*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(5): p. 1461-3.
150. Cahill, A.G., et al., *Minor trauma in pregnancy--is the evaluation unwarranted?* Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(2): p. 208.e1-5.
151. Atkinson, A.L., et al., *The sensitivity of the Kleihauer-Betke test for placental abruption*. J Obstet Gynaecol, 2015. **35**(2): p. 139-41.
152. Trop, I. and D. Levine, *Hemorrhage during pregnancy: sonography and MR imaging*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(3): p. 607-15.
153. Nyberg, D.A., et al., *Placental abruption and placental hemorrhage: correlation of sonographic findings with fetal outcome*. Radiology, 1987. **164**(2): p. 357-61.
154. Shinde, G.R., et al., *Diagnostic Performance of Ultrasonography for Detection of Abruption and Its Clinical Correlation and Maternal and Foetal Outcome*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(8): p. Qc04-7.

155. Qiu, Y., et al., *Clinical analysis and classification of placental abruption*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021. **34**(18): p. 2952-2956.
156. Mavedatnia, D., et al., *Impact of Co-Existing Placental Pathologies in Pregnancies Complicated by Placental Abruption and Acute Neonatal Outcomes*. J Clin Med, 2021. **10**(23).
157. Ananth, C.V., et al., *Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006. **128**(1-2): p. 15-21.
158. Ananth, C.V. and A.J. Wilcox, *Placental abruption and perinatal mortality in the United States*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(4): p. 332-7.
159. Ananth, C.V., et al., *Risk of infant mortality among twins in relation to placental abruption: contributions of preterm birth and restricted fetal growth*. Twin Res Hum Genet, 2005. **8**(5): p. 524-31.
160. Raymond, E.G. and J.L. Mills, *Placental abruption. Maternal risk factors and associated fetal conditions*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1993. **72**(8): p. 633-9.
161. Rasmussen, S., et al., *Perinatal mortality and case fatality after placental abruption in Norway 1967-1991*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1996. **75**(3): p. 229-34.
162. Ananth, C.V., K. Demissie, and M.L. Hanley, *Birth weight discordancy and adverse perinatal outcomes among twin gestations in the United States: the effect of placental abruption*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(4): p. 954-60.
163. Chang, Y.L., S.D. Chang, and P.J. Cheng, *Perinatal outcome in patients with placental abruption with and without antepartum hemorrhage*. Int J Gynaecol Obstet, 2001. **75**(2): p. 193-4.
164. Sheiner, E., et al., *Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2002. **11**(1): p. 34-9.
165. Ananth, C.V., et al., *Maternal Cardiovascular and Cerebrovascular Health After Placental Abruption: A Systematic Review and Meta-Analysis (CHAP-SR)*. Am J Epidemiol, 2021. **190**(12): p. 2718-2729.
166. Grandi, S.M., et al., *Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications*. Circulation, 2019. **139**(8): p. 1069-1079.
167. Cirillo, P.M. and B.A. Cohn, *Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the Child Health and Development Studies pregnancy cohort*. Circulation, 2015. **132**(13): p. 1234-42.
168. DeRoo, L., et al., *Placental abruption and long-term maternal cardiovascular disease mortality: a population-based registry study in Norway and Sweden*. Eur J Epidemiol, 2016. **31**(5): p. 501-11.
169. Ray, J.G., et al., *Prognosis after maternal placental events and revascularization: PAMPER study*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(1): p. 106.e1-106.e14.
170. Pariente, G., et al., *Placental abruption as a significant risk factor for long-term cardiovascular mortality in a follow-up period of more than a decade*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2014. **28**(1): p. 32-8.
171. Ananth, C.V., et al., *Cardiovascular Disease in Relation to Placental Abruption: A Population-Based Cohort Study from Denmark*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2017. **31**(3): p. 209-218.
172. Tikkanen, M., et al., *Decreasing perinatal mortality in placental abruption*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. **92**(3): p. 298-305.
173. Faiz, A.S., et al., *Trends and risk factors of stillbirth in New Jersey 1997-2005*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(6): p. 699-705.
174. Brailovschi, Y., et al., *Risk factors for intrapartum fetal death and trends over the years*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **285**(2): p. 323-9.
175. Downes, K.L., E.D. Shenassa, and K.L. Grantz, *Neonatal Outcomes Associated With Placental Abruption*. Am J Epidemiol, 2017. **186**(12): p. 1319-1328.

176. Rasmussen, S., L.M. Irgens, and K. Dalaker, *A history of placental dysfunction and risk of placental abruption*. Paediatr Perinat Epidemiol, 1999. **13**(1): p. 9-21.
177. Ananth, C.V. and T.J. VanderWeele, *Placental abruption and perinatal mortality with preterm delivery as a mediator: disentangling direct and indirect effects*. Am J Epidemiol, 2011. **174**(1): p. 99-108.
178. Aliyu, M.H., et al., *Placental abruption, offspring sex, and birth outcomes in a large cohort of mothers*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(3): p. 248-52.
179. Nkwabong, E. and G. Tiomela Goula, *Placenta abruption surface and perinatal outcome*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017. **30**(12): p. 1456-1459.
180. Atkinson, A.L., et al., *Risk factors for perinatal mortality in patients admitted to the hospital with the diagnosis of placental abruption*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(5): p. 594-7.
181. Gibbs, J.M. and A.M. Weindling, *Neonatal intracranial lesions following placental abruption*. Eur J Pediatr, 1994. **153**(3): p. 195-7.
182. Ananth, C.V., et al., *Neurodevelopmental outcomes in children in relation to placental abruption*. Bjog, 2017. **124**(3): p. 463-472.
183. Glantz, C. and L. Purnell, *Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption*. J Ultrasound Med, 2002. **21**(8): p. 837-40.
184. Sholl, J.S., *Abruptio placentae: clinical management in nonacute cases*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**(1): p. 40-51.
185. Jaffe, M.H., et al., *Sonography of abruptio placentae*. AJR Am J Roentgenol, 1981. **137**(5): p. 1049-54.
186. Jha, P., et al., *Trauma in pregnant women: assessing detection of post-traumatic placental abruption on contrast-enhanced CT versus ultrasound*. Abdom Radiol (NY), 2017. **42**(4): p. 1062-1067.
187. Irving, T., R. Menon, and E. Ciantar, *Trauma during pregnancy*. BJA Educ, 2021. **21**(1): p. 10-19.
188. Masselli, G., et al., *MR imaging in the evaluation of placental abruption: correlation with sonographic findings*. Radiology, 2011. **259**(1): p. 222-30.
189. Linduska, N., et al., *Placental pathologies in fetal MRI with pathohistological correlation*. Placenta, 2009. **30**(6): p. 555-9.
190. Elsasser, D.A., et al., *Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010. **148**(2): p. 125-30.
191. Chen, A.L., et al., *The histologic evolution of revealed, acute abruptions*. Hum Pathol, 2017. **67**: p. 187-197.
192. Khong, T.Y., et al., *Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement*. Arch Pathol Lab Med, 2016. **140**(7): p. 698-713.
193. Salafia, C.M., et al., *Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(4): p. 1065-70.
194. Sotiriadis, A., et al., *Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(1): p. 54-64.
195. Iams, J.D., et al., *The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(2): p. 130.e1-6.
196. Thurmond, A., et al., *Role of imaging in second and third trimester bleeding*. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology, 2000. **215** Suppl: p. 895-7.
197. Jain, V., H. Bos, and E. Bujold, *Guideline No. 402: Diagnosis and Management of Placenta Previa*. J Obstet Gynaecol Can, 2020. **42**(7): p. 906-917.e1.
198. Maso, G., et al., *First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(2): p. 339-44.
199. Seki, H., et al., *Persistent subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery*. Int J Gynaecol Obstet, 1998. **63**(2): p. 123-8.

200. Tuuli, M.G., et al., *Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 2011. **117**(5): p. 1205-1212.
201. Elliott, J.P., et al., *Chronic abruption-oligohydramnios sequence*. *J Reprod Med*, 1998. **43**(5): p. 418-22.
202. Shenker, L., et al., *Significance of oligohydramnios complicating pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **164**(6 Pt 1): p. 1597-9; discussion 1599-600.
203. Shipp, T.D., et al., *Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996. **7**(2): p. 108-13.
204. Kobayashi, A., et al., *Adverse perinatal and neonatal outcomes in patients with chronic abruption-oligohydramnios sequence*. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014. **40**(6): p. 1618-24.
205. Schorn, M.N., *Measurement of blood loss: review of the literature*. *J Midwifery Womens Health*, 2010. **55**(1): p. 20-7.
206. Bose, P., F. Regan, and S. Paterson-Brown, *Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions*. *Bjog*, 2006. **113**(8): p. 919-24.
207. Poe, M.F., *Clot observation test for clinical diagnosis of clotting defects*. *Anesthesiology*, 1959. **20**: p. 825-9.
208. Weiner, A.E., D.E. Reid, and C.C. Roby, *Incoagulable blood in severe premature separation of the placenta: a method of management*. *Am J Obstet Gynecol*, 1953. **66**(3): p. 475-99.
209. Coleman-Cowger, V.H., et al., *Accuracy of Three Screening Tools for Prenatal Substance Use*. *Obstet Gynecol*, 2019. **133**(5): p. 952-961.
210. Chang, G., et al., *Identification of substance use disorders among pregnant women: A comparison of screeners*. *Drug Alcohol Depend*, 2019. **205**: p. 107651.
211. Wong, S., A. Ordean, and M. Kahan, *Substance use in pregnancy*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011. **33**(4): p. 367-384.
212. Burtelow, M., et al., *How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol*. *Transfusion*, 2007. **47**(9): p. 1564-72.
213. Pavord, S. and H. Maybury, *How I treat postpartum hemorrhage*. *Blood*, 2015. **125**(18): p. 2759-70.
214. Bonnet, M.P., C. Deneux-Tharaux, and M.H. Bouvier-Colle, *Critical care and transfusion management in maternal deaths from postpartum haemorrhage*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011. **158**(2): p. 183-8.
215. Marret, S., et al., *Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant*. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2007. **12**(4): p. 311-7.
216. Regan, J.A., M.A. Klebanoff, and R.P. Nugent, *The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy*. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Obstet Gynecol*, 1991. **77**(4): p. 604-10.
217. McGoldrick, E., et al., *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020. **12**(12): p. Cd004454.
218. Fung Kee Fung, K., et al., *Prevention of Rh alloimmunization*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2003. **25**(9): p. 765-73.
219. Choi, S.R., N.R. Yoon, and S.O. Hwang, *Is a cause of postpartum hemorrhage of using of tocolytic agents in preterm delivery?* *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017. **30**(22): p. 2711-2715.
220. Kayani, S.I., S.A. Walkinshaw, and C. Preston, *Pregnancy outcome in severe placental abruption*. *Bjog*, 2003. **110**(7): p. 679-83.
221. *ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles*. *Obstet Gynecol*, 2009. **114**(1): p. 192-202.
222. Guise, J.M., et al., *Vaginal birth after cesarean: new insights*. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2010(191): p. 1-397.

223. Bond, A.L., et al., *Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks gestation*. Am J Perinatol, 1989. **6**(2): p. 121-3.
224. Combs, C.A., et al., *Expectant management after sonographic diagnosis of placental abruption*. Am J Perinatol, 1992. **9**(3): p. 170-4.
225. Fitzgibbon, J., et al., *Modulation of human uterine smooth muscle cell collagen contractility by thrombin, Y-27632, TNF alpha and indomethacin*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 2.
226. *Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831*. Obstet Gynecol, 2021. **138**(1): p. e35-e39.
227. Stewart, D.L. and W.D. Barfield, *Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants*. Pediatrics, 2019. **144**(5).
228. *Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(2): p. B13-5.
229. Mercurio, M.R. and B.S. Carter, *Resuscitation policies for extremely preterm newborns: finally moving beyond gestational age*. J Perinatol, 2020. **40**(12): p. 1731-1733.
230. Kraus, A.C., et al., *A comparison of criteria for defining metabolic acidemia in live-born neonates and its effect on predicting serious adverse neonatal outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2023. **229**(4): p. 439.e1-439.e11.
231. Ananth, C.V. and A.M. Friedman, *Ischemic placental disease and risks of perinatal mortality and morbidity and neurodevelopmental outcomes*. Semin Perinatol, 2014. **38**(3): p. 151-8.
232. Tweddell, S.M., et al., *Placental abruption and neonatal anemia*. J Perinatol, 2023. **43**(6): p. 782-786.
233. Ananth, C.V. and S. Cnattingius, *Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: a population-based prospective cohort study in Sweden*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(3): p. 289-95.
234. Kåregård, M. and G. Gennser, *Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden*. Obstet Gynecol, 1986. **67**(4): p. 523-8.
235. Rasmussen, S., L.M. Irgens, and K. Dalaker, *Outcome of pregnancies subsequent to placental abruption: a risk assessment*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(6): p. 496-501.
236. Toivonen, S., et al., *Obstetric prognosis after placental abruption*. Fetal Diagn Ther, 2004. **19**(4): p. 336-41.
237. Tikkanen, M., et al., *Prepregnancy risk factors for placental abruption*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. **85**(1): p. 40-4.
238. Pritchard, J.A., et al., *Genesis of severe placental abruption*. Am J Obstet Gynecol, 1970. **108**(1): p. 22-7.
239. Ananth, C.V. and A.M. Vintzileos, *Maternal-fetal conditions necessitating a medical intervention resulting in preterm birth*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(6): p. 1557-63.
240. Ananth, C.V., et al., *Recurrence of ischemic placental disease*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(1): p. 128-33.
241. Melamed, N., et al., *Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(11): p. 2248-51.
242. Roberge, S., E. Bujold, and K.H. Nicolaides, *Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage*. Am J Obstet Gynecol, 2018. **218**(5): p. 483-489.
243. Rasmussen, S., et al., *Women with a history of placental abruption: when in a subsequent pregnancy should special surveillance for a recurrent placental abruption be initiated?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(8): p. 708-12.
244. Hayashi, K., et al., *Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: a case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network database*. J Epidemiol, 2011. **21**(1): p. 61-6.

245. Ananth, C.V., R. Skjaerven, and K. Klunsoyr, *Change in paternity, risk of placental abruption and confounding by birth interval: a population-based prospective cohort study in Norway, 1967-2009*. BMJ Open, 2015. **5**(2): p. e007023.
246. Mercer, B.M., *Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2005. **32**(3): p. 411-28.
247. Ananth, C.V. and M.A. Williams, *Placental abruption and placental weight - implications for fetal growth*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. **92**(10): p. 1143-50.
248. Shi, H., et al., *Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(2): p. e2147046.
249. Shah, S., et al., *Elevated admission white blood cell count in pregnant trauma patients: an indicator of ongoing placental abruption*. Am Surg, 2002. **68**(7): p. 644-7.
250. Matsuzaki, S., et al., *Relationship between Abnormal Placenta and Obstetric Outcomes: A Meta-Analysis*. Biomedicines, 2023. **11**(6).

