



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PLASENTA PREVİA VE PLASENTA İNVAZYON
ANOMALİLERİNİN (PLASENTA AKREATA, PLASENTA
İNKREATA, PLASENTA PERKREATA) GÖRÜLME
SIKLIĞININ IVF GEBELİK VE SPONTAN GEBELİK
SAĞLANAN HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ŞÜHEDA GÜNBAY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURAY BOZKURT**

**ANKARA
EKİM 2024**



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PLASENTA PREVİA VE PLASENTA İNVAZYON
ANOMALİLERİNİN (PLASENTA AKREATA, PLASENTA
İNKREATA, PLASENTA PERKREATA) GÖRÜLME
SIKLIĞININ IVF GEBELİK VE SPONTAN GEBELİK
SAĞLANAN HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ŞÜHEDA GÜNBAY**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NURAY BOZKURT**

**ANKARA
EKİM 2024**

TEŞEKKÜR

Sayın Tez Danışmanım Prof. Dr. Nuray Bozkurt'a

Bu tez çalışmamı tamamlamamda bana sağladığınız değerli rehberlik, destek ve katkılarınız için içtenlikle teşekkür etmek isterim. Sizlerin bilgeliği, sabrı ve yol göstericiliği olmadan bu çalışmanın sonuçlarına ulaşmak mümkün olamazdı.

Tez sürecinde gösterdiğiniz ilgi ve yardımlarınız, benim için büyük bir güç kaynağı oldu. Her zaman samimi ve özverili yaklaşımınızla beni cesaretlendirdiniz. Sizin yönlendirmeleriniz ve değerli önerileriniz sayesinde tezimin kalitesini artırma fırsatı buldum.

Tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet Erdem'e, Prof. Dr. Mehmet Erdem'e, Doç. Dr. M. Funda C. Akdulum'a, eğitim sürecimde sabırla ve anlayışla tıbbi ve cerrahi donanımına katkıda bulunan, kıymetli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tüm hocalarıma, uzman ablalarımın gece ve gündüzümü paylaştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür etmek istiyorum. Onların moral desteği ve anlayışı, asistanlık sürecimi daha da değerli kılmıştır.

Son olarak beni her zaman sevgi ve destekle kucaklayan güzel aileme, sevgili eşime destekleri ve hayatımdaki varlıkları için çok teşekkür ediyorum. Bu yolu onlarla beraber yürümek çok kıymetliydi.

Saygılarımla,

Dr. Şüheda Günbay

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.PLASENTA NEDİR?	5
2.1.1.Plasental gelişim.....	6
2.1.2.Desidua ve İmplantasyon.....	6
2.1.3.Trofoblast Hücreleri	12
2.1.4.Trofoblastik İnvazyonun Düzenlenmesi	14
2.1.5.Endometriyal Bezler ve Stromal Hücreler	15
2.1.6.Plasental Büyüme ve Olgunlaşma	17
2.2.PLASENTA PREVİA VE PLASENTA AKREATA SPEKTRUMU.....	18
2.2.1.TANIM	18
2.2.2.Epidemiyoloji	25
2.2.3.Patofizyoloji	25
2.2.4.Risk Faktörleri	30
2.2.5. Placenta Previa ve PAS Tanısı	34
2.2.6.Placenta Previa ve Akreata Spektrumu Vakalarının Klinik Yönetimi	39

2.3.İNFERİLİTE	42
2.4.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT).....	43
2.5. IVF.....	43
2.5.1. Kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH)	44
2.5.2. GnRH agonist protokoller:	44
2.5.3. GnRH antagonist protokoller:	44
2.5.4. Natürel siklus	45
2.5.5. Ovulasyonun tetiklenmesi ve oosit toplama	45
2.5.6. Embriyo kültürü:.....	46
2.5.7. Embriyo kriyoprezervasyonu:	46
2.5.8. Dondurulmuş çözünürmüş embriyo transferi:	46
2.5.9. Gerçek doğal siklus:	47
2.5.10. Modifiye Doğal Siklus:	47
2.5.11. Hormon Replasmanı Verilen Artifisial Yöntemler:.....	48
2.5.12. Östrojen:.....	48
2.5.13. Progesteron	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. HASTALARIN DAHİL EDİLME DIŞLANMA KRİTERLERİ	52
5. BULGULAR	53
5.1. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması:	53
5.2. Doğum verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması:	54
6. TARTIŞMA	61
7. SONUÇLAR	72

8. ÖZET	74
9. SUMMARY	78
10. KAYNAKÇA	82
11.EKLER	103
Ek-1 Etik Kurul Formu.....	103
12.ÖZGEÇMİŞ	104



KISALTMALAR

ASRM	:Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
CAM	: Hücre Adezyon Molekülleri
CS	: Sezaryen
DET	: Donmuş Embriyo Transferi
dNK	: Desidual Natural Killer Hücreler
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EVT	: Ekstravillöz Trofoblast
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HIF	: Hipoksinin İndüklediği Düzenleyici Faktörler
HPL	: İnsan Plasental Laktojeni
HRT-ET	: Hormon Replasman Tedavisi İle Donmuş Embriyo Transferi
IUI	: İntrauterin İnseminasyon
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LIF	: Lösemi İnhibe Edici Faktör
MMP	: Matriks Metalloproteinazları
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAS	: Plasenta Akreata Spektrumu
PIGF	: Plasental Büyüme Faktörü

PIH	: Gebeliğin İndüklediği Hipertansif Hastalık
SGG	: Spontan Gebe Grubu
TET	: Taze Embriyo Transferi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
uNK	: Uterin Natural Killer Hücreler
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Gebe kalma şekillerine göre yaş ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması	54
Tablo 2. Gebe kalma şekline göre ek hastalıkların dağılımı	55
Tablo 3. DET ve TET ile gebelikte IVF uygulama sayısı	55
Tablo 4. Gebe kalma şekillerine göre vaka sonuçları; sezaryen ve sezaryen histerektomi	56
Tablo 5. Hastaların gebe kalma şekillerine göre PAS ve alt gruplarının gözlenme sıklığı	57
Tablo 6. Gebe kalma türlerine göre geçirilmiş intrauterin cerrahi uygulamaları	57
Tablo 7. PAS bulgularına göre histeroskopik cerrahi bulgularının dağılımı	58
Tablo 8. Gebe kalma türlerine göre gebelik komplikasyonları ve doğum öyküleri	59
Tablo 9. PAS görülme durumuna göre çoklu doğrusal regresyon analizi	60

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Desidual katmanlar	7
Şekil 2. .Plasental Gelişimin Erken Evreleri	11
Şekil 3. Plasenta Akreata Spektrumu.	20
Şekil 4. Plasenta Akreata Spektrumunda Myometrial İnvazyonun Dereceleri.....	24
Şekil 5. Plasenta Previası Olan Kadınlarda PAS Sıklığı	31
Şekil 6. Plasenta Akreata Spektrumunda Ultrasonografik Görünüm.	37
Şekil 7. Plasenta previa veya alçak yerleşimli plasenta varlığında risk faktörleri	40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Plasenta, fetomaternal kan dolaşımının fizyolojik etkileşimini sağlayan gebeliğin devamında hayati bir rolü olan implantasyon sonrası gelişen fetal bir organdır [1]. Plasenta progesteron, östrojen, androjenler gibi endokrin ve implante olan blastokistin salgıladığı faktörlerin sebep olduğu parakrin uyarının aracılığı ile desidualizasyona uğrayan endometriumun içinde preimplante olan embriyonun trofoektoderm tabakasından gelişmektedir [2]. Desidua, endometrial reseptiviteyi düzenleyen ve fetomaternal mikroçevredeki immün ve vasküler hücre fonksiyonlarını modüle eden faktörler üretmektedir. Desidua ve invaziv trofoblastlar arasındaki özel immünomodülatör ilişkiye büyük ölçüde desidual natural killer (dNK) hücreler aracılık etmekte ve gebelik semiallogreftinin başarısını sağlamaktadır [2].

Desidua; desidua bazalis, desidua kapsularis ve desidua parietalis olmak üzere üç anatomik tabakaya ayrılmıştır. Bu tabakalardan desidua bazalis plasental bazal tabakanın oluşumuna katkı sağlamaktadır. İnvaze olan trofoblast hücrelerinin desidua bazalis ile karşılaştığı hat Nitabuch tabakası olarak bilinen fibrinoid bir katmana dönüşmektedir. Plasenta akreata spektrumunda (PAS) oluşan klinik tablolarda bu tabakanın yokluğu veya hasarlı oluşumu sorumlu tutulmaktadır [3]. Plasenta işlevini sinsityotrofoblast , villöz sitotrofoblast ve ekstrasvillöz trofoblast gibi trofoblastik hücre alt tipleri ile gerçekleştirmektedir [4]. Sitotrofoblastlar, implantasyon sırasında desiduyu ve myometriumun üçte

birini infiltre ederek spiral arterlerden gelen kanla doldurulan maternal sinüsleri döşemektedirler ve bu alanda uterin natural killer hücreler (uNK) ve makrofajların toplanmasına neden olmaktadır. Bu hücreler, anjiogenik faktörleri düzenleyerek fetusun ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde spiral arterlerin remodelingine yol açmaktadır. Remodeling sürecindeki yetersizlik veya bozukluklar plasenta yerleşim anomalilerine veya gebelikteki hipertansif hastalıklara neden olmaktadır [4]. Aşağı yerleşimli plasentalar, plasenta previa ve PAS en sık görülen plasental anomalilerdir. Bu durumlar gebelik sürecinde, doğum sırasında ve doğum sonrasında anne ve fetus için ciddi sonuçlar doğurmaktadır [5]. PAS doğum sırasında masif kan kaybına neden olarak artan maternal mortalite ve morbidite ile ilişkili bir gebelik komplikasyonudur [6].

Bu durum için ana risk faktörü hastanın daha önceden plasenta previa öyküsü olması, özellikle birden fazla kez sezaryen veya myomektomi gibi uterin cerrahilerden dolayı skar oluşmasıdır ancak son zamanlarda yapılan toplum temelli prospektif çalışmalarda hastaların yarısından fazlasının geçirilmiş uterin cerrahi veya previa öyküsü olmadığı saptanmış ve bu vakalar için IVF'nin bir risk faktörü olduğu görülmüştür [7]. Sezaryen ve uterin cerrahiler sonucu değişen myometrial kontraktilite ve endometriyumdaki bozulan kontraksiyon dalgaları, farklı veya daha düşük bir implantasyon lokasyonuna, yani aşağı yerleşimli plasenta veya plasenta previaya neden olmaktadır. Bir diğer mekanizma oluşan skar bölgesinde diğer alanlarla karşılaştırıldığında normal implantasyon sırasında salgılanan İntegrin $\beta 3$ ve lösemi inhibitör faktör (LIF)'ün daha fazla eksprese edilmesi ve bunun da gebeliğin skar bölgesi ve çevresinde oluşmasına neden

olmasıdır [8]. Cerrahi girişimler sonrasında endometrial alanda oluşan skar dokusu hipoksik olma eğilimi göstermekte ve hipoksi trofoblast hücrelerinin çoğalmasını uyarmaktadır, bu durum embriyonun erken dönemde burada gelişmesini sağlamakta ve trofoblastların invazyonunu kolaylaştırmaktadır [9, 10]. IVF ile gebe kalan kadınlarda implantasyon döneminden sonra uterin kontraksiyonların sıklığı ve şiddetinin artması anormal uterin peristaltizmin ortaya çıkmasına neden olmakta ve bu durumun embriyo implantasyonunun servikal os yakınlarına olma ihtimalini arttırdığı düşünülmektedir [5].

IVF tedavisinin gametogenez ve erken embriyo gelişimi sırasındaki epigenetik programlama olaylarını etkileme ihtimali uzun vadede plasenta ile patolojik sonuçlara neden olabilmektedir [11]. Bununla beraber IVF ile oluşan gebeliklerde; sezaryen oranlarında artış, düşük doğum ağırlığı, prematürite, çoğul gebelikler ve eşlik eden riskler, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebeliğin tetiklediği hipertansif hastalıkları (PIH) ve plasental anomaliler gibi komplikasyonlar görülmektedir [12, 13]. Özellikle hormon replasman tedavisi DET yapılan hastalarda PAS'ın diğer IVF yöntemlerine kıyasla daha fazla görüldüğü saptanmıştır bu durumun da endometrial kalınlaşmanın diğer yöntemlere kıyasla daha az olmasından dolayı olduğu düşünülmüştür [7].

Çalışmamızda plasenta previa ve PAS görülme sıklığı spontan gebelik grubunda (SGG) ve IVF uygulanan hastalarda IVF alt tipleri gruplanarak karşılaştırılmıştır. IVF öncesi hazırlık ve tedavi protokollerinin, medikal tedavilerin, IVF öncesi geçirilen spesifik cerrahilerin, dondurulmuş embriyo transferi(DET) veya taze embriyo transferinin(TET), hastanın demografik

özellikleri ile beraber değerlendirildiğinde anlamlı bir fark yaratıp yaratmayacağını ortaya koymak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.PLASENTA NEDİR?

Plasental gelişim, normal fetal gelişme ve sağlıklı bir gebeliğin sürdürülmesi için gerekli olan, oldukça düzenli bir süreçtir. Plasenta, anne ve fetüs arasındaki arayüz olarak; fetal allogreftin immün reddini önleme, oksijen ve besin maddelerinin anneden fetal dolaşıma aktarılması, karbondioksit ve atıkların fetustan anne dolaşımına aktarılması, hem maternal metabolizma hem de fetal büyüme ve gelişmeyi düzenleyen peptit ve steroid hormonlarının salgılanması da dahil olmak üzere çeşitli hayati rolleri yerine getiren ve gebeliğin 8. haftasından itibaren trofoblastik beslenmenin yerini alan önemli bir organdır [14-16].

Patolojik plasental gelişimin preeklampsi, fetal büyüme geriliği, tekrarlayan düşük ve ölü doğum gibi gebelik komplikasyonlarına neden olduğu gösterilmektedir [17]. İnsan plasentası fetomaternal dolaşımın birbirine karışmadan kapalı sistemler içerisinde gerçekleşmesini sağlayacak şekilde hemokoryal yapıdadır ve bu plasenta şekli gebeliğin ilk trimester bitiminden itibaren belirginleşmektedir [1].

Term plasenta, makroskobik olarak yaklaşık 470 gr ağırlığında, 22 cm çapında, genellikle en kalın olan santral bölgede 2,5 cm kalınlığında diskoid bir organdır. Plasentanın bazal yüzeyi, lob veya kotiledon adı verilen 10-40 adet alana ayrılmakta ve bu loblar da kendi içlerinde yaklaşık 60-70 lobüle ayrılmaktadır [1].

2.1.1.Plasental gelişim

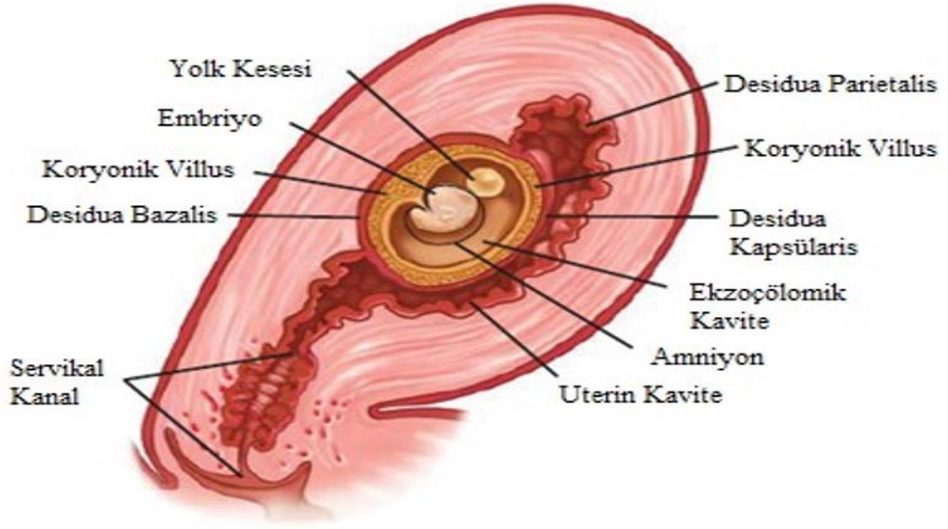
Fertilizasyon ile birlikte korpus luteum tarafından salgılanan progesteron çoğalan endometriyal stromal hücreleri özelleşmiş salgı hücrelerine dönüştürmektedir, plasenta desiduaya dönüşen endometrium içinde gelişimine başlamaktadır [18]. Plasenta gelişimindeki predesidual değişiklikler menstrüel siklusun midsekretuar fazından sonra görülmekte ve spiral arterlerin etrafında başlamaktadır [19].

Fertilizasyon sonrası yaklaşık olarak 5. günde morula ve blastokist oluşum aşamaları arasında trofoblastik hücre farklılaşması görülmekte ve plasenta trofoektoderm isimli dış tabakadan gelişmektedir. Blastokist aşamasındaki embriyo 100 ila 250 hücreden oluşmakta ve iç hücre tabakası ve dışta bulunan trofoektoderm tabakası olmak üzere iki hücre grubuna ayrılmaktadır. İç hücre tabakasıyla bitişik bulunan polar trofoektoderm hücreleri, endometriuma yapışmaktadır. Trofoektoderm hücreleri adhezyonun ardından primer sinsityum oluşturarak desiduayı invaze etmektedir [19].

2.1.2.Desidua ve İmplantasyon

Gebelikte maternal kanın trofoblast ile temasta olduğu hemokoryal plasentanın gelişmesi için proliferatif endometrial stromal hücrelerin özel sekretuar hücrelere dönüşmesi yani desidualizasyonu gerekmektedir. Bu dönüşüm, östrojen, progesteron, androjenler ve implante blastokistin salgıladığı faktörler aracılığıyla gerçekleşmektedir [2].

Bu tabakalar:



Şekil 1. Desidual katmanlar [3]

a) Blastokist implantasyonunun hemen altındaki desiduanın trofoblastlar tarafından invazyonu ile oluşan desidua bazalis tabakası,

b) Genişleyen blastokist hücresi üzerine yerleşen ve onu uterin kavitenin geri kalanından ayıran desidua kapsularis tabakası,

c) Uterin kavitenin geri kalanını kaplayan desidua parietalis tabakasıdır.

Plasentanın endometriuma tutunduğu kısmını desidua bazalis oluşturmakta ve bu tabaka interstisyel trofoblast hücreleri ve trofoblastik dev hücreler tarafından invazyona uğramaktadır. İnvazyonda rol alan trofoblast hücrelerinin desidua bazalis ile karşılaştığı alanda fibrinoid bir dejenerasyon gerçekleşmekte ve bu bölge Nitabuch tabakası olarak adlandırılmaktadır ve plasental invazyonun

patolojik olduğu durumlarda Nitabuch tabakası oluşmamış veya hasarlı oluşum göstermiştir [3].

Fertilizasyondan yaklaşık 6-7 gün sonra blastokist endometrial alana üç aşamada implante olmaktadır. Birinci aşama blastokistin endometriuma ilk teması appozisyon olarak isimlendirilmektedir. Ardından blastokist ve desidua tabakası arasındaki temasın arttığı adezyon aşaması ve son olarak da sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastların desiduya, myometrium katmanının iç üçte birine ve uterusun vasküler yapısına penetrasyon ve invazyonunun gerçekleştiği *invazyon* aşaması meydana gelmektedir [3]. Adezyon, blastokiste ait yüzey reseptörleri ile desiduanın implantasyon alanındaki hücre yüzey reseptörlerinin karşılıklı etkileşimi aracılığıyla sağlanmaktadır [20, 21]. Desidua ve blastokist adezyonunun uygun şekilde gerçekleşmesi için hücre adezyon moleküllerinin (CAM) ekspresyonunda bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Dört CAM ailesinden biri olan hücre yüzey reseptörleri integrinler, blastokist hücrelerinin hücre dışı matris proteinlerine adezyonunda görev almaktadır [22]. Plasental gelişimin prelaküner aşaması olan bu evrede, desidual adezyon sonrasında trofoektoderm hücreleri primer sinsityum oluşturmak üzere birleşmektedir [23]. Trofoblast hücreleri, dış tabakada multinükleer yapıda olan sinsityotrofoblasta ve iç tabakada mononükleer yapıdaki sitotrofoblastlara dönüşmektedir. İmplantasyonun tamamlanması sonrasında trofoblastlar, villöz ve ekstrasvillöz olmak üzere iki yeni gruba daha farklılaşmakta; ekstrasvillöz trofoblast (EVT) hücreleri, maternal spiral arterlerde remodelinge neden olmakta ve bu durum da intervillöz boşluğa girdiklerinde spiral arterlerin terminal kısımlarının dilate

olmasına neden olmaktadır [24, 25]. Bu adaptasyon, gelişmekte olan fetüsün için gerekli olan uteroplasental perfüzyona uyumu arttırırken, maternal kan akış hız ve basıncını azaltmaktadır [26].

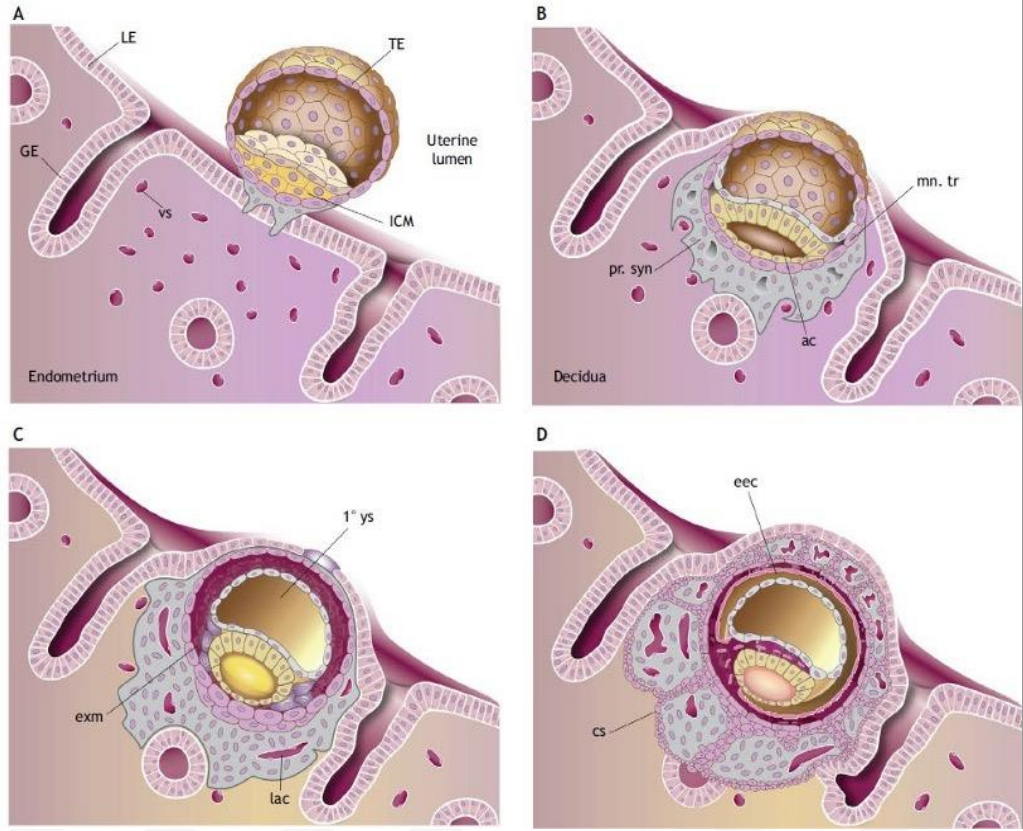
Villöz trofoblastlar oksijen ve besin maddelerinin fetüs ve anne arasındaki alışverişi sağlayan koryonik villusları oluşturmaktadır. İmplantasyonun ardından, primer sinsityum, yüzey epitelini geçerek, desidual tabaka içerisine ilerlemektedir [27]. EVT'ların bir alt grubu desidual spiral arterlere invaze olur ve erken dönemde maternal kan ve fetal yapıların temasını önlemek için vasküler obstrüksiyon oluşturmaktadır. Gebeliğin 11 ile 14. haftaları arasında bu obstrüksiyon açılmakta ve yüksek akışlı düşük basınçlı fetoplasental dolaşım sağlanmaktadır [28].

Daha önceki çalışmalarda fertilizasyon sonucunda oluşan hücre topluluğunun desidua tabakasının derin kısmına doğru olan hareketi sadece trofoblastların invaziv özelliği ile açıklanmış olsa da yeni veriler implantasyon bölgesinde endometrial stromal hücrelerde mitotik aktivite saptandığını ve trofoblast aracılı proliferasyon ve migrasyon sürecinde desidual bileşenlerin de aktif rol aldığını ortaya koymaktadır [18].

Blastokistin implante olduğu desidual kısma tam olarak gömülmesi ve üzerinin yüzey epiteli ile kaplanması, fertilizasyon sonrasında 14. günde gerçekleşmektedir. Sonrasında, sinsityal hücre topluluğu içerisinde, lakün adı verilen sıvı dolu boşluklar ortaya çıkmaktadır. Bu lakünler zamanla genişleyip, birleşerek bir trabeküler sistemi oluşturmaktadır. Bu dönem laküner aşama olarak

isimlendirilmektedir. Sinsityum ayrıca desidua bezleri erozyona uğratarak salgılarının sinsityal hücre grubu ile buluşmasını sağlamaktadır (**Şekil 2**) [29].

Sinsityumun altındaki sitotrofoblastlar ilk aşamada maternal dokuyla doğrudan temas etmemektedir. Gelişimin villöz aşamasında sitotrofoblastlar primer villus oluşturmak üzere primer sinsityuma doğru uzanım göstererek hızla çoğalmaktadır. Sonrasında sitotrofoblastik hücreler primer sinsityuma penetrasyon göstererek villus ile desidua arasında sürekli bir sitotrofoblast kabuğu içinde konseptusu çevrelemek üzere birleşmektedir. Fertilizasyon sonrası 17-18. günlerde, ekstraembriyonik mezenkimal hücreler, sekonder villus oluşturmak üzere primer villöz yapıları penetre etmekte ve yaklaşık 18. günde villöz yapıda tersiyer villus gelişimini gösteren fetal kapillerler gözlenmeye başlamaktadır [19].



Şekil 2. .Plasental Gelişimin Erken Evreleri [19]

(A, B) Prelaküner evre. (C) Laküner evre. (D) Primer villöz evre. 1o ys, primer yolk kesesi; ac, amniyotik kavite; cs, sitotrofoblastik kabuk; eec, ekstraembriyonik çölm; exm, ekstraembriyonik mezoderm; GE, glandular epitel; ICM, iç hücre kitlesi; lac, lakün; LE, lüminal epitel; mn.tr, mononükleer trofoblast, pr.syn, primer sinsityum; TE, trofektoderm; vs, damarlar

Sitotrofoblastlardan oluşan kabuğun desidua ile temas ettiği fetomaternal arayüzde, sitotrofoblast hücreleri, ekstravillöz trofoblastlar olarak desiduaı invaze etmek için kabuktan ayrılmaktadır. Plasenta boyutu artıkça sitotrofoblast katmanı kesintili hale gelmekte ve sitotrofoblast hücre kolonları, desidua ile temas halinde olan villusların distal uçlarından dışarı çıkmaktadır. EVT bu katmandan

ve sonrasında villustan, iki farklılaşma yolu ile desiduya göç etmektedir. İnterstisyel EVT, desidual stromadan maternal spiral arterlere doğru göç ederken, endovasküler EVT spiral arterlerin içine doğru hareket etmektedir [4, 19]. Trofoektoderm tabakası, ekstraembriyonik mezenkimal hücrelerle beraber plasenta da dahil olmak üzere fetal zarların öncüsü olan koryonu oluşturmaktadır. Embriyo, umbilikal kord, yolk kesesi ve amniyon da blastokistin iç yüzeyinde bulunan iç hücre kütlesi aracılığıyla oluşmaktadır [26].

2.1.3.Trofoblast Hücreleri

Plasenta işlevlerini trofoblastlar ile gerçekleştirmektedir. Trofoblast terimi ilk olarak 1889 yılında Hollandalı embriyolog Ambrosius Arnold Willem Hubrecht tarafından besinlerin fetusa taşınmasını sağlayan ve anne ile fetüs arasında koruyucu bir bariyer oluşturan hücreleri tanımlamak için kullanılmıştır [25]. Hubrecht ayrıca, trofoblastik hücrelerin oldukça invaziv veya "aşındırıcı" bir doğasının olduğunu ve gelişimi için desiduya ihtiyaç duyduğunu saptamıştır [19]. Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan günümüze kadar geçen sürede, sinsityotrofoblastlar, villöz sitotrofoblastlar ve ekstrasvillöz trofoblastlar olarak isimlendirilen insan trofoblast alt tipleri tanımlanmıştır. Sinsityotrofoblastlar, plasentanın villus yapılarının maternal gland hücrelerinden salınan sekresyonlara ve daha sonra intervillöz boşluğa dolan maternal kana doğrudan temas halinde olan dış astarını oluşturmaktadır. Fetoplasental ünitenin uygun şekilde gelişimi için gerekli olan fetomaternal gaz ve besin alışverişi burada gerçekleşmektedir. Ekstrasvillöz trofoblastlar desidua ve myometriuma göç edip maternal damarlara penetre olarak farklı hücre tipleri ile temasa geçmektedir [4]. Sonrasında

interstisyel ve endovasküler olmak üzere iki gruba farklılaşmaktadır. İnterstisyel ekstrasvillöz trofoblastlar desiduayı ve devamında plasental yataktaki dev hücreleri oluşturmak için myometriumun üst üçte birlik bölümüne penetre olmaktadır. Endovasküler ekstrasvillöz trofoblastlar ise spiral arterlerin endovasküler alanına girerek vasküler endotelyumu hasarlandırmakta ve bu şekilde düz kas ve bağ dokusunun yerini fibrinoid dokunun alması sağlanmaktadır [30]. Spiral arterin trofoblast aracılı transformasyon, normal gebelik süreci için gerekli bir adaptasyon olan düşük basınçta yüksek kan akımı sağlayabilen bir damara dönüşmesi ile sonuçlanmaktadır [31, 32]. İnterstisyel ekstrasvillöz trofoblastlar, myometriumun yüzeyel üçte birine invaze olup birbirleri ile birleşerek plasental yatağın dev hücrelerini oluşturmaktadır [4]. Bu büyük multinükleer hücreler insan plasental laktojeni (HPL) üretmekte ve myometriumun üst üçte birlik kısmında bulunmaktadır [23, 31, 33] .

Uteroplasental damar gelişimi kabaca iki aşamada özetlenmektedir; ilk aşama fertilizasyon sonrası 12. haftada trofoblastik hücrelerin spiral arterlere invazyonu ve desidua ile myometrium sınırına kadar ilerlemesi iken ikinci aşama 12 ila 16. haftalar arasında spiral arterlerin myometrium içerisindeki segmentlerinin gelişip bir miktar daha invazyonu şeklindedir [34]. Dolaşım, plasentasyon bölgesinin merkezinde trofoblast invazyonu ve arteriyel transformasyonun daha iyi gelişmiş olması nedeni ile dış kısma göre daha belirgin başlamaktadır. Koryonik kesenin tüm yüzeyinde gelişen villuslar, 8. haftaya kadar mevcut varlığını sürdüren koryon frondozumu meydana getirmektedir [23]. Daha sonra, desidua kapsularis ile ilişkili yüzeyel pol üzerindeki villuslar gerilemeye

başlamakta ve desidua parietalis üzerindeki amniyon ve koryondan avasküler fetal zarlar koryon yaprağını oluşturmaktadır. Derin poldeki villöz yapıların geri kalanı gebeliğin devamını sağlayacak olan plasentaya katılmaktadır [35, 36]. Bu yeniden yapılanma süreci doğum sırasında plasentanın hasara uğramadan membranların rüptüre olması için önem taşımaktadır ve placentada içinde erken dönemde villöz dalların genişlemesi şu şekilde gerçekleşmektedir [35]. Büyük villusların yüzeyindeki sitotroblastlar proliferasyonun ardından sinsityal füzyonun gerçekleşmesi sinsityal trofoblastların ortaya çıkmasına sebep olmakta ve bu trofoblastik oluşum yapısal olarak erken primer villuslarla benzerlik göstermektedir. Sonrasında sinsityal trofoblastik oluşumlar villöz mezenkim tarafından invaze edilerek plasantasyonun ilk adımlarındaki sekonder villuslara karşılık gelen villöz oluşumlara dönüşmektedir. Nihai placentada içinde villöz yapılanma bu şekilde gerçekleşmektedir [37].

2.1.4.Trofoblastik İnvazyonun Düzenlenmesi

İmplantasyon ve endometriyumun desidualizasyonu, uterusun trofoblastlar tarafından invaze edilmesi ve fetal alloantijenler, maternal toleransta kritik rol oynayan özgün bir maternal immün hücre popülasyonunu aktive etmektedir. Fetal trofoblast ve spiral arter remodelizasyonunun düzenlenmesi için dNK hücreler spesifik sitokinler ve anjiojenik faktörler üretmektedir [38]. Desidua ise vasküler büyümeyi destekleyen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi proanjiojenik faktörleri üretmektedir. Trofoblastlar dNK hücrelerini fetomaternal arayüze çeken özgül kemokinler sentezlemekte ve salgılamaktadır. Anjiogenez ve spiral arterlerin remodelingine ek olarak dNK

hücreleri, hücre atıklarının fagositozuna yardım etmektedir [39]. İlk trimesterde ekstrasillöz trofoblastlar oldukça invaziv karakterdedir. Hipoksik ortamda gerçekleşen bu sürece hipoksinin indüklediği düzenleyici faktörler (HIF) katkıda bulunmaktadır [40]. İnvaziv trofoblastlar, ekstraselüler matriksi sindiren ve desiduadaaki mevcut proteinazları aktive eden çok sayıda proteolitik enzim salgılamaktadır. Trofoblastlar, plazminojeni, serin proteaz olarak davranan plazmine dönüştüren ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü üretmektedir. Bu da hem matriks proteinlerini bozmakta hem de matriks metalloproteinazları (MMP) aktivasyonunu sağlamaktadır. Bu süreçte özellikle MMP-9 kritik önemdedir. Trofoblast istilasının zamanlaması ve invazyon miktarı proinvaziv ve anti invaziv faktörler arasındaki denge ile düzenlenmektedir [3]. Trofoblast invazyonu ve spiral arterlerin remodeling sürecinde bir diğer önemli faktör ise ilk trimesterdeki düşük estradiol seviyeleridir. Hayvan çalışmaları, ikinci trimester estradiol düzeylerindeki artışın VEGF ve spesifik integrin reseptörlerinin trofoblasttaki ekspresyonunu azaltarak arter remodelingini baskıladığını ve sınırlandırdığını göstermektedir [41].

2.1.5.Endometriyal Bezler ve Stromal Hücreler

Endometrial bezler gebeliğin erken döneminde Arias-Stella reaksiyonu olarak bilinen hipersekretuar dönüşüm ile karakteristik bir görünüm sergilemektedir [19, 42]. Konseptus, endovasküler tıkaçların yalnızca maternal kanın intervillöz boşluğa sızmasına izin verdiği fetomaternal dolaşımın olmadığı gebeliğin ilk haftalarında yalnızca glandüler salgılarla beslenmektedir [43, 44]. Trofoblastlar ile endometriyal bezler arasında plasental gelişime katkı sağlayan

uterin süt proteinlerinin, epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin salgılanmasını artıran aracı bir sinyal süreci olduğu gösterilmiştir [45, 46]. Salgılar ayrıca EGF, FGF, lösemi inhibe edici faktör (LIF), VEGF ve dönüştürücü büyüme faktörü beta dahil olmak üzere bir dizi büyüme faktörü ve sitokin içermektedir [44, 47]. Bu mediatörler, gebeliğin erken döneminde trofoblast proliferasyonunu, farklılaşmasını ve invazyonunu düzenlemede potansiyel olarak önemli bir rol oynamaktadır. Yetersiz glandüler aktivite ise kötü plasental gelişim ve yetersiz trofoblast invazyonu ile sonuçlanarak, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan gebelik komplikasyonlarına temel oluşturabilmektedir [48]. Bezlerin işlevlerini sürdürebilmesi açısından önemli bir hormon olan prolaktin, desidual hücreler tarafından salgılanmaktadır [49]. Yapılan çalışmalarda, zayıf desidualizasyonun hem preeklampsi hem de intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [50, 51].

Ekstravillöz trofoblastlar, invaziv özellikleri nedeniyle tümör hücreleri ile karşılaştırılmıştır. Ancak tümör hücrelerinin aksine, trofoblast hücreleri desidual mikro çevre ile kontrollü bir etkileşim içindedir bu da Nitabuch tabakası dışında, ekstravillöz trofoblastların dokuya invazyonunda desidua nekrozu görülmemesini açıklamaktadır [23]. Plasentasyon genellikle inflamatuvar bir süreç olarak kabul edilse de nötrofil infiltrasyonu, granülasyon dokusu oluşumu ve fibrozis gibi inflamasyonun tanımlayıcı özellikleri plasentasyonda gözlenmemektedir [36].

2.1.6.Plasental Büyüme ve Olgunlaşma

Gebelik ilerledikçe ilk oluşan ana kök villuslar dallanarak daha ince alt bölümlere ve küçük villuslara özelleşmektedir, bu dallanmaların her biri plasentanın temel kısımları olan lobüller veya kotiledonları oluşturmaktadır. İlk trimesterde plasenta, fetüse göre daha hızlı gelişim göstermektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde bağ dokusu hücreleri gevşek hücre içi matriks içerisinde ayrı ayrı şekilde bulunmaktadır. Daha sonra villöz stromanın yoğunlaşmasıyla hücreler daha daralmış ve sıkı yerleşmiş hale gelmektedir [3]. Bir başka değişiklik ise stromanın fetal makrofajlar olan Hofbauer hücreleri tarafından infiltrasyonudur [3]. Fibroblastlar, ekstra embriyonik çölomu besleyen bir kanal oluşturmaktadır ve Hofbauer hücreleri bu kanallarda bulunmaktadır [52]. Hofbauer hücreleri plasentadaki tek bağışıklık hücresi olmaları ve fertilizasyon sonrası 18. günden itibaren villöz alanda görünmeleri sebebiyle, ekstraembriyonik dokudaki hemanjioblastik hücrelerden gelişmiş oldukları düşünülmektedir [53]. Plasentanın oluşumu ve gelişimindeki bu düzenli sürecin bozulması, gebelik kaybı ve anormal plasental yapılarla sonuçlanarak erken doğum, intrauterin gelişim geriliği, preeklampsi, ablasyo plasenta, plasenta invazyon anomalileri gibi klinik tablolara zemin hazırlayabilmektedir [48] .

2.2.PLASENTA PREVİA VE PLASENTA AKREATA SPEKTRUMU

2.2.1.TANIM

2.2.1.1.Plasenta Previa Tanımlaması

Plasenta previa, kabaca plasentanın endoservikal os üzerinde yer alması şeklinde tanımlanmaktadır. Geçmişte plasenta previa durumu internal endoservikal osun ne kadarının plasenta tarafından kaplandığına bağlı olarak tam, kısmi ve marjinal olarak gruplandırılmaktaydı ancak transvajinal ultrasonografinin kullanımı ile plasental kenarın ve servikal osun kesin lokalizasyonunun saptanabilmiş, buna göre terminolojide “kısmi” ve “marjinal” terimleri ortadan kaldırılarak değişiklik yapılmıştır [51]. Bu tanımların yerine, internal servikal osun üzerinde yer alan tüm plasentalar previa olarak ve osa yakın olan ancak osun üzerinde yer almayanlar ise alçak yerleşimli plasenta olarak isim almıştır [51].

Yerleşim yerine göre sınıflandırılan plasenta previanın yanı sıra invazyon derinliğine göre PAS tanımlanmıştır; PAS, plasentanın anormal invazyonu ile karakterize plasenta akreata, inkreata ve perkreata tablolarını kapsayan ve ciddi maternal morbidite ve mortaliteye neden olabilen obstetrik bir patolojidir [54]. Normal plasentasyon, blastokistin desidua tabakasına uygun şekilde yapışmasıdır anormal plasentasyon ise plasenta previa, PAS gibi klinik durumları içermektedir [55]. Literatürdeki ilk plasenta akreata vakası Forster tarafından bildirilen ve 1927’de Kanada’da plasental retansiyon ile komplike olan ve daha önce 3 vajinal yolla doğum yapmış bir hastadır [56] . Sonraki yıllarda yayınlanan bir vaka

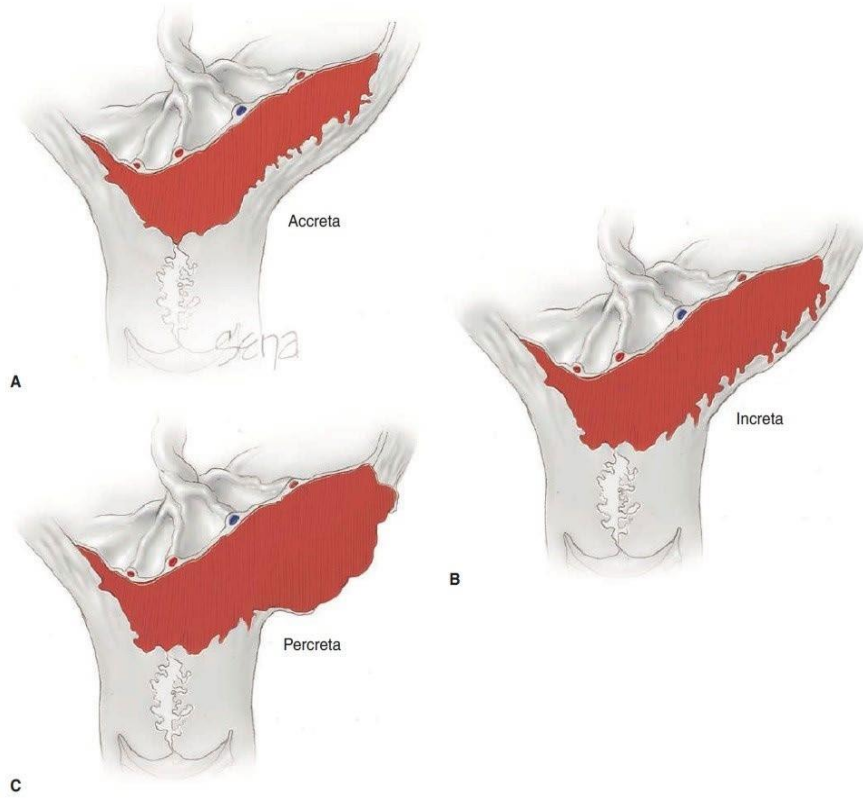
serisinde, 16 vakada plasental ayrılma ve doğumun gerçekleşmemesi nedeni ile histerektomi gerektiği ve yapılan patolojik incelemede tüm vakalarda desiduanın yokluğuyla birlikte villöz dokunun yüzeyel myometriuma invaze olduğu tanımlanmıştır [57] .

Plasenta akreata durumu, plasentanın desidua yerine myometrial tabakaya anormal şekilde yapışması ve invaze olması sonucunda gelişmektedir. Gebeliğin erken döneminde gerçekleşen bu anormal yapışma sonucunda, tipik olarak doğumdan sonra plasental doku uterin kavite içerisinden ayrılmaz ve masif kanamaya, kanama miktarına sekonder maternal morbidite ve mortaliteye sebebiyet verebilmektedir [58]. PAS komplikasyonları nedeni ile hastanın yoğun bakım ünitesine yatışı, girişimsel radyolojik prosedürlerin uygulanması, histerektomi uygulanması ve kanama tedavisi amacı ile masif transfüzyon verilmesi gibi müdahaleler gerekebilmektedir [58]. PAS vakalarında erken doğum ve buna bağlı komplikasyonlar nedeni ile fetal morbidite ve mortalite gelişebilmektedir [59].

2.2.1.2. PAS Tanımlaması

Akreata (accreta) kelimesi Latince sarmak, aşırı büyüme, kavramak anlamına gelmektedir. Plasenta akreata, hastalık spektrumu için genel bir terim olmakla birlikte patolojik bir durumu tanımlamak için de kullanılmıştır. Tek başına kullanıldığında, plasenta akreata vera, plasentanın myometriuma tutunduğu, ancak yüzeyel üçte birlik kısmını geçmediği durumu ifade etmektedir. Plasenta myometriumun üçte birlik kısımdan daha derine invaze olur ancak

uterusun seroza tabakasına ulaşmaz ise tablonun adı plasenta inkreata olmaktadır. Eğer plasenta uterusun seroza tabakasını ve potansiyel olarak komşu pelvik doku ve organlara invaze olmuş ise plasenta perkreat olarak isimlendirilmektedir [60]. Bu spektrumda, en sık plasenta akreata (vera) tablosu görülürken en nadir tablo ise plasenta perkreatadır [55]. Son kılavuzlar, akreata, inkreata ve perkreat tablolarının tamamı için plasenta akreata spektrumu ifadesinin kullanılmasını önermektedir (Şekil 3) [61].



Şekil 3. Plasenta Akreata Spektrumu. (A) Plasenta akreata. (B) Plasenta inkreata. (C) Plasenta perkreat [62].

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) Plasenta Akreata Spektrum Bozuklukları Teşhis ve Yönetim Ekspert Konsensus Paneli, PAS için yeni bir sınıflandırma sistemi oluşturmuştur [63].

Bu sınıflandırma sisteminde her grup ve alt tip için klinik ve histolojik gruplar da tanımlanmıştır (Şekil 4) [62]:

- **Grade 1** – anormal yapışık plasenta (*plasenta adherent* veya *akreata*)

- o Klinik Kriterler ☐ Vajinal doğumda;

- Oksitosin uygulaması ve kontrollü kord traksiyonuna rağmen ayrılmayan plasenta

- Plasentanın manuel olarak çıkarılması girişimleri, plasenta implantasyon bölgesinden mekanik veya cerrahi prosedürler gerektiren ağır kanamaya neden olur.

- ☐ Laparotomi gerekliyse ;

- Makroskobik olarak, uterus plasental yatakta belirgin bir gerginlik göstermez (plasental "şişkinlik"), uterus yüzeyini invaze eden plasental doku görülmez ve neovaskülarite yoktur veya minimaldir.

- o Histolojik Kriterler

- Histerektomi spesimeninden alınan plasental yatak örneklerinin mikroskobik incelemesi, doğrudan yüzeysel myometriuma bağlı plasental villus

ile villöz doku ve miyometriyum arasında desiduanın bulunmadığı geniş alanları gösterir.

- Teşhis yeni çıkmış plasenta dokusu veya plasenta yatağından alınan rastgele biyopsiler ile konulamaz.

- **Grade 2 – anormal invaziv plasenta (*plasenta inkreata*)**

- o Klinik Kriterler □ Laparotomide;

- Plasental yatakta anormal makroskopik bulgular: mavimsi/mor renklenme, distansiyon (plasental “çıkıntı”)

- Önemli miktarda hipervaskülerite (yoğun karışık damar yatağı veya uterus serozasında kraniokaudal olarak paralel uzanan çoklu damarlar)

- Uterin serozayı invaze eden plasental dokunun görünmemesi

- Kontrollü kordon traksiyonu, plasenta ayrılmadan uterusun içe doğru çekilmesiyle sonuçlanır (gamze işareti olarak adlandırılır)

- o Histolojik Kriterler

- Histerektomi spesimeni veya inkreata bölgesinin parsiyel myometrial rezeksiyonu, kas lifleri içinde ve bazen derin uterin vasküler sisteminin (radyal veya arkuat arterler) lümeninde plasental villus gösterir.

- **Grade 3** – anormal invaziv plasenta (*plasenta percreata*)
- **o Alt grup 3a** – uterin serozaya sınırlı
 - Klinik Kriterler
 - Laparotomide;
 - Uterin serozal yüzeyinde ve uterus yüzeyini invaze ettiği görülen plasenta dokusunda anormal makroskopik bulgular
 - Mesanenin arka duvarı da dahil olmak üzere başka bir organa invazyon yok (mesane ve uterus arasında net bir cerrahi düzlem tanımlanabilir)
- Histolojik Kriterler
 - Uterin serozanın içinde veya onu ihlal eden villöz doku gösteren histerektomi örneği
- **Alt grup 3b** – mesane invazyonu
- **Alt grup 3c** – diğer pelvik doku/organlara invazyon



Şekil 4. Plasenta Akreata Spektrumunda Myometrial İnvazyonun Dereceleri. (A) Minimal myometrial invazyon. (B) Orta düzeyde invazyon. (C) Serozaya varan invazyon. P, Plasenta; M, Miyometriyum; S, Seroza [62].

2.2.2.Epidemiyoloji

PAS görölme sıklığı Mckeogh ve D'Errico tarafından 1951 yılı için 1:2000 doğum olarak bildirmiştir [64]. Khong, 2008 tarihli makalesinde PAS sıklığının 50 yılda yaklaşık 60 kat artış göstererek 1:30000'dan 1:533'e yükseldiğine dikkat çekmiştir [65]. Yıllar içinde artan sezaryen sayıları ve diğer uterin cerrahilerle ilişkili olarak güncel literatür PAS sıklığının 1:700 doğum olduğunu bildirmektedir [64]. Artan sıklığı ile beraberinde getirdiği yüksek morbidite ve mortalite potansiyeli sebebiyle invazyon anomalileri obstetride en önemli problemlerden biri haline gelmektedir. 2003 ila 2016 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana gelen 5367 maternal ölümün incelendiği bir çalışmada, ölümlerin %13'ünün plasenta invazyon anomalilerine bağlı kanamalar nedeniyle meydana geldiği görülmüştür [66, 67]. Perinatal morbidite açısından ise PAS, postpartum kanama ve acil peripartum histerektominin ileri gelen sebeplerindendir [68, 69]. Yıllar içerisinde PAS insidansında görülen artış peripartum histerektomi endikasyonlarına da yansımış ve peripartum histerektomilerin %47'sinin PAS ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [70]. PAS öyküsü olan ancak histerektomi yapılmamış hastalarda ise rekürrens %20 gibi yüksek bir oranda görüldüğü ve bu hasta grubunun plasenta previa, uterin rüptür ve histerektomi açısından daha riskli grupta olduğu görülmüştür [71, 72].

2.2.3.Patofizyoloji

İnsanda plasenta oluşumu, bağımsız trofoblastik hücrelerin yüzeyel myometriuma göçü sebebiyle fizyolojik olarak invaziv niteliktedir [73]. PAS'ta

plasenta gelişimi , normal plasentasyondan farklı olarak EVT hücrelerinin uterin duvara daha derin ve sayıca yüksek miktarda migrasyon yapmasıyla gerçekleşir [74, 75]. Myometrium üzerindeki anormal plasental invazyon, desidua bazalisin parsiyel ya da total yokluğundan ve fibrinoid tabakanın ya da Nitabuch tabakasının yetersiz gelişiminden kaynaklanmaktadır. Desidual tabakanın kısmi ya da komplet yokluğu durumunda fizyolojik ayrılma hattı oluşmamakta ve kotiledonların bazıları ya da tamamı sıkı bir şekilde myometriuma tutunmaktadır. Desidual hasar ya da desiduanın tam oluşmaması , trofoblastik hücrelerin invaziv potansiyelini arttırmaktadır [54]. Bu durum desiduanın plasental gelişim ve yapışmasında kritik bir rolünün olduğunu göstermektedir [76]. Bu patolojik plasental yerleşimde mikroskopik olarak plasental villuslar, desidual hücreler yerine düz kastan oluşan dokuya yapışmaktadır. Desidua tabakasının oluşumundaki yetersizlik sonucu gelişen bu anormal yapılanma, doğum sonrası plasentanın uterustan doğal şekilde ayrılamamasına sebep olmaktadır. İmplantasyon bölgesinin kapladığı yüzeyin alanı ve trofoblastik invazyon derinliği vakadan vakaya değişkenlik gösterse de tüm etkilenmiş plasentalar ciddi kanama potansiyelindedir [61]. Sezaryen başta olmak üzere, uterusu yapılan cerrahi girişimler sonucunda, insizyon hattı içerisinde ve çevresinde kollajen ve fibrin birikimi, miyofibriler düzensizlik, doku ödemi ve inflamasyon ile dokunun iyileşmesi sonucunda myometrium skarlaşmaktadır [77, 78] . Alt uterin segment, üst segmente göre daha fazla miyofibril ve elastik bağ doku içerdiğinden sezaryen skar defekti gelişimi açısından daha savunmasız hale gelmektedir [54] . Sezaryen skarı yüzeyel myometriumda küçük bir defekttten tüm uterin duvarı kaplayan

istmosele kadar geniş bir yelpazede gelişebilir [79]. Skar ne kadar büyük ve derinse, blastokistlerin buraya implante olma olasılığı o kadar fazla olmaktadır [80]. Büyük sezaryen skarlarında uterin duvarın normal anatomisi kaybolmakta, milimetrelik ve çoğunlukla skar dokusundan oluşan bir rezidüel myometrial kalınlık şeklinde kalmaktadır [56]. Bu nedenle sezaryen doğumlar hem plasenta previa hem de PAS gelişimi açısından ana predispozan faktör haline gelmiştir ve geçirilmiş sezaryen doğumların sayısı arttıkça PAS gelişimi riski de artmaktadır [81-83]. Sezaryen skarı ve PAS gelişimi arasındaki ilişkinin endometriyumun ve desidua basalisin hatalı onarımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Skar dokusu oluştuktan sonra gelişen yeni gebelikte, sitotroblastlar desidualize endometriyumu invaze eder, ancak süngerimsi tabakaya erişemediklerinden invazyonu durdurmak için normal sinyalle de karşılaşmamaktadırlar [54]. Bu sebeple trofoblast invazyonu durmamakta ve anormal bir derinliğe kadar sürmektedir. Plasenta akreata örneklerinde yapılan histopatolojik değerlendirmeler bu görüşü desteklemektedir. Breen ve arkadaşlarının 40 PAS vakasını histopatolojik olarak inceledikleri çalışmalarında myometriumda trofoblast invazyonu görülmüş ancak desidua tabakasının olduğu gösterilememiştir [84]. İç tabakada sinsityotroblastlar, dış tabaka sadece koryonik villuslar içinde yer alan sitotroblastların oluşturduğu trofoblast inklüzyonlarının, plasenta akreata örneklerinde normal plasentalara kıyasla daha fazla saptandığı bildirilmiştir [85]. Desidual NK hücreleri ise plasenta akreatalı hastaların incelemelerinde daha az miktarda gösterilmektedir [86]. Son yıllarda yapılan çalışmalarla birlikte sezaryen skar gebeliğinin PAS'a dönüşebileceğini

gösteren kanıtlar artmaktadır [87, 88]. Literatürdeki güncel görüş sezaryen skar gebeliklerinin ve PAS'ın aynı spektrumda bulunduklarını, her ikisinin de aynı histopatolojik yapıya sahip olması nedeniyle sezaryen skar gebeliğinin PAS için bir öncül durum olduğu şeklindedir [61, 87, 89]. Skar dokusu ile iyileşme sonrasında ortaya çıkan myometrial tabakalardaki hasar, EVT'lerin radyal veya arkuat arterlere ulaşmasına zemin hazırlamaktadır. Sezaryen skar gebeliklerin çoğunda yaklaşık 6. Haftada gestasyonel sac çevresinde doppler ultrason ile gösterilebilen artmış vaskülarite bu durumu açıklamaktadır [56]. İntakt bir uterin duvarda ise nihai plasenta 12 ila 16. gebelik haftalarında artan sayıda spiral arter ve venleri içerecek şekilde lateral düzlemde uzanmaktadır [23]. PAS'a dönüşen sezaryen skar gebeliklerinde, akreata alanı içinde ve çevresinde gebeliğin ilerlemesi ile birlikte uteroplental ve intervillöz dolaşımda ciddi bir artış gözlenmektedir [56]. Sürekli yüksek basınçlı arteriyel akım, karşılık gelen kotiledon mimarisini deforme etmekte ve ultrason ile yapılan görüntülemelerde direkt olarak sezaryen skarına implante olan nihai plasenta alanında plasental lakünlerin progresyonuna sebep olmaktadır [56, 90]. Sağlıklı bir gebelikte primer invaziv trofoblastik hücre tipi mononükleer hücrelerdir ve birleşerek daha düşük invazyon potansiyeline sahip olan multinükleer dev hücreleri oluşturmaktadır. Bu multinükleer dev hücreler EVT diferansiyasyonunda son basamak olarak bilinmektedir. PAS vakalarından alınan doku örneklerinde plasental myometrial alanda dev hücreler oransal olarak daha az görülmektedir. Bu da trofoblastlarda ya da diğer düzenleyici faktörlerde anormallik olduğunu düşündürmektedir [91]. EVT migrasyonunun düzenlenmesi, birinci trimester desidua ve subdesidual

myometriumdaki birçok faktörün lokal konsantrasyonlarının dengesine ve hücre dışı matriksin bileşimine bağlıdır [92]. EVT migrasyonunu uyaran bu faktörler, % 1 ila % 5 arasındaki düşük oksijen konsantrasyonları, sitokinler ve EGF, VEGF, interlökin-1 β , tümör nekroz faktörü-a gibi büyüme faktörleri ve hiperglikozile insan koryonik gonadotropin formunu da içeren birtakım hormonlardan oluşmaktadır [56]. Sezaryen skar dokusunda fibroblast bazlı onarım ve azalmış vasküler konsantrasyonundan kaynaklanan görece hipoksinin PAS patofizyolojisinde yer alabileceği ortaya sürülmektedir [93]. Spiral arteriollere ulaştıktan sonra trofoblastlar farklılaşarak sitotrofoblast invazyonunu uyarmakta bu uyarıyla beraber spiral arteriollerde remodeling ve artmış oksijen iletimi gerçekleşmektedir [94]. Sezaryen skar dokusunun normal desidual dokuya kıyasla hipoksik bir alan olması bu alanı blastokist invazyonu için daha cazip bir odak haline getirerek PAS riskinin artmasına yol açmaktadır. Birden çok sezaryen geçirmiş olan kadınlarda plasenta previa ve akreata insidansında artışın görülmesi de sezaryen sonrası oluşan nispeten hipoksik dokudaki artış ile dolaylı bir birliktelik göstermektedir bu da teoriyi desteklemektedir [54]. Ancak öne sürülen bu hipotezler PAS gelişen nullipar olan ve herhangi bir uterin cerrahi ya da girişim geçirmemiş kadınlarda yetersiz kalmaktadır [95]. Güncel çalışmalar akreata spektrumunun yalnızca anatomik olarak desidua tabakasının eksikliğinden veya hasarından kaynaklanmayabileceğini göstermektedir [75, 96]. Sitotrofoblastların desidual invazyonunu, anjiyogenez gibi faktörler kontrol edebilmektedir [97, 98]. Bunun yanı sıra PAS doku örneklerinin fazla invaziv özellikte olduğu gösterilmiştir [61]. PAS'ta bildirilen histolojik değişiklikler,

intervillöz lakünlerin gelişimi, immünohistokimyasal bulgular ve PAS ile ilişkili bazı maternal serum biyobelirteçlerinin seviyelerindeki değişiklikler, muhtemelen gebeliğin ikinci yarısında anormal şekilde genişlemiş derin arteriyel uterin dolaşımdaki yüksek hacimli yüksek hızlı kan akımına sekonder olarak gelişmektedir [56].

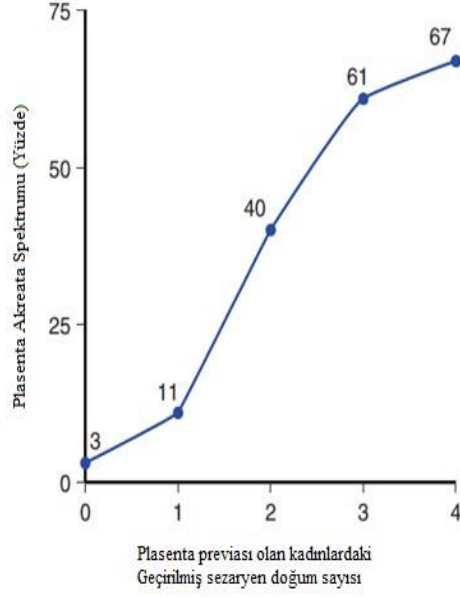
2.2.4.Risk Faktörleri

2.2.4.1. Plasenta Previa Risk Faktörleri

Plasenta previa ve sezaryen doğum öyküsü, plasenta akreata için en güçlü, en çok belirtilen risk faktörlerini oluşturur [99, 100]. 2006 yılında yapılan bir kohort çalışması, plasenta previa olduğu bilinen kadınlarda plasenta akreata riskini birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci veya daha fazla sezaryen doğum için sırasıyla %3, %11, %40, %61 ve %67 olarak bildirmiştir [83].

2.2.4.2. PAS Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda artan sezaryen sayısı ile beraber hem plasenta previa hem PAS riskinin doğrusal şekilde arttığı gösterilmiştir [82, 101-103]. Plasenta previa, PAS için oldukça baskın ve önde gelen risk faktörlerinden biridir. İki durum için bildirilen tahmini rölatif risk 50'nin üzerindedir [102, 104]. Doğum sırasında plasenta previa olan hastalarda PAS sıklığının 1:9 ila 1:16 arasında olduğu gösterilmiştir [101, 102, 105]. Yapılan bir çalışmada plasenta previası olan kadınların %10'una PAS eşlik ettiği gösterilmiştir [106].



Şekil 5. Plasenta Previyası Olan Kadınlarda PAS Sıklığı [83].

Plasenta, önceki sezaryen skarının üzerine yani anterior duvara implante olduğunda posterior yerleşimli plasentaya göre PAS riski daha fazla artmaktadır [101, 102]. Sistematik bir derlemede plasenta previa eşlik etmeyen hastalarda PAS görülme sıklığının 1 kez geçirilmiş sezaryeni olanlarda %0,2 iken 6 veya daha fazla geçirilmiş sezaryeni olanlarda %4,7'ye yükseldiği gösterilmiştir [83]. Geçirilmiş sezaryen operasyonunun özellikleri de PAS gelişme riskini değiştirebilmektedir. Önceki histerotominin devamlı sütürlerle kapatılması, doğum eylemi başlamadan yapılan elektif sezaryen öyküsü PAS riskini artırmaktadır [107, 108]. Önceki bir klasik histerotomi insizyonundan sonra PAS riski daha yüksek bulunmaktadır [109]. Fitzpatrick ve arkadaşları önceki sezaryen öyküsü olmasının yanı sıra; myomektomi, endometrial küretaj, histeroskopik

ameliyatlarda, gebeliğin sonlandırılması, doğum sonrası plasentanın manuel ayrılması da dahil olmak üzere bir dizi önceki cerrahi prosedürün de PAS ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [110]. Bu girişimlerden dolayı meydana gelen myometrial travmanın disfonksiyonel desidualizasyon ile ilişkili olabileceği tartışılmıştır [111]. Asherman sendromu gelişmesi durumunun PAS riskini arttığı bildirilmiştir [54]. Geçirilmiş endometrial ablasyon, uterin embolizasyon ve pelvik radyasyon da PAS için tanımlanmış risk faktörleri arasındadır [112, 113]. İleri anne yaşının da (>35) PAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İleri anne yaşının, artmış parite sayısı ve plasenta previa için de risk faktörü olmasından dolayı PAS riskini arttırdığını söyleyen çalışmalar bulunmakla birlikte [114], bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [58, 71, 104]. Uterus koruyucu yaklaşım ve plasenta previanın eşlik etmediği PAS vakalarının artmasıyla birlikte, bu hastaların sonraki gebeliklerine yönelik veriler artmıştır. Eshkoli ve arkadaşları, uterus koruyucu yaklaşım uygulanan 30 kadından, %13.3'ünün bir sonraki gebelikte PAS olduğunu bildirmiştir [71]. Daha geniş bir PAS tanımı kullanan Sentilhes ve arkadaşları ise, bu vakaların sonraki gebeliklerinde %28.6 tekrarlayan PAS vakaları olduğunu bildirmiştir [115]. Başka bir çalışmada ise tedavi edilmiş 7 skar gebeliği takiben sonraki gebelikte 2 adet PAS vakası görüldüğü bildirilmiştir [116]. Endometriyal hasarın yanı sıra, implantasyon sırasındaki endometriyal kalınlık da PAS ile ilişkili görülmektedir. Konsepsiyon öncesi endometrium ölçümleri yapılan ve IVF tedavisi alan kadınlarda, daha ince endometriumu sahip kadınların hem PAS hem plasenta previa açısından daha riskli olduğu bulunmuştur [117, 118]. IVF tedavisi alan hastalarda daha ince

endometrium ile ilişkili bulunan bir başka faktör ise sigara kullanımıdır. Ancak bu ilişki hakkında genel popülasyonda çalışma yapılmamıştır [119]. Sigara kullanımı ve PAS arasındaki ilişkiye dair literatürde bulunan 25 çalışmada çelişkili sonuçlar mevcuttur; yapılan iki çalışma, sigara ile PAS arasında pozitif bir ilişki gösterirken, bir çalışma herhangi bir ilişki göstermemiştir [58, 71, 101].

IVF ilk kez 2011 yılında PAS için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu ilişki o zamandan beri birçok çalışma ile tekrar tekrar gösterilmiştir [110, 120]. Bu ilişkinin, yalnızca IVF gebeliklerin spontan gebeliklerle değil, aynı zamanda ovulasyon indüksiyonu da dahil olmak üzere diğer infertilite tedavileri ile karşılaştırıldığında devam ettiği bildirilmiştir [120, 121]. Bu ilişkiye dair; endometrial reseptivitenin rolü, trofoektoderm üzerindeki doğrudan etkileri, ileri anne yaşı, önceki uterin cerrahi öyküsü, uterin faktör infertilitesi gibi prekonsepsiyonel dönem kadın öyküsü olmak üzere birçok olası açıklama öne sürülmüştür [100]. PAS ile ilişkisi gösterilmiş risk faktörleri arasında maternal serum AFP ve HCG düzeyleri de vardır. 14 ile 22. gebelik haftaları arasında taranan 9300 hastadan maternal serum AFP düzeyleri 2,5 MoM üzerinde olanlarda PAS riskinin 8 kat, HCG düzeyleri 2,5 MoM üzerinde olanlarda ise 4 kat arttığı görülmüştür [104]. Yapılan bazı çalışmalarda da PAS olanlarda maternal kanda cell-free DNA miktarının arttığı gösterilmiştir, ancak bütün çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir [122, 123]. 2000'li yıllar öncesi dönemde PAS sadece plasenta previa ile birlikte tanımlanırken sonraki yıllarda plasenta previanın eşlik etmediği ve vajinal doğumların gerçekleşebildiği PAS vakaları da çalışmalara dahil edilmeye başlanmıştır. Farklı klinik

prezentasyonlarla beraber yeni PAS vakalarının endometriyal ablasyon, histeroskopik rezeksiyonlar ve IVF dahil olmak üzere endometriyum ve implantasyonu etkileyen prosedürlerdeki artışla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Carusi, bu son yıllardaki trendlere paralel olarak, artan anne yaşı, yardımcı üreme teknolojisi ve dondurularak saklanan ve donör oositlerin kullanım sıklığındaki artışlarla birlikte, gelecekte hem plasenta previa ile hem de plasenta previa olmadan PAS'ın artabileceğini öngörmektedir [102].

2.2.5. Plasenta Previa ve PAS Tanısı

2.2.5.1. Plasenta Previa Tanısı

Plasenta previa tanısı için uygulanan görüntüleme yöntemlerinde; trans abdominal sonografi ile değerlendirme, yüksek yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarla ilişkilidir [124]. Her ne kadar trans labial değerlendirme bir seçenek olsa da, transvajinal yaklaşımın kullanılması plasental anatomisinin serviksle ilişkisinin daha iyi tanımlanmasını sağlamaktadır [125]. Bu yaklaşım aktif kanaması olan hastalarda bile güvenle kullanılabilir. Güvenli olmasının yanı sıra, transvajinal sonografi plasenta previa tanısı için %88 duyarlılık ve %99 özgüllük ile daha doğru sonuç vermektedir [126-129].

Plasenta previa, plasentanın servikal osa yakın olduğu alçak yerleşimli plasentanın aksine, plasentanın doğrudan serviks üzerinde yer aldığı durum olarak tanımlanmaktadır. Plasenta previa 1000 gebelikten 4 ila 5'inde görülmektedir [130, 131]. Previa için ileri anne yaşı, çoğul gebelik, önceki sezaryen doğumu, önceki plasenta previa, kronik hipertansiyon, diyabet, hamilelikte sigara ve kokain

kullanımı, çoğul gebelik ve yardımcı üreme teknolojisi kullanımı gibi çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır [130, 132, 133]. Sezaryen doğum ve yardımcı üreme teknikleri oranlarının artmasıyla birlikte previa görülme sıklığı artmaya devam etmektedir [131, 133]. Ultrasonun kullanıma girmesi ile plasentanın servikal osu kapladığı plasenta previa; plasental kenarın servikal osun 2 cm uzakta olduğu alçak yerleşimli plasenta; ve plasental kenarın servikal osun >2 cm uzakta olduğu normal plasental konum şeklidir [126, 134, 135]. Plasenta previa veya alçak yerleşimli plasenta bulunan tüm kadınlarda, özellikle daha önce sezaryenle doğum yapmış olanlarda, plasenta akreata spektrum bozuklukları riski yükselmektedir [136, 137]. Plasentaların büyük bir kısmı ilk trimesterde previadır veya aşağı yerleşimlidir. Mustafa ve ark. 11 ila 14. haftalarda plasenta previa görülme sıklığını %42 olarak göstermişlerdir [129]. Dashe ve ark. 15 ila 19. gebelik haftalarında plasenta previa tanısı konduğunda vakaların yaklaşık %90'ında termde düzeldiğini göstermiştir; bu sonuca diğer çalışmalar tarafından da ulaşılmıştır [138, 139]. İkinci trimesterde aşağı yerleşimli plasenta tanısı konduğunda plasentanın normale dönme olasılığı >%98'dir [124, 138, 140]. Bununla birlikte, 18 ila 23. gebelik haftalarında >20 ila 25 mm'lik bir örtüşme fark edildiğinde, vakaların $\geq$ %40'ında plasenta previa devam ettiği izlenmiştir [124, 141, 142].

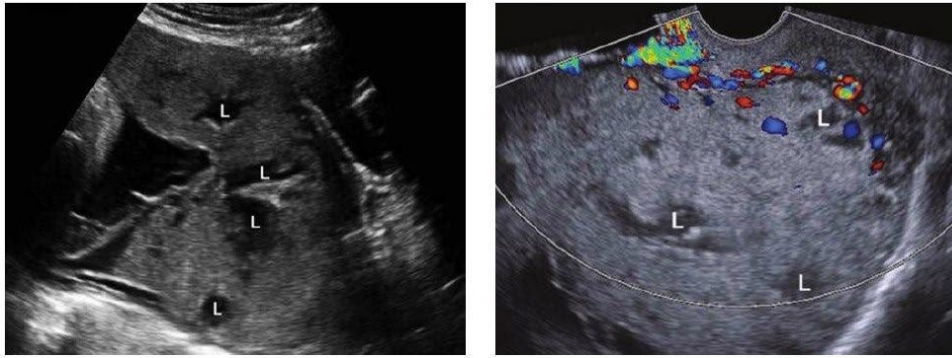
Alçak yerleşimli plasenta veya plasenta previa olan kadınlarda, plasental konumu yeniden değerlendirmek için $\geq$ 32 hafta boyunca tekrar ultrason yapılmalıdır; plasenta kenarı >20 mm ise (normal plasenta konumu) veya >20 mm örtüşme varsa (kesin plasenta previa), ileri değerlendirmeye gerek yoktur [124,

138, 140, 142, 143]. Placenta kenarının os'tan <20 mm olduğu veya örtüşmenin <20 mm olduğu durumlarda, doğum planlaması için 36. haftada tekrar değerlendirme yapılmalıdır [124, 138, 140, 142, 143]. Klinik durumun gerektirmesi halinde (örn. önemli antepartum kanaması olan veya spontan veya iyatrogenik erken doğum riskinin yüksek olduğu vakalarda) değerlendirmenin <32 ila 36 hafta arasında yapılması gerekmektedir [143].

2.2.5.2.PAS Tanısı

PAS vakaları gebelikleri sürecinde çoğunlukla semptom göstermemektedirler. Ancak PAS vakalarının antenatal dönemde tanı alması ve doğumun elektif olarak 3-4.basamak merkezlerde gerçekleşmesi maternal ve fetal sonuçlar açısından oldukça önem taşımaktadır [69, 95, 144]. Semptomatik olanlarda ise vajinal kanama, kramp tarzı ağrılar veya hematüri görülebilmektedir. Vajinal kanama ve kramp tarzı ağrılar placenta previa hastalarında da görülmektedir ve bu klinik geçirilmiş sezaryen ile birlikte PAS için en güçlü risk faktörüdür olmaktadır. Birinci ve ikinci trimesterdeki gebelerde genellikle PAS ile birlikte olan placenta previaya bağlı vajinal kanama görülebilmektedir. Placenta previanın eşlik etmediği PAS vakalarında, doğumun üçüncü evresinde plasentanın ayrılmaması durumu ile karşılaşılana kadar tanı almayabilmektedir [61]. Hematüri, tüm placenta percreata vakalarının %25'inde bulunmakta ve mesane invazyonu ile ilişki olan, ancak tüm PAS vakaları içinde nadir karşılaşılan bir durum olarak görülmektedir [145]. PAS vakalarında antepartum dönemde ideal olarak USG anormal plasental gelişimin tespiti ve gösterilmesinde kullanılmaktadır [61, 146]. Nadir görülse de sonlandırılmadığı takdirde PAS için

yüksek risk taşıyan skar gebeliği de birinci trimesterde ultrasonografi ile tanı konabilen bir durumdur [87, 88]. Birinci trimesterde USG ile görülebilecek diğer PAS özellikleri arasında alt uterin segment yerleşimli gestasyonel kese ve plasental yatakta multiple irregüler vasküler alanların görülmesi sayılabilmektedir [147, 148]. Yapılan bir çalışmada birinci trimesterde ölçülen en dar myometrial kalınlığın, PAS sebebiyle yapılacak peripartum histerektomiye öngörmede kullanılabileceği gösterilmektedir [149]. İkinci ve üçüncü trimesterde ise PAS vakalarının en önemli ultrasonografik bulgularından biri olan ve çoğu büyük çalışma serilerinde vakaların %80'inden fazlasında bulunan plasenta previanın varlığıdır [147]. PAS vakalarında yapılan ultrasonografik incelemede karşılaşılabilecek diğer bulgular arasında plasenta ve uterus arasındaki normal hipoekoik retroplasental bölgenin kaybı, plasental vasküler lakünler ve posterior mesane duvarında protrüde olmuş plasenta görüntüsü mevcuttur. Bu bulguların %77 duyarlılık, %96 özgüllük, %98 pozitif prediktif değer ile PAS vakalarını tanımlayabileceği gösterilmiştir [61, 150, 151]. Bu lakünlerle birlikte ultrason ile değerlendirmede plasenta irregüler ve heterojen bir görünüme sahiptir[152].



Şekil 6. Plasenta Akreata Spektrumunda Ultrasonografik Görünüm. Solda, trans abdominal sonogram; sağda, transvajinal sonogram. L, lakünler [61].

Bazı araştırmacılar ise ultrason ile değerlendirmenin gücü ile ilgili çarpıcılığı daha az sonuçlar rapor etmiştir. Bowman ve arkadaşları, USG'nin duyarlılığını %54, özgüllüğünü %88, pozitif prediktif değerinin %82, negatif prediktif değerini ise %65 olarak bildirmişlerdir [113]. Yapılan çalışmalar plasentanın yerleşim lokalizasyonunun USG değerlendirmesinin gücünü etkilediğini göstermektedir. USG ile değerlendirerek anterior plasentalarda PAS saptanma oranı %90 iken posterior plasentalarda %5 olarak bulunmuştur [153]. Üç boyutlu USG ve doppler USG kullanılarak yapılan değerlendirmelerde ise PAS vakalarının saptanma oranlarının arttığı bildirilmiştir [154, 155]. Chou ve arkadaşları, doppler USG ile lakünlerde türbülant akımın tespit edilebileceğini düşünmektedirler [156]. Uterus serozası ve mesane posterior arayüzü ile retroplasental damarlar arasındaki mesafenin 1 milimetrenin altında olması ve büyük intraplasental lakünler görülmesi PAS açısından riskli bulgular arasındadır [157, 158]. Benzer şekilde Cali ve arkadaşları, uterus serozası ve mesane duvarı ara yüzünün hipervaskülaritesinin saptanmasının PAS açısından yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir [159]. Yapılan çalışmalarda tüm ultrasonografik bulgular arasında en tutarlı bulgular türbülant akımın saptanması ve plasental lakünlerin varlığının PAS ile ilişkili olmasıdır [113]. PAS vakalarında anatomiye daha net olarak belirlemek ve üreter gibi olası komşu organ invazyonlarını saptamak açısından manyetik rezonans görüntüleme (MRG) modaliteleri de kullanılabilmektedir [61]. USG değerlendirmeleri net olmayan veya posterior plasenta previa vakalarında MRG tanısal açıdan kullanılabilmektedir [54]. PAS vakalarını tanımlamada MRG ve USG

görüntüleme yöntemlerini karşılaştıran bir gözden geçirmede her iki modalite arasında özgüllük ve duyarlılık açısından bir fark bulunmamıştır [160]. Güncel bulgular altında PAS ayırıcı tanısında MRG kullanımını rutin olarak önerilmemektedir [54].

2.2.6.Plasenta Previa ve Akreata Spektrumu Vakalarının Klinik

Yönetimi

Plasenta previa veya aşağı yerleşimli plasentası olan kadınlar, potansiyel olarak yanlış tanı almak ve hastaneye gereksiz yatış, fiziksel aktivitelerin kısıtlanması, erken doğum veya sezaryen doğumu içeren anne, fetus ve doğum sonrası olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk altındadır. Tanı ve yönetim protokollerinin optimizasyonunun anne, fetus ve doğum sonrası sonuçları üzerinde daha olumlu sonuçlara ulaşma potansiyeli vardır. [161]. Aynı zamanda servikal os'a yakın marjinal/velamentöz kordon insersiyonu veya suksentriat plasental lobun varlığı vasa previa riskini arttırmaktadır. Antepartum kanama öyküsü olması (ilk atak <29 hafta veya tekrarlayan ataklar ≥ 3), servikal osu kaplayan veya yakın kalın plasental kenar, kısa servikal uzunluk buna eşlik eden daha önce geçirilmiş sezaryen öyküsü acil veya erken sezaryen doğum riskinin artmasıyla ilişkili risk faktörleridir (**şekil 7**). Bu tür risk faktörlerinin yokluğunda plasenta previalı kadınların ayaktan tedavisi güvenlidir [161].

Plasenta previalı kadınlarda yatak istirahati veya fiziksel aktivitenin azaltılması yararlı değildir ve potansiyel olarak zararlı olabilmektedir. Ancak cinsel ilişkiden, vajina veya rektuma yabancı cisim sokulmasından kaçınılması

önerilmektedir [161]. Plasental konumun preoperatif yatak başı ultrason değerlendirmesi, cerrahi tekniğin planlanması açısından yararlı olabilmekte, plasentanın intraoperatif transeksiyonu riskini azaltmakta ve bu yaklaşım aktif kanaması olan hastalarda bile güvenle kullanılabilir [162]. Güvenli olmasının yanı sıra, transvajinal sonografi plasenta previa tanısı için %88 duyarlılık ve %99 özgüllük ile daha doğru sonuç vermektedir [126-129].

Plasenta previalı kadınlarda risk faktörlerinin varlığında 36⁰ ila 36⁶ gebelik haftasında, risk faktörlerinin bulunmadığı durumlarda 37⁰ ila 37⁶ gebelik haftasında sezaryen doğum önerilmektedir. Plasentanın aşağı yerleşimli olduğu ve plasenta kenarının servikal os'tan ≤ 10 mm olduğu kadınlarda, risk faktörlerinin varlığında 37⁰ ila 37⁶ gebelik haftasında, risk faktörlerinin bulunmadığı durumlarda 38⁰ ila 38⁶ gebelik haftasında sezaryen doğum önerilmektedir. [163, 164].

Doğum öncesi kanama öyküsü
<29 hafta kanama
Tekrarlayan kanama epizodları (≥ 3)
Kalın plasental kenar (>1 cm)
Marjinal sinüs varlığı
Kısa servikal uzunluk
Plasenta previa ile serviks arası <3 cm olması
<2 cm, plasentanın alçakta olması
Önceki sezaryen doğumu
İnvazif plasentasyon kanıtı

Şekil 7. Plasenta previa veya alçak yerleşimli plasenta varlığında risk faktörleri [161].

İdeal bir yönetimin uygulanması PAS vakasının antenatal dönemde tanınması ile mümkündür [61]. PAS vakalarında doğumun yapıldığı merkez ve doğum zamanlaması morbidite ve mortalite açısından kritik bir öneme sahiptir. Doğum yapılacak merkezin cerrahi ekibi, anestezi ekibi, yoğun bakım imkanları, kan bankası kapasitesi yeterli olmalı ve obstetrik cerrah ya da jinekolojik onkolog, üroloji cerrahı ve girişimsel radyolojik konsültanlar bulunması gerekmektedir [61, 144]. Multidisipliner ve tecrübeli bir ekip maternal morbidite ve mortalite oranı azalmaktadır [144, 165]. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği ve Maternal Fetal Tıp Derneği, PAS vakaları için tecrübeli üçüncü basamak bir merkezde planlı bir doğum önermektedir [61, 95]. Hastaları bu merkezlere yönlendirirken dikkat edilecek bulgular arasında; USG ile değerlendirmede PAS şüphesi, anormal USG görünümü olan plasenta previa, üç veya daha fazla geçirilmiş sezaryen doğumu olan plasenta previa, klasik insizyon uygulanmış sezaryen doğum ve anterior yerleşimli plasenta, geçirilmiş endometrial ablasyon veya pelvik radyoterapi öyküsü, PAS olasılığının dışlanamaması sayılmaktadır [54]. Tüm bunlara dikkat edilmesine rağmen vakaların üçte birinde optimum şekilde planlanamamış doğum gerçekleşebilmektedir [166]. Doğumun zamanlaması anne ve bebek açısından yarar ve riskler göz önüne alınarak belirlenmesi gerekmektedir. Doğum eylemi spontan başlamadan yapılan elektif şartlardaki sezaryen doğum ve peripartum histerektominin maternal sonuçları iyileştirdiği bilinmekle birlikte doğum zamanlaması için literatürde bir fikir birliğine varılamamıştır [54, 95]. Pratik açıdan pek çok büyük merkezin sonuçlarına bakılırsa; 34 haftalık yenidoğan komplikasyonlarının yönetiminde, 36 hafta

sonrasındaki maternal kanama yönetimine göre daha başarılı olunduğu görülmüştür [54, 95, 167]. Bu bilgiler ışığında, preeklampsi, prematüre membran rüptürü gibi ek faktörlerin eşlik etmediği stabil PAS vakalarında 34/0 ila 35/6 gebelik haftaları arasında planlı sezaryen doğum ve histerektomi önerilmektedir [95]. PAS vakalarına yönelik en genel kabul gören yaklaşım, plasentanın çıkarılmasına yönelik girişimlerin ciddi masif kanama riski taşıdığından, fetüsün doğumundan sonra plasentanın yerinde bırakıldığı sezaryen ve peripartum total histerektomidir [95, 168]. Bu vakalarda damar içi volüm kaybının, idrar çıkışının, devam eden kan kaybının ve genel hemodinaminin yakından izlenmesi çok önemlidir [95]. PAS tedavisinin başlıca komplikasyonları, fertilité kaybı, masif kanama ve diğer pelvik organların yaralanmasıdır. Bu komplikasyonları azaltmak için, bazıları bu hastalarda konservatif veya ekspektan yaklaşımı savunmuştur ancak kılavuzlar bu verilerin henüz yetersiz olduğunu ve seçilmiş hastalarda uygulanabileceğini belirtmektedir [95].

2.3.İNFERTİLİTE

İnfertilite, WHO (Dünya Sağlık Örgütü)' ya göre 12 ay boyunca korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamama durumudur ve üreme sisteminin bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır [169]. Bununla birlikte ASRM (American Society of Reproductive Medicine) infertil hastaları kadın yaşına göre 2 grupta değerlendirmiş, 35 yaş altı kadınlarda 12 ay, 35 yaş üzeri kadınlarda 6 ay düzenli ve korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalınamaması durumunu infertilite olarak tanımlanmıştır [170]. Üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15'i

infertilite problemi ile karşılaşmaktadır. Bu çiftlerin de yaklaşık %55'i yardımcı üreme tekniklerine başvurmaktadır [171]. Ayrıca infertilite primer ve sekonder olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirilir. Primer infertilite- daha önce hiç gebeliğin olmamasıyken, sekonder infertilite- daha önce gebelik elde etmiş çiftlerde yeni gelişen infertilite durumunu tanımlamaktadır [172]. İnfertilite nedenleri içerisinde büyük oranda (%75) ovulatuvar ve tubal disfonksiyonlar ve erkek infertilitesi oluştururken %15'lik bir oranda servikal ve immünolojik faktörler, endometriozis, %10'luk oranda ise açıklanamayan infertilite ve subfertilite oluşturmaktadır [173].

2.4.YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)

Doğal yolla gebe kalamayan hastalara uygulanan tedavi yöntemleridir. Tedaviye başlamadan önce, semen analizi, ovulasyonun değerlendirilmesi ve tubal açıklığın gösterilmesi gibi temel parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir [174] İnfertilite tedavileri farmakolojik tedaviler (klomifen sitrat, letrozol, HCG ve gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu), İÜİ (intrauterin inseminasyon) ve İVF yöntemleridir [169]. Avrupa ve Amerika'daki gebeliklerin yaklaşık %1-4.5'u YÜT ile oluşmaktadır [175].

2.5. IVF

IVF, YÜT en yaygın olarak kullanılan yöntemidir. "In vitro" terimi, oositlerin canlı organizma dışında bir laboratuvar ortamında seçilen sperm ile döllendiği ve ardından embriyoların uterin kaviteye transfer edildiği yöntemdir [176]. Klasik İVF siklusu; gonadotropinler ile stimülasyon sonucu gelişen

foliküllerin aspire edilerek oositlerin toplanması, spermatozoit ile oositin fertilizasyonu (İVF) veya spermatozoitin oosite enjekte edilmesi (İCSİ) ile oluşan embriyonun ultrason eşliğinde transservikal yoldan uterin kaviteye transfer edilmesiyle oluşmaktadır [169].

2.5.1. Kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH)

Oositlerin toplanmasındaki ilk basamak olup, gonadotropinlerle foliküllerin gelişimini stimüle etmek, ovulasyonun tetiklenmesi ve oositlerin toplanmasından oluşur. GnRH agonist, GnRH antagonist, doğal siklus takibi gibi çeşitli protokoller kullanılabilir [177].

2.5.2. GnRH agonist protokoller:

GnRH agonistlerinin (lepurolid asetat, buserelin, goserelin) KOH döngülerine eklenmesinin esas nedeni prematür lüteinizasyonu engellemektir. GnRH agonistleri kullanılarak endojen gonadotropin salgısı baskılanır ve eksojen gonadotropinlerle folikülün senkronize bir şekilde büyümesi sağlanır. Bu ilaçların ilk uygulamasını takiben ‘flare-up’ etki oluşarak FSH ve LH salınımı ve östrojen reseptörlerinde artış sağlanır. GnRH agonistleri ile kısa protokol, uzun protokol, östradiol priming protokol ve mikrod doz flare protokol gibi farklı tedavi planlanmaları yapılabilmektedir [177].

2.5.3. GnRH antagonist protokoller:

Ganirelix, Cetrorelix gibi GnRH antagonist ilaçlar GnRH reseptörlerine doz bağımlı ve kompetitif olarak bağlanır. Agonist tedavilerden farklı olarak

foliküler gelişimin geç dönemlerinde kullanılabilir, gonadotropin kullanım süresi uzun protokole göre daha azdır ve en önemlisi prematür lüteinizasyonu engellemektedir [178].

2.5.4. Natürel siklus

Natürel siklusta hastanın kendi menstrüel siklusunun takibi ve bu siklusta elde edilen tek oositin toplanmasıdır [179]. Hormonal destek sağlanmaz, TVUSG ve hormon değerlerinin takibi ile ovulasyon günü izlenir, siklus ortasında LH piki olmadan oositler toplanır. Modifiye doğal siklusta ise, LH pikinin tahmin edilme zorluğuna karşı oosit matürasyonu için eksojen hCG desteği uygulanır [180, 181].

2.5.5. Ovulasyonun tetiklenmesi ve oosit toplama

Ovulasyonun tetiklenmesindeki ana amaç metafaz 2 aşamasına geçişi sağlamaktır. Çeşitli ajanları önerilmiş olsa da modern IVF'de kullanılan en yaygın ajanlar hCG ve GnRH agonistleridir [182]. Ovulasyonun tetiklenmesinden yaklaşık 34-36 saat sonra OPU işlemi uygulanır. İşlem trans vajinal ultrason eşliğinde ve intravenöz sedasyonla yapılır. 16-17 g iğne ile yaklaşık 100 mmHg basınçla trans vajinal ultrason rehberliğinde 10 mm. den büyük foliküller aspire edilir. Aspirasyon sonrası yıkama yapılması önerilir, bu oosit verimliliğini artırır.[182]

2.5.6. Embriyo kültürü:

Embriyolar elde edildikten sonra 2-5 gün uygun ortamda takip edilir. Erken bölünme aşaması (klivaj) 3.gün embriyo ve blastokist- 5. gün embriyolar transfer edilebilir veya uygun teknikle dondurulur. [183]

2.5.7. Embriyo kriyoprezervasyonu:

Dondurulma işlemi yavaş dondurma ve vitrifikasyon olarak 2 teknikle yapılmaktadır. Vitrifikasyon yönteminin uygulanmasının hızlı, ucuz ve kolay olması aynı zamanda, her iki yöntemi karşılaştıran çalışmalarda vitrifikasyon daha fazla embriyo varlığı, yüksek gebelik ve canlı doğum oranlarına sahip olması günümüzde daha sıklıkla tercih edilmesine olanak sağlamıştır [184, 185]

2.5.8. Dondurulmuş çözünürmüş embriyo transferi:

İVF/İCSİ yöntemleri ile elde edilen embriyoların dondurularak saklanması ve sonradan kullanılması kriyoprezervasyon ve vitrifikasyondaki gelişmelerle birlikte artış göstermektedir[186]. Tüm embriyoların dondurulması ; OHSS riskinde azalma, preimplantasyon genetik tarama imkanı, tekrarlayan KOH-İVF sikluslarına ihtiyacı azaltması, düşük over rezervi olan hastalarda oosit ve embriyo havuzu oluşturmak gibi çeşitli nedenlerden dolayı klinisyenler tarafından daha fazla tercih edilmektedir [187] Yapılan çalışmalarda, DET'in klinik ve obstetrik sonuçları taze transferle karşılaştırıldığında başarılı bulunmuştur [188]. Endometriyal hazırlık DET sikluslarında önemli bir aşamadır ve spontan ovulasyonlu gerçek doğal siklus, ovulasyonu tetiklemek için HCG ile modifiye

edilmiş doğal siklus, gonadotropinle ve gonadotropinsiz hormon replasman tedavisi siklusları mevcuttur. DET için optimal endometriyal hazırlık protokolü üzerinde ise fikir birliği yoktur [189].

2.5.9. Gerçek doğal siklus:

Özellikle ovulatuar kadınlarda ve infertilite nedeni daha çok erkek faktörün olduğu hasta grubunda eksojen hormon replasmanı yapılmadan hastanın kendi menstrüel siklusunun takibi ile yapılır [190]. Endometriumun implantasyon için hazırlanması takip edilen siklustaki dominant folikülden salınan seks steroidleri ile sağlanır [191]. Dominant folikülden salınan östradiol seviyesi minimum 50 saat 200-220 pg/ml geçmesi ile LH pikini tetikler. LH piki ardından ovulasyon ve ilk mayotik bölünme olur, progesteron salınımı başlar [191]. Embriyo transferi gününe TVUSG ile dominant folikülün takibi ve laboratuvar tetkik olarak kan veya idrar LH seviyelerine göre karar verilir.

2.5.10. Modifiye Doğal Siklus:

Doğal sikluslarda ovulasyonun takibi hastalar açısından zorlayıcı olabilmektedir. Bunun dışında ovulasyonun beklenen zamanından sapmalar embriyonun çözme ve transferi zamanlamasında sorunlar oluşturabilir. Bu nedenle ovulasyonu tetiklemek için dominant folikül çapı 17-18 mm ulaştığında hCG uygulanır. HCG LH benzeri etki göstererek 36-38 saat içerisinde ovulasyonu sağlamaktadır [191]. Tedaviye luteal faz desteği için progesteron da eklenir. Natural ve modifiye natürel sikluslarda embriyo transferi ovulasyondan itibaren 3-6gün içerisinde yapılmaktadır [192].

2.5.11. Hormon Replasmanı Verilen Artifisial Yöntemler:

HRT siklusların avantajı hastanın menstrüel siklusundan bağımsız, spontan ovulasyon takibi yapılmaksızın hem ovulatuar hem anovulatuar hastalarda uygulanabilmesidir. Böylelikle embriyo çözme ve transfer zamanının kontrollü planlanır [193] [194]. Hormon replasman tedavisi sikluslarında sıklıkla eksojen östrojen ve progesteron tedavisi uygulanır. HRT siklusları daha az izlem (TVUSG ve hormon düzeyi monitörizasyonu) ve zamanlama açısından avantajlı fakat maliyet ve potansiyel zararlar açısından dezavantajlıdır [195]. Çeşitli yollardan kullanılan östrojenin eklenmesiyle oluşturulan bu sikluslar hastanın menstrüel siklusundan bağımsız olarak uygulanır [196]. HRT bir diğer dezavantajı ise eksojen hormonun tam bir hipofizer supresyonu sağlayamaması bunun da sonucunda dominant folikül gelişimini engelleyememesidir. Spontan ovulasyonu engellemek için HRT tedavisine GnRH agonistleri eklenebilir [197]. Yapılan bazı çalışmalarda HRT ve doğal sikluslar karşılaştırılmış ve gebelik sonuçları arasında anlamlı farklılık bulunmamasına karşı doğal siklusların daha yüksek canlı gebelik oranları olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur [198].

2.5.12. Östrojen:

Östrojen tedavisi oral veya trans dermal yama şeklinde verilebilir. Trans dermal uygulamada oral uygulama ile kıyaslandığında hepatik ilk geçiş etkisi olmadığı için daha hızlı serum seviyelerine ulaşılabilir [199]. Trans dermal ve oral östradiolün karşılaştırıldığı 2 randomize kontrollü çalışmada uygulama şekillerinin endometriyal kalınlık ve klinik sonuçlar arasında fark oluşturmadığını

göstermiştir [200, 201] . Östrojeni (Mikronize östrojen) 6 mg sabit doz veya 1-2 mg başlayarak 6 mg'a kadar 10 ile 15 gün süre zarfından kademeli arttıran tedavi rejimleri mevcuttur. Yapılan retrospektif çalışmalarda her iki tedavi rejimi arasında canlı doğum oranlarında fark gösterilmemiştir [202, 203]. Östrojen ile hazırlanan endometrium 7-9 mm ulaştığında tedaviye progesteron eklenir. Böylelikle doğal döngünün hormonal dengesi sağlanmış olur [204] [205].

2.5.13. Progesteron

Korpus luteum yokluğu nedeniyle bu döngülerde yoğun luteal destek çok önemlidir [206]. Korpus luteumun yokluğu, anjiyogenez molekülü salgılanmasını azalmasına ve buna bağlı olumsuz perinatal sonuçlara yol açabilir [207]. Progesteron dozunun, HRT DET döngülerinin midluteal fazda ayarlanması gerekebilir; bazı çalışmalar, doğal mikronize vajinal P uygulanan HRT-DET sikluslarında sonuçları optimize etmek için minimum serum progesteron seviyesi eşiği olarak (>9-10 ng/mL) önermektedir. Bununla birlikte, en uygun progesteron destek yöntemi belirsizliğini korumaktadır [208]. Progesteron eklenmesiyle endometriyum sekretuar hale gelir, stromal vaskülarite artar, böylece endometriyum yapısal ve fonksiyonel olarak implantasyona hazır hale gelir [209].

Progesteron- Kolesterol metabolitlerinden biri olan progesteron 21C bir steroid hormondur. Büyük oranda overlerden salgılanan progesteron adrenal bezlerden de salgılanır [210]. İlk kez 1935 yılında sentetik olarak elde edilmiştir. Progesteron preparatları doğal ve sentetik olmak üzere iki farklı formda bulunmaktadır. Oral(100-200 mg mikronize progesteron), vajinal (100-200 mg

mikronize progesteron ve vajinal jel 90 mg mikronize progesteron), rektal, intramusküler (25-50 mg doğal mikronize progesteron) ve subkutan (cilt altı) (25 mg doğal mikronize progesteron) şekillerde kullanılabilir.

Mikronize progesteron, doğal progesteron formudur ve uzun yıllardır oral veya vajinal yoldan luteal faz desteğinde kullanılmaktadır. Vajinal yoldan kullanım yüksek biyoyararlanım, karaciğerde metabolizmaya uğramadan hızlı bir şekilde emilimi sağlanması ve sistemik yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Vajinal uygulamada 2 progesteron formu kullanılmaktadır: mikronize 100-200 mg kapsüller ve uzun salınımlı jel formu (90 mg) şeklinde uygulanır. Mikronize kapsül progesteronun vajinal uygulamasıyla birlikte yan etkiler olarak akıntı, ısı artışı ve irritasyon gibi durumlar ortaya çıkabilir [211].

İntramusküler veya subkutan progesteron uygulamaları uzun etki süresi ve yüksek kan konsantrasyonları sağladığından DET’de birçok klinisyen tarafından tercih edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda klinik gebelik oranları açısından vajinal ve intramusküler uygulama arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır [212]. Subkutan uygulama şekli progesteron preparatlarının yeni geliştirilmiş formu olup, intramusküler progesteron ile biyolojik olarak eşdeğer olduğu düşünülmektedir [213].

HRT’ye gebelik oluşması halinde plasental otonomi kazanılana kadar devam ettirilmesi önerilir [214].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma ‘Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu’ tarafından 27.10.2023 tarihinde 848 nolu onay kararı ile kabul almıştır. Etik kurul onayı belgesi ekte sunulmuştur.

Çalışmamız PAS için sevk merkezlerinden biri üçüncü basamak bir hastane olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları Kliniğinde 2008 yılı Ocak ile 2023 yılı Ekim tarihleri arasında retrospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Kliniğe başvuran 20 hafta üzeri; spontan gebelik elde eden grup (SGG) (n:30.128), donmuş embriyo transferi (DET) ve taze embriyo transferi (TET) şeklinde infertilite yöntemleri ile gebe kalan (n:1777) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, obstetrik (gravida, parite, gebelik kayıpları, doğum şekli ve jinekolojik öyküleri (geçirilmiş uterin cerrahiler, küretaj, histeroskopik müdahaleler) , infertilite tanısı olan hastaların tanı ve IVF tedavi protokolleri (TET,DET), elde edilen gebelik sonuçları veri tabanından alınarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar gebe kalma şekline göre SGG, DET ve TET olarak gruplandırılmış ve plasenta invazyon anomalisi görülme durumları risk faktörleri göz önüne alınarak uygun gruplara ayrılarak gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır.

4. HASTALARIN DAHİL EDİLME DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya kliniğimize başvuran 18-48 yaş arası, 20 hafta üzerinde doğum yapan hastalar dahil edilmiştir. Veri tabanında yeterli hasta bilgisine erişemediğimiz, 20 hafta altında abortus ile gebeliği sonlanmış veya takipten çıkmış, doğumu başka merkezde gerçekleşen hastalar dahil edilmemiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 30.128'ini SGG, 1777'sini IVF yöntemleri ile sağlanan gebelikler oluşturmaktaydı. IVF grubunda, TET ile gebe kalan hasta sayısı 1155 iken, DET ile gebe kalan hasta sayısı 622 olarak saptanmıştır.

5.1. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması:

Hastaların gravida, parite, geçirilmiş küretaj sayısı, geçirilmiş sezaryen sayısı ve ikiz gebelik saptanma sıklığı arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

SGG hastaların yaş ortalaması $32,4 \pm 4,8$ iken TET ile gebe kalanların $31,6 \pm 4,8$ ve DET gebelerinin yaş ortalaması $33,0 \pm 5,1$ olarak saptandı. DET gebeliklerinin yaş ortalaması TET ve SGG gruptan anlamlı ölçüde yüksek iken, (Sırasıyla $p < 0,001$ ve $0,008$), SGG grubun yaş ortalaması TET gebelerden anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p < 0,001$). Geçirilmiş küretaj sayılarına göre yapılan karşılaştırmada, DET gebelerin spontan gebelere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülürken ($p < 0,001$), TET ile gebe kalanların spontan gebelere göre anlamlı ölçüde düşük saptandı ($p < 0,001$). Geçirilmiş sezaryen öykülerine göre yapılan karşılaştırmada, spontan gebeliklerin sezaryen sayısı DET ve FET gebeliklere göre anlamlı ölçüde yüksek iken (sırasıyla $p < 0,001$, $< 0,001$), TET ile gebe kalanların sezaryen sayısının DET ile gebe kalanlara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ($p < 0,001$).

5.2. Doğum verilerinin gruplar arasında karşılaştırılması:

Spontan gebeliklere göre Fresh embriyo ile gebe kalanlarda 1,44 kat ve THAW gebeliklerde ise 1,36 kat daha fazla ikiz gebelik saptandı (Sırasıyla $p<0,001$, $<0,001$). Hastaların ve ikiz gebelik saptanma sıklığı arasındaki ilişki Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gebe kalma şekillerine göre yaş ve obstetrik öykülerinin karşılaştırılması

Değişken	SGG	IVF		p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p-Değeri ^c
		TET	DET			
Yaş (yıl) (ortalama±SD)	32,4±4,8	31,6±4,8	33,0±5,1	<0,001	0,008	<0,001
Gravida (n) (ortalama±SD)	2,5±0,9	1,1±0,5	1,4±0,1	<0,001	<0,001	<0,001
Parite ortanca, min-maks)	1 (0-4)	0 (0-3)	0 (0-4)	<0,001	<0,001	<0,001
Geçirilmiş Küretaj sayısı (ortanca, min-maks)	0 (0-6)	0 (0-6)	0 (0-6)	0,071	<0,001	<0,001
Geçirilmiş sezaryen sayısı (ortanca, min-maks)	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-2)	<0,001	<0,001	<0,001
İkiz gebelik (n),(%)	420 (1,4)	236 (20,46)	102 (16,4)	<0,001 (0,69) ^d	<0,001 (0,73) ^d	<0,001 (1,18) ^d

^a:SGG VS TET, ^b: SGG VS DET, ^c: TET VS DET, ^d: Rölatif risk

Hastaların ek hastalıklarına göre yapılan karşılaştırmada, spontan gebeliklerde TET ve DET gebeliklere göre daha az ek hastalık saptandığı (sırasıyla $p<0,001$, $<0,001$) ve DET gebeliklerde TET ile gebe kalanlara göre anlamlı ölçüde daha fazla ek hastalık olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Gebe kalma şekline göre ek hastalıkların dağılımı

Ek Hastalıklar (n,%)	SGG	IVF		p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p-Değeri ^c
		TET	DET			
Yok	25188 (85,5)	1007 (82,2)	522 (83,9)	<0,001	0,043	0,999
Trombofili	2465 (8,2)	82 (7,0)	49 (7,9)			
Hipotiroidi	2389 (8,0)	72 (6,2)	45 (7,2)			
HT	40 (0,1)	7 (0,6)	4(0,6)			
DM	42(0,1)	0	2 (0,3)			
Kronik hepatit	2 (0,01)	0	0			
KBY	2 (0,01)	0	0			

^a:SGG VS TET, ^b: SGG VS DET, ^c: TET VS DET

Median IVF uygulama sayısı THAW gebelik grubunda 2, taze ET gebelik grubunda 1 olarak saptandı (p<0,001, Tablo 3).

Tablo 3. DET ve TET ile gebelikte IVF uygulama sayısı

	TET	DET	p-Değeri
IVF uygulama sayısı (ortalama±SD)	1 (0-18)	2 (0-10)	<0,001

Gruplar arasında doğum şekli karşılaştırıldığında; Spontan gebe grubunda sezaryen oranı %46,5 iken, TET (%90.3) ve DET (80.5) ile gebelik elde eden hastalara göre anlamlı ölçüde düşük saptandı (Sırasıyla p<0,001, <0,001). Sezaryen oranı TET gebelerinde DET gebelerine göre anlamlı ölçüde yüksekti (p<0,001). Spontan gebelik elde eden hastalar ve TET ile gebe kalan hastalar arasında gebeliğin sezaryen histerektomi ile sonlanma durumunda anlamlı bir fark izlenmezken, TET ve DET gebeliklerinde bu oran spontan gebe grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. (p<0,001) (Tablo 4).

Tablo 4. Gebe kalma şekillerine göre vaka sonuçları; sezaryen ve sezaryen histerektomi

Değişken (n,%)	SGG	IVF		p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p-Değeri ^c
		TET	DET			
Sezaryen	13960 (46,5)	1043 (90,0)	501 (80,5)	<0,001	<0,001	<0,001
Sezaryen histerektomi	24	1 (0,1)	7 (1,1)	0,938	<0,001	0,002

A:SGG VS TET, B: SGG VS DET, C: TET VS DET

Plasenta previa ile ilgili verilerin gruplar arasında karşılaştırılması:

SGG'un %0,3'sinde plasenta previa saptanırken, TET ile gebe kalanların %0,7 sinde ve DET ile gebe kalanların %7,3 ünde plasenta previa saptanmıştır. Plasenta previa sıklığı gruplar arasında karşılaştırıldığında; DET gebeliklerinde spontan ve TET grubuna göre yüksek oranda plasenta previa saptanmıştır (p<0,001)

PAS ile ilgili verilerin gruplar arasında karşılaştırılması:

Spontan gebe grubunun %0,09'unda PAS saptanırken, TET ile gebe kalanların %0,2'sinde ve DET ile gebe kalanların %4,2'sinde PAS saptanmıştır. PAS sıklığı karşılaştırıldığında; DET gebeliklerinde spontan gebeliklerden 2,4 kat daha sık (p<0,001) ve DET gebelerinde yine TET embriyo gebeliklerinden 12,5 kat daha sık olarak PAS (p<0,001) saptandı. DET gebeliklerinde spontan gebelik ve TET gebeliklere göre fokal akreata görülme oranı yüksek saptanmıştır (p<001). Tablo 5'te gebe kalma şekillerine göre PAS ve alt gruplarının gözlenme sıklığı gösterilmektedir.

Tablo 5. Hastaların gebe kalma şekillerine göre PAS ve alt gruplarının gözlenme sıklığı

PAS (n,%)	SGG	IVF		p-Değeri ^a RR	Odds oranı	p-Değeri ^b	Odds oranı	p-Değeri ^c	Odds oranı
		TET	DET						
Previa	83 (0,3)	8(0,7)	45 (7,3)	0,014 (0,95) ^d	2,52	<0,001 (0,54) ^d	1,51	<0,001 (0,17) ^d	4,4
Fokal Akreata	1 (0,003)	1 (0,1)	15 (2,4)	<0,001 (0,51) ^d	26	<0,001 (0,04) ^d	741,4	<0,001 (0,08) ^d	28,52
Akreata	11 (0,04)	0	8 (1,3)	0,545	-	<0,001 (0,47) ^d	4,39	<0,001 (-)	-
İnkreata	4 (0,01)	0	1 (0,2)	0,715	6,49	<0,001 (0,68) ^d	4,26	0,317	-
Perkreata	12 (0,04)	1 (0,1)	2 (0,3)	0,362	2,16	0,019 (0,88) ^d	8,06	0,317	3,73
PAS +	28 (0,09)	2 (0,2)	26 (4,2)	0,285	1,86	<0,001 (0,41) ^d	46,74	<0,001 (0,08) ^d	25,15

A:SGG VS TET, B: SGG VS DET, C: TET VS DET, D:Rölatif risk

Spontan gebelik elde eden hastaların %0.1'inde, TET ile gebe kalanların %0.7'sinde ve DET gebeliklerinin %6.7'sinde intrauterin cerrahi öyküsü mevcuttu. Spontan gebeliklerin DET gebeliklerine göre 0,42 kat ($p<0,001$) ve TET ile gebe kalanların DET gebeliklerine göre 0,24 kat ($p<0,001$) daha fazla intrauterin cerrahi geçirdiği görülürken, SGG ve TET ile gebe kalanlar arasında fark görülmedi. Tablo 6'da gebe kalma türlerine göre intrauterin cerrahi uygulamaları yer almaktadır.

Tablo 6. Gebe kalma türlerine göre geçirilmiş intrauterin cerrahi uygulamaları

Geçirilmiş İntrauterin Cerrahi	SGG (n,%)	IVF		p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p-Değeri ^c
		TET (n,%)	DET (n,%)			
Yok	30.089 (99,9)	1135(%99,3)	587(%94,3)	0,004 (0,94) ^d	<0,001 (0,62) ^d	<0,001 (0,24) ^d
Uterin Septum	36 (0,1)	13(%1,1)	7(%1,1)	<0,001 (0,79) ^d	<0,001 (0,79) ^d	0,999 ^d
T-Shape Üterus	0	2(%0,2)	15(%2,4)	<0,001 (-) ^d	<0,001 (-) ^d	0,025 (0,45) ^d
Asherman	3 (0,1)	5(%0,4)	13(%2,1)	<0,001 (0,44) ^d	0,001 (0,12) ^d	<0,001 (0,31) ^d
Metroplasti	39 (0,1)	20 (1,7)	35 (5,6)	<0,001 (0,71) ^d	<0,001 (0,42) ^d	<0,001 (0,45) ^d

A:SGG VS TET, B: SGG VS DET, C: TET VS DET, D:Rölatif risk

Previa hastalarının %95,7'i, fokal akreata hastalarının %89,5'si, inkreata hastalarının %66,7'si ve perkreata hastalarının %87,5'inde herhangi bir histeroskopik cerrahi öyküsü yokken ($p<0,001$), septum cerrahisi öyküsü dağılımında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,525$). Plasenta anomalilerine göre yapılan gruplandırmada, T-Shape uterus düzeltme operasyonu geçiren hastalarda fokal akreata ve akreata daha fazla görülmektedir. ($p<0,001$). PAS türlerine göre histeroskopik cerrahi bulguları Tablo 7'de yer almaktadır.

Tablo 7. PAS bulgularına göre histeroskopik cerrahi bulgularının dağılımı

	Septum Cerrahisi	T-Shape	Asherman	Yok	p-Değeri
Plasenta previa	2 (%3,6)	1 (%0,7)	0	133 (%95,7)	0,003
Fokal Akreata	0	4 (%18,7)	0	13 (%75)	<0,001
Akreata	0	2 (%10,5)	0	17 (%89,5)	<0,001
İnkreata	0	0	1 (%33,3)	4 (%66,7)	0,358
Perkreata	1 (%12,5)	0	0	14 (%87,5)	-

Metroplasti alt tipleri ve plasental anomali ilişkisi

Gebe kalma türlerine göre, SGG grubun %75,9'ünde, TET ile gebe kalanların %76,6'sinde ve DET ile gebe kalanların %72,8'ünde gebelik komplikasyonu görülmezken (Sırasıyla $p=0,627$, $0,125$, $0,051$), en sık görülen gebelik komplikasyon preterm eylem olarak saptandı. Doğum haftalarına göre yapılan karşılaştırmada spontan gebelik elde eden hastaların DET VE TET gebeliklere göre daha uzun gebelik süresi, daha yüksek doğum ağırlığı olduğu izlendi. ($p<0,001$) Doğan çocukların cinsiyetleri ile gebe kalma türleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (Sırasıyla $p=0,999$, $0,832$, $0,832$). Preeklampsisi

görülme durumuna bakıldığında spontan gebelik elde eden grup ve TET ile elde edilen gebelikler arasında anlamlı fark izlenmezken, DET grubunda TET gebelikler ve spontan gebeliklere oranla anlamlı yüksek görüldüğü saptanmıştır ($p<0.001$). GDM ise spontan gebelik elde eden grupta TET gebelik ve DET gebeliklere göre anlamlı fazla izlenmiştir ($p<0.001$). Tablo 8’de gebelerin gebe kalma türlerine göre gebelik komplikasyonları ve doğum öyküleri yer almaktadır.

Tablo 8. Gebe kalma türlerine göre gebelik komplikasyonları ve doğum öyküleri

	SGG	IVF		p-Değeri ^a	p-Değeri ^b	p-Değeri ^c
		TET	DET			
Doğum Haftası (ortalama $\pm$ SD)	37,5 $\pm$ 1,6	36,8 $\pm$ 2,3	36,6 $\pm$ 2,7	<0,001	<0,001	0,052
Doğum Kilosu (ortalama $\pm$ SD)	3093,7 $\pm$ 512,0	2815,6 $\pm$ 493,7	2991,3 $\pm$ 543,5	<0,001	<0,001	<0,001
Cinsiyet (n,%)						
Erkek	17.370(57,9)	668 (57,9)	366 (59)	0,999	0,832	0,832
Kız	12.758(42,1)	487 (42,1)	256(41)			
Gebelik Komplikasyonu (n,%)						
Yok	22.875 (75,9)	885 (76,6)	453 (72,8)	0,674	0,125	0,051
Preeklampsi	589 (2,0)	23(2,0)	17 (2,7)	0,866	<0,001	<0,001
GDM	1025 (3,4)	12 (1,0)	10 (1,6)	<0,001	<0,010	0,157
Hipotiroidi	2389(8,0)	72 (6,2)	45 (7,2)	0,084	0,554	0,254
Preterm eylem	3229 (10,8)	161 (13,9)	95(15,7)	0,029	<0,001	0,257
Gebelik Kolestazı	14 (0,05)	2 (0,2)	1 (0,2)	0,010	0,016	0,861

A:SGG VS TET, B: SGG VS DET, C: TET VS DET, D:Rölatif risk

PAS görülme durumu ile ilişkili değişkenlerin belirlenmesi için yapılan Multiple Lineer Regresyon analizinde, sezaryen öyküsü ve TET ile gebeliğin bir etkisi görülmezken, intrauterin cerrahi öyküsü (OR=2,65, $p<0,001$), DET ile gebelik (OR=0,36, $p<0,001$) ve küretaj öyküsü (OR=0,46, $p<0,001$) anlamlı etkili faktörler olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 9. PAS görölme durumuna göre çoklu doğrusal regresyon analizi

Değişken	Estimate±SD	Odds Oranı	P-Değeri
Sezaryen Öyküsü	0,16±0,009	-	0,067
İntrauterin Cerrahi	-0,36±0,009	2,65	<0,001
TET	-0,12±0,1	-	0,237
DET	0,77±0,11	0,36	<0,001
Küretaj Öyküsü	0,115±0,01	0,46	<0,001

Bu çalışmadan elde edilen veriler, DET ile gebelik oluşumunun, intrauterin cerrahi öyküsü olmasının ve geçirilmiş küretaj sayısının PAS için önemli derecede yüksek risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İleri anne yaşı, IVF uygulanma sayısı PAS oluşumu için güçlü risk faktörleri arasındadır. T-shape uterus düzeltme cerrahisi plasenta akreata ve fokal akreata görölme sıklığını öncesinde bu cerrahiyi geçiren DET gebeliklerinde anlamlı olarak arttırmaktadır.

6. TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle yüksek gelirli ülkelerde tüm doğumların yaklaşık %5'ine yakını IVF ile elde edilmektedir [215, 216]. IVF gebelik sonuçlarını araştıran iki küçük çaplı çalışma ve bir meta-analizde da IVF'in PAS gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [118, 120]. IVF gebeliklerde plasenta previa ve PAS görülme sıklığının, spontan gebeliklere kıyasla artış göstermesi etyolojik araştırmalara önem kazandırmıştır [217]. Plasenta akreata spektrumu, özellikle IVF ile elde edilen gebeliklerde dikkatle ele alınması gereken bir konudur. IVF, birçok kadının gebelik şansını artırmış olsa da, bazı çalışmalarda IVF uygulanan gebeliklerde plasenta akreata insidansının arttığı gözlemlenmiştir [7, 218]. IVF ile ilişkilendirilen yüksek plasenta akreata riski, bazı faktörlerden kaynaklanabilir. Öncelikle, IVF uygulanan kadınların genellikle daha önceki tedavilere bağlı olarak farklı geçmişlere sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Daha önceki sezaryen doğumlar, geçirilmiş intrauterin cerrahi öyküsü veya plasenta anomali öyküsü, plasenta akreata gelişimini artırabilir [219]. Ayrıca, IVF sürecinde hormonal tedaviler ve embriyo transferi teknikleri, uterin endometriumda yapısal değişikliklere neden olabilir, bu da plasentanın yapışma şekli üzerinde etkili olabilir. Bu durum, IVF'nin tek başına bir risk faktörü olup olmadığı konusunda çeşitli tartışmalara yol açmaktadır. Çalışmamızda IVF için uygulanan medikal tedavilerin, IVF öncesi geçirilen spesifik cerrahilerin, dondurulmuş veya taze embriyo transferinin, hastanın demografik özellikleri ile

beraber değerlendirildiğinde PAS ve plasenta previa görülme sıklığında anlamlı bir fark yaratıp yaratmayacağını ortaya koymak amaçlanmıştır.

PAS için ana risk faktörü hastanın daha önceden plasenta previa öyküsü olması, özellikle birden fazla sezaryen veya myomektomi gibi uterin cerrahilerden dolayı skar oluşmasıdır [7]. Cerrahi girişimler sonrasında endometrial alanda oluşan skar dokusu hipoksik olma eğilimi göstermekte ve hipoksi, trofoblast hücrelerinin çoğalmasını uyarmaktadır, bu durum embriyonun erken dönemde burada gelişmesini sağlamakta ve trofoblastların invazyonunu kolaylaştırmaktadır [9, 10]. Plasenta previa bazı yazarlara göre IVF gebeliklerinde, spontan gebeliklere kıyasla daha yaygındır ve üç ila altı kat daha fazla görülme riski taşımaktadır [220, 221] [222]

PAS'ın en sık görülen nedeni plasenta previadır. Jauniaux ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde plasenta previalı gebe kadınlarda %11'lik bir PAS insidansı bildirmiştir [223]. IVF gebeliklerin son zamanlarda daha yaygın hale gelmesi PAS için bir risk faktörü olabilir [118, 120, 224]. PAS insidansı üzerine yapılan başka bir meta-analiz benzer bir eğilim göstermiştir ve ART ile gebe kalma için spontan gebe kalmaya kıyasla 5,03'lük bir olasılık oranı (OR) saptamıştır [7]. Bu nedenle IVF, plasenta previa olmadan oluşan PAS için önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir [225]. Hessami ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde plasenta previa var olması ve olmaması durumuna göre PAS gelişmiş 3.342 gebeliğin dahil edildiği çalışmada plasenta previa olmaksızın PAS olan gebeliklerin IVF ile gebe kalma durumu daha yüksek saptanmıştır (OR 3.11, %95 CI 1.93-5.02, P <.001, I² =52.0%). Bu durum PAS görülen hastaların daha önce

dilatasyon ve küretaj (OR 1.60, %95 CI 1.15-2.22, $P = .005$, $I^2 = 0.0\%$) ve myomektomi (OR 2.47, %95 CI 1.31-4.66, $P = .005$, $I^2 = 0.0\%$) geçirmesi ile ilişkili iken daha önce sezaryen hikayesi ile ilişkili olma olasılıkları daha düşük saptanmıştır (OR 0.15, %95 CI 0.06-0.37, $P < .001$, $I^2 = 87.0\%$) [219]. Bu çalışmaya göre bizim çalışmamızın güçlü yönü IVF alt gruplar halinde SGG ile karşılaştırılmış ve SGG'un %0,3'sinde plasenta previa saptanırken, TET ile gebe kalanların % 0,7 sinde ve DET ile gebe kalanların %7,3 ünde plasenta previa saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda plasenta previa sıklığı gruplar arasında karşılaştırıldığında; DET gebeliklerinde spontan ve TET grubuna göre yüksek oranda plasenta previa saptanmıştır. Bu durum IVF yönteminden kaynaklı risk faktörleri olma olasılığını kuvvetlendirmektedir. Qin ve arkadaşları tarafından yapılan 161.370 IVF ve 2.280.241 spontan tekil gebelikleri kapsayan 50 kohort çalışmasını ele alan meta analizde, plasenta previa (RR 3.71 [95% CI 2.67-5.16]; $P < .00001$) IVF grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu açıdan çalışmamızla paralellik gösterse de PAS açısından hastalar değerlendirilmemiştir. Vermey ve arkadaşları tarafından 124.215 IVF ve 6.054.729 IVF olmayan gebeliğin değerlendirildiği bir başka sistematik inceleme ve meta-analizin sonucunda IVF gebeliklerin, IVF olmayan gebeliklere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek plasenta anomalileri riski ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir ve bu açıdan çalışmamızı desteklemektedir ancak DET gebelikleri ile SG karşılaştırmasını içeren sadece iki çalışma bu meta analiz için veri sağlamıştır; ve bu çalışmalarda plasenta previa ve plasenta dekolmanı dahil edilip PAS konusunda yeterli değerlendirme yapılmamıştır [226] bu durum meta analizde limitasyon olarak

kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda spontan gebelik grubunda PAS görülme oranı % 0.09 , TET gebeliklerinde % 0.2, DET gebeliklerinde % 4.2 olarak bulunmuştur ve DET gebeliklerinde spontan gebeliklere göre bu değer anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$)

Plasenta invazyon anomalileri, artan sıklığı ile beraberinde getirdiği yüksek morbidite ve mortalite potansiyeli sebebiyle obstetride en önemli problemlerden biri haline gelmiştir [65, 66]. Jauniaux ve arkadaşları tarafından yapılan 5.719.992 kadının dahil olduğu 7001 plasenta akreata vakasını içeren meta-analizde PAS için prevalans oranları %0,01-1,1 arasında değişmekte olup, genel havuzlanmış prevalans % 0,17 bulunmuştur [227]. Bizim çalışmamızda spontan gebelik grubunda PAS görülme oranı %0.09 şeklinde saptanmış olup meta analizle paralellik göstermiştir.

IVF'ten kaynaklanan implantasyon ve plasentasyon sırasındaki suprafizyolojik hormonal ortamın, hem babun hem de insan gebeliğinde öne sürüldüğü gibi trofoblast istilasını modüle edebileceğini ve anormal plasentasyona yol açabileceğini öne sürmüştür [228-230]. PAS'ın altta yatan infertilite türüne, infertil hastanın kişisel özelliklerine, kontrollü overyan hiperstimülasyonla ilişkilendirilen endojen hormonal çevreye, IVF'in çeşitli destekleyici üreme tekniklerinin kullanımına veya bu faktörlerin bir kombinasyonuna atfedilebilir olup olmadığı hala literatürde belirsizliğini korumaktadır [222, 228]. Matsuzaki ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta analizde IVF bir risk faktörü olarak incelenmiş ve PAS riski, IVF ile gebe kalan kadınlarda spontan gebe kalan kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ([OR]: 5,03, %95

güven aralığı [GA]: 3,34-7,56, $P < 0,01$). IVF-ET türünü dikkate alarak yapılan duyarlılık analizinde, DET, TET gebeliklerine kıyasla artmış PAS riski ile ilişkilendirilmiştir (OR: 4,60, %95CI: 3,42-6,18, $P < 0,01$) [7]. Bizim çalışmamızda da IVF alt grupları ve SGG karşılaştırılması sonucunda PAS görülme riski DET grubunda TET ve SGG'na göre yüksek bulunmuştur. Bu meta-analiz, DET ile oluşan gebeliklerin PAS riskine dikkat çekmesi açısından bizim çalışmamızı güçlü şekilde desteklemektedir. Çalışmamızın farklı yanı geçirilmiş IVF işlem sayısı değerlendirilmesi ve DET grubunda anlamlı yükseklik saptanmasıdır.

Plasentanın myometrial invazyonunun tamamen veya fokal olarak patolojik boyutta olması masif postpartum kanama ile ilişkilidir ve acil peripartum histerektominin en yaygın endikasyonlarından biri haline gelmiştir [233]. Anormal plasental invazyon sonucunda plasenta doğumda uterustan sağlıklı bir şekilde ayrılamadığından masif kanama, çoklu organ yetmezliği, yaygın intravasküler koagülopati gibi maternal morbidite ve mortalite ile ilişkili durumlar ortaya çıkmaktadır [58]. Bizim çalışmamızda da doğum sonlanma şekillerine göre yapılan karşılaştırmada IVF gebeliklerde SGG'na göre sezaryen histerektomi oranı anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$)

IVF gebeliklerinin, IVF'te artan başarı oranlarına ve iyileşen neonatal sonuçlara rağmen, plasenta aracılı gebelik komplikasyonları açısından hala daha büyük risk altında olduğu konusunda bilgilendirmek önemlidir [234]. IVF te kullanılan fertilizasyon yöntemi PAS etyolojisinde farklı sonuçlar doğurmaktadır. Nagatha ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında; spontan (N = 90.506),

IVF olmaksızın ovulasyon indüksiyonu ile (N = 3939), geleneksel IVF ile (N = 1476) ve ICSI ile (N = 1671) gebe kalan kadınlar karşılaştırılmıştır. Spontan gebe kalan kadınlarla karşılaştırıldığında, geleneksel IVF ile gebe kalanlarda spontan gebeliklere oranla plasenta previa, PAS; ICSI ile gebe kalanlarda ise spontan gebeliklere göre plasenta dekolmanı, plasenta previa ve PAS riski daha yüksek saptanmıştır. IVF ile oluşan gebelik sonucu doğan yenidoğanlarda erken doğum riski daha yüksek bulunmuştur. IVF gebeliklerinde PAS görülme sıklığının yanı sıra plasenta previa görülme sıklığı da yüksek bulunmuştur [235]. Bizim IVF grubunda tüm hastalara ICSI uygulanması nedeni ile geleneksel IVF ile karşılaştırılma sonucumuz bulunmamaktadır.

Anna M. ve arkadaşları tarafından 28.344 hasta üzerinde yapılan retrospektif kohort çalışmasında, doğum yapan hastalar IVF ile gebe kalan (n:1418 %5.0) ve spontan gebe kalan hastalar PAS görülme sıklığı açısından karşılaştırılmıştır [236]. Örneklem büyüklüğü açısından bizim çalışmamıza benzerlik gösteren bu çalışmada IVF olmayan gruptaki hastalara kıyasla IVF grubunda 5,5 kat PAS riski (%95 güven aralığı [CI]: 3,4-8,7) saptanmıştır. IVF olmayan gruptaki kadınlarla karşılaştırıldığında, IVF grubunda daha az önceden sezaryen doğum öyküsü (%22,6'ya karşı %64,2) ve daha düşük plasenta previa prevalansı (%19,4'e karşı %44,4) izlenmiştir [237]. Bizim çalışmamızda da obstetrik öyküler göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmada SGG'nun geçirilmiş sezaryen sayısı IVF grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$).

Dünya çapında, DET sıklığı, muhtemelen vitrifikasyonun tanıtılmasıyla embriyo sağ kalımındaki iyileşmeler, tek embriyo transferini teşvik eden

yönergelerin uygulanması ve dolayısıyla fazladan embriyoların kriyoprezervasyonunun artması, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) oranlarını azaltma çabaları, implantasyon öncesi genetik testlerin kullanımı ve doğurganlığın korunması için embriyo kriyoprezervasyonunun artması nedeniyle artmaya devam etmektedir[238-241]. Birkaç randomize kontrollü çalışmada özellikle normal yanıtı ve yüksek yanıtı hasta grubunda DET sonrası klinik gebelik oranlarının TET sonrasına göre biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir [242, 243]. DET ile gebeliklerin artışı beraberinde gebeliğin hipertansif hastalıkları ve preeklampsi, plasenta previa, doğum sonrası hemoraji, plasenta dekolmanı, preterm erken membran rüptürü gibi obstetrik komplikasyonlarda artışı da getirmiştir [244, 245] [246]. Kaser ve arkadaşları tarafından 2005 ile 2011 yılları arasında yapılan vaka kontrol çalışmasında ≥ 24 gebelik haftasında canlı doğumu olan, TET veya DET uygulanan, otolog veya donör oositleri olan, IVF ve/veya ICSI kullanan tüm hastalar (n = 1.571) incelenmiş ve IVF hastaları arasında akreata insidansı siklus tipine göre farklılık göstermiştir (TET: %2,5; 1.351'de 34 vs. DET: %7,7; 220'de 17; P <.001) [118]. Bizim çalışmamızda da preterm eylem, preeklampsi görülme sıklığı IVF grubunda spontan gruba göre fazla izlenmiştir (p<0,001).

Baldwin ve arkadaşlarının yaptığı 2003-2012 yılları arasında 380.775 doğumu içeren çalışmada, invaziv jinekolojik prosedürlerin (laparoskopi, histeroskopi, endometrial küretaj ve endometrial ablasyon) anormal invaziv plasenta geliştirme olasılığının artmasıyla ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır [247]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada intrauterin

jinekolojik prosedürlerin uygulanma sayısına dikkat çekilmiş ve işlem sayısının artışı ve PAS görülmesi arasındaki ilişki vurgulanmıştır. Fitzpatrick ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, PAS görülmesi açısından geçirilmiş intrauterin operasyonlar (Myomektomi, dilatasyon ve küretaj, gebeliğin sonlandırılması için uygulanan endometrial küretaj ve plasentanin elle çıkarılması) risk artırıcı faktörler olarak gösterilmiştir [110]. Wu ve arkadaşlarının yaptıkları 20 yıllık vaka-kontrol çalışmasında küretaj öyküsünün PAS için artmış bir riskle ilişkili olmadığını bulunmuş ancak veri setlerinin doğruluğu konusunda sınırlamaları kabul etmişlerdir [248]. Çalışmamızda endometrial küretaj öyküsünün PAS açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Çalışmamız doğrulanmış veri seti doğrultusunda geçirilmiş küretaj öyküsü ile PAS arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

IVF ile gebe kalan kadınlarda PIH, plasenta previa, plasentanin dekolmanı, PAS, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi maternal ve perinatal komplikasyon riski daha yüksek seyretmektedir [120, 231, 232]. Çalışmamızda perinatal sonuçlar karşılaştırıldığında; spontan gebelik elde eden hastaların DET ve TET gebeliklere göre daha uzun gebelik süresi, daha yüksek doğum ağırlığı olduğu izlenmiştir ($p<0.001$).

T şeklinde uterus, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Avrupa Jinekolojik Endoskopi Derneği tarafından 2013 rahim anomalileri sınıflandırmasında yakın zamanda dismorfik uterus kategorisine dahil edilen nadir bir müllerian anomalidir [249]. T şeklinde uterus, kalınlaşmış lateral duvarlar ve hipoplastik uterus boşluğu ile karakterizedir ve uterus gövdesi uterusun üçte

ikisini temsil etmektedir. Çeşitli çalışmalar infertil ve tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda doğurgan kadınlara kıyasla uterus malformasyonlarının görülme sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir [250, 251]. T şeklinde uterusu olan kadınlarda, uterin kavitenin şeklinin değişmesi ve hacminin azalması, endometrial alıcılığın azalmasında ve gebelik sırasında uterus genişlemesinin bozulmasında katkıda bulunan bir rol oynayabilmekte, [251-253] potansiyel olarak zayıf üreme ve obstetrik sonuçlara yol açabilmektedir [254, 255]. İnfertilite ve tekrarlayan gebelik kaybının önemli bir nedeni olan müllerian uterin anomalilerden T şeklinde uterus hastalarına uygulanan histeroskopik metroplasti gebelik sonuçları ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır [242, 243, 256-259]. Dismorfik uterus ve T şeklinde uterus düzeltme operasyonları yapılan diğer çalışmalarda da olumlu gebelik ve canlı doğum sonuçları elde edilmiştir [257, 260, 261]. Di Spiezio Sardo ve arkadaşları tarafından 2020 yılında ESHRE ve ESGE ye göre t-shape uterus tanısı alan 214 hasta ile yapılan retrospektif çok merkezli kohort çalışmasında metroplasti yapılan hastalarda uterin kavite hacminde önemli bir artış sağlanmış ve uterus morfolojisinin optimizasyonu sağlanmış ve uzun dönem takip verilerinde yüksek canlı doğum oranları elde edilmiştir. Bu çalışmada sadece 8 hastada doğum sonrası plasental kalıntı saptanmış ve bir tanesine akreata nedenli sezaryen histerektomi uygulanmıştır [258]. Bizim çalışmamızda T şeklinde uterus düzeltme cerrahisi yapılan 17 hasta içerisinde 4 hastada fokal akreata 2 hastada plasenta akreata ve 1 hastada plasenta previa gelişmiştir. Fokal akreata ve akreata IVF gebeliklerinde özellikle DET gebeliklerinde anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatürde T şeklinde uterus düzeltme cerrahisi sonrasında oluşan gebeliklerde

PAS görölme sıklığına inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızın en güçlü ve literatüre katkı sağlayacak özgün yanı T şeklinde uterus düzeltme cerrahisi geçiren ve sonrasında IVF ile gebelik elde edilen hastaların PAS görölme durumunu araştıran ilk ve tek çalışma olmasıdır. Çalışmamız özellikle IVF prosedürlerini TET ve DET olarak gruplandırıp etyolojiye yönelik daha spesifik bir araştırma sonucu sunmuştur. Ayrıca üçüncü basamak bir sevk merkezinde onbeş yıllık gebelik sonuçları takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildiğinden verilerimiz son derece güvenilirdir. T şeklinde uterus düzeltme işlemi olumlu gebelik ve canlı doğum sonuçları sağlaması ve IVF başarısına anlamlı katkısı olması nedeni ile çok sayıda hastada uygulanmaktadır. IVF hastalarında özellikle antenatal dönemde saptanma olasılığı düşük olan fokal akreata gibi patolojilerin vaka esnasında ilk kez görülebileceği düşünölmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır. Çalışmamızda limitasyon olarak belirtilmesi gereken bir durum; özellikle fokal akreatanın cerrahi esnasında saptanıp onarılmasının ameliyat sonrasında not edilmemesinden kaynaklı olarak daha fazla fokal akreata görölen hastanın çalışmaya yansıtılamamasıdır. Bir diğör limitasyon ise merkezimizde müllerian anomalilerin düzeltme cerrahilerinin ölkö genelinden sevk ile başvuran hastalara yüksek oranda uygulanmış olması ancak gebelik takiplerinin şehir dışı merkezlerde yapılmış ve çalışmaya dahil edilememesidir. IVF gebeliklerde özellikle DET ile gebelik elde eden hastaların ilk trimesterden itibaren yüksek PAS ve previa gelişme potansiyeli unutulmamalı takip planı ve doğum şekli multidisipliner ve titiz şekilde planlanmalıdır.

IVF gebeliklerinde, IVF yapılması dışındaki PAS risk faktörlerinin az görülmesi bu hastalarda PAS görölme olasılığının öngörülememesine neden olmaktadır. Fetal MRI, plasenta invazyonunun derinliği ve topografisi hakkında yararlı bilgiler sağlayabileceği ve cerrahi yönetimi değiştirebileceği için takiplerde kullanılabilir. PAS belirtileri ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde belirginleşebileceği için sık takip taramaları planlanmalıdır. Buna rağmen, en şiddetli PAS tiplerinden etkilenen kadınların yaklaşık %10'unun doğuma kadar tanı almadığı vurgulanmalıdır, bu nedenle bu anomalileri tespit etmek için daha doğru öngörücü modeller geliştirme ihtiyacı önemli bir çıkarım olacaktır [218].

Tedavi seçenekleri açısından, plasenta akreata tanısı konulan IVF gebelikleri, maternal ve fetal sağlık açısından yüksek risk taşımaktadır. Cerrahi müdahaleler, genellikle doğumdan önce planlanmalı ve multidisipliner bir ekip tarafından gerçekleştirilmelidir. Bununla birlikte, IVF ile elde edilen gebeliklerde plasenta akreata tanısı alan kadınların, gebelikleri süresince uygun destek ve bakım alması, komplikasyonların en aza indirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. IVF prosedürleri ile plasenta akreata spektrumu arasındaki ilişki, daha fazla araştırma ve dikkat gerektiren bir alandır. IVF uygulanan kadınların gebelik izlemlerinin, plasenta anomali riskine karşı dikkatlice planlanması önemlidir. Gelecek çalışmalar, bu ilişkilerin mekanizmalarını daha iyi anlamaya yönelik olmalı ve plasenta akreata spektrumunun saptanması ve yönetimini geliştirmek için yeni stratejiler sunmalıdır.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda IVF gebelikler ve spontan gebe kalan hastalar plasenta previa ve PAS görülme sıklığı açısından karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Plasenta previa ve PAS görülme sıklığı IVF grubunda ve özellikle DET ile gebelik elde edilen grupta yüksek saptanmıştır. DET ile gebe kalan grupta yaş ortalaması, geçirilmiş küretaj sayısı, IVF uygulanma sayısı ve geçirilmiş intrauterin cerrahi sayısı diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur.

IVF'nin DET gebelik grubunda metroplasti oranlarının daha yüksek olması özellikle T şeklinde uterus düzeltme operasyonu sonrası akreata ve fokal akreata görülme sonucu dikkat çekicidir. Bu sonuç ilk kez gösterilmiş olup PAS etyolojisinde önemli bir rolü olabileceğine işaret etmektedir. Bu prosedürler IVF popülasyonunda istenmeyen bir sonuç olan endometrial skarlaşmaya neden olmaktadır. Skar dokusunun oluşumuna ek olarak IVF ve ilişkili prosedürlerden kaynaklanan inflamatuvar sürecin, endometriyum ve desiduanın altta yatan immün ortamını nasıl değiştirdiği belirsizliğini korumaktadır. Çalışmamızda DET gebeliklerinde TET ve SGG'na oranla PAS insidansının yüksek saptanması özellikle IVF protokollerinin alt grup özelliklerinin PAS etyolojisindeki önemine dikkat çekmektedir.

Gelecek alışmalar, IVF protokollerinin etkilerini ve IVF hasta grubuna uygulanan özellikli intrauterin cerrahilerle ilişkisini ve bu ilişkilerin mekanizmalarını daha iyi anlamaya yönelik olmalı daha geniş hasta popülasyonunda yapılmalı ve plasenta akreata spektrumunun yönetimini geliştirmek için yeni stratejiler sunmalıdır.



8. ÖZET

PLASENTA PREVIA VE PLASENTA İNVAZYON ANOMALİLERİNİN (PLASENTA AKREATA, PLASENTA İNKREATA, PLASENTA PERKREATA) GÖRÜLME SIKLIĞININ IVF GEBELİK VE SPONTAN GEBELİK SAĞLANAN HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada plasenta previa ve plasenta invazyon anomalilerinin görülme sıklığında konsepsiyon şeklinin (IVF veya spontan gebelik) ve geçirilmiş intrauterin cerrahilerin belirleyici faktör olup olmadığını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamız PAS için sevk merkezlerinden biri üçüncü basamak bir hastane olan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları Kliniğinde 2008 yılı Ocak ile 2023 yılı Ekim tarihleri arasında retrospektif ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Kliniğe başvuran 20 hafta üzeri; spontan gebelik elde eden grup (SGG) (n:30.128), donmuş embriyo transferi (DET) ve taze embriyo transferi (TET) şeklinde infertilite yöntemleri ile gebe kalan (n:1777) hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, obstetrik (gravida, parite, gebelik kayıpları, doğum şekli ve jinekolojik öyküleri (geçirilmiş uterin cerrahiler, küretaj, histeroskopik müdahaleler) ,

infertilite tanısı olan hastaların tanı ve IVF tedavi protokolleri (TET,DET), elde edilen gebelik sonuçları veri tabanından alınarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar gebe kalma şekline göre SGG, DET ve TET olarak gruplandırılmış ve plasenta invazyon anomalisi görülme durumları risk faktörleri göz önüne alınarak uygun gruplara ayrılarak gebelik sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 30.128'ini SGG, 1777'sini IVF yöntemleri ile sağlanan gebelikler oluşturmaktaydı. IVF grubunda, TET ile gebe kalan hasta sayısı 1155 iken, DET ile gebe kalan hasta sayısı 622 olarak saptanmıştır.

DET gebeliklerinin yaş ortalaması TET ve SGG gruptan anlamlı ölçüde yüksek izlenmiştir ($p<0,001$), Geçirilmiş küretaj sayılarına göre yapılan karşılaştırmada, DET gebelerin spontan gebelere göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$), Geçirilmiş sezaryen öykülerine göre yapılan karşılaştırmada, spontan gebeliklerin sezaryen sayısı DET ve FET gebeliklere göre anlamlı ölçüde yüksek iken (sırasıyla $p<0,001$, $<0,001$), TET ile gebe kalanların sezaryen sayısının DET ile gebe kalanlara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Median IVF uygulama sayısı incelendiğinde THAW gebelik grubunda 2, taze ET gebelik grubunda 1 olarak saptanmıştır ($p<0,001$) TET ve DET gebeliklerinde SGG'na göre sezaryen histerektomi oranı anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. ($p<0,001$) . Plasenta previa sıklığı gruplar arasında karşılaştırıldığında; DET gebeliklerinde spontan ve TET grubuna göre yüksek oranda plasenta previa saptanmıştır ($p<0,001$) PAS sıklığı

karşılaştırıldığında; DET gebeliklerinde spontan gebeliklerden 2,4 kat daha sık ($p<0,001$) ve DET gebelerinde yine TET embriyo gebeliklerinden 12,5 kat daha sık olarak PAS ($p<0,001$) saptanmıştır. DET gebeliklerinde spontan gebelik ve TET gebeliklere göre fokal akreata görülme oranı yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Spontan gebelik elde eden hastaların %0.1'inde, TET ile gebe kalanların %0.7'sinde ve DET gebeliklerinin %6.7'sinde intrauterin cerrahi öyküsü mevcut izlendi ve IVF grubunda SGG'na göre anlamlı daha fazla izlenmiştir ($p<0,001$). Plasenta anomalilerine göre yapılan gruplandırmada, T-Shape uterus düzeltme operasyonu geçiren hastalarda fokal akreata ve akreata daha fazla görülmüştür ($p<0,001$). Gebelik komplikasyonları görülme sıklıklarına bakıldığında IVF grubunda preterm eylem ve preeklampsinin spontan gruba oranla yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$)

PAS görülme durumu ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan Multiple Lineer Regresyon analizinde, sezaryen öyküsü ve TET ile gebeliğin bir etkisi görülmezken, intrauterin cerrahi öyküsü ($OR=2,65$, $p<0,001$), DET ile gebelik ($OR=0,36$, $p<0,001$) ve geçirilmiş küretaj öyküsü ($OR=0,46$, $p<0,001$) anlamlı etkili faktörler olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma IVF gebelikler ile spontan gebelik grubunu plasenta previa ve PAS görülme sıklığını karşılaştıran ve arttığını gösteren ilk çalışma değildir. Çalışmamızın özgünlüğü, hastaların SGG, DET ve TET şeklinde IVF protokollerine göre gruplandırılarak, Müllerian anomaliler nedeni ile yapılan metroplasti işlemlerinin PAS sıklığı üzerine etkisini inceleyen dünya ve ülke literatüründeki tek çalışma olmasından gelmektedir.

Özellikle nadir görülse dahi gebelik sonuçlarını ve IVF başarısını anlamlı ölçüde yükseltmesi nedeni ile uygulanan T şeklindeki uterus düzeltme operasyonu sonrası DET gebeliklerinde anlamlı yüksek oranda plasenta akreata ve fokal akreata görülmesi bu çalışmanın en çarpıcı sonucunu oluşturmaktadır.

T şeklinde uterus düzeltme operasyonu geçiren ve sonrasında IVF gebeliklerin obstetrik ve perinatal sonuçlarını inceleyen tek çalışma olması bu konuda literatürdeki veri eksikliğini vurgulamaktadır. Daha geniş örnekleme sahip çalışmaların yapılması ciddi morbidite ve mortalitesi olan PAS hastalarına yaklaşımın, gebelik başından itibaren planlanmasının ve gerekli önlemlerin alınmasının daha sağlıklı gebelik sonuçlarını sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Plasenta Previa, Plasenta Akreata Spektrumu, IVF, Donmuş embriyo transferi, Taze embriyo transferi, ICSI, T-shape uterus

9. SUMMARY

COMPARISON OF THE INCIDENCE OF PLACENTA PREVIA AND PLACENTAL INVASION ANOMALIES (PLACENTA ACREATA, PLACENTA INCREATA, PLACENTA PERCREATA) IN PATIENTS WITH IVF AND SPONTANEOUS PREGNANCIES

Aim: The aim of this study was to evaluate whether mode of conception (IVF or spontaneous pregnancy) and previous intrauterine surgeries are determinant factors in the incidence of placenta previa and placental invasion anomalies.

Materials and methods: Our study was planned retrospectively and single-center in the Obstetrics and Gynecology Clinic of Gazi University Medical Faculty Hospital, a tertiary referral center for PAS, between January 2008 and October 2023. Patients who were admitted to the clinic and conceived with infertility methods such as frozen embryo transfer (FET) and fresh embryo transfer (Fresh) (n:1777) and naturally conceived group (NCG) (n:30,128) with a gestation period over 20 weeks were included in the study. Demographic characteristics, obstetric (gravida, parity, pregnancy loss, mode of delivery and gynecologic history (previous uterine surgeries, curettage, hysteroscopic interventions), diagnosis and IVF treatment protocols (fresh, FET) of patients with infertility diagnosis, and pregnancy outcomes were evaluated from the database.

All patients were grouped as NCG, FET and Fresh according to the method of conception and the pregnancy outcomes were compared by dividing them into appropriate groups considering the risk factors for placental invasion anomaly.

Results: Of the patients included in the study, 30,128 were NCG and 1777 were IVF pregnancies. In the IVF group, the number of patients who conceived with Fresh was 1155, while the number of patients who conceived with FET was 622.

The mean age of FET pregnancies was significantly higher than the Fresh and NCG groups ($p<0.001$), and the comparison according to the number of previous curettage showed that FET pregnancies were significantly higher than spontaneous pregnancies ($p<0.001$). In the comparison made according to the history of previous cesarean section, the number of cesarean sections in spontaneous pregnancies was significantly higher than in FET and fresh pregnancies ($p<0.001$, <0.001 , respectively), while the number of cesarean sections in Fresh pregnancies was significantly higher than in FET pregnancies ($p<0.001$). When the median number of IVF procedures was analyzed, it was found to be 2 in the FET pregnancy group and 1 in the fresh ET pregnancy group ($p<0.001$). The rate of cesarean hysterectomy was significantly higher in Fresh and FET pregnancies compared to NCG ($p<0.001$). When the frequency of placenta previa was compared between the groups, FET pregnancies had a higher rate of placenta previa compared to spontaneous and Fresh groups ($p<0.001$). When the frequency of PAS was compared, FET pregnancies had PAS 2.4 times more

frequently than spontaneous pregnancies ($p<0.001$) and FET pregnancies had PAS 12.5 times more frequently than Fresh embryo pregnancies ($p<0.001$). The rate of focal acreeata was higher in FET pregnancies compared to spontaneous pregnancies and Fresh pregnancies ($p<0.001$). A history of intrauterine surgery was present in 0.1% of spontaneous pregnancies, 0.7% of Fresh pregnancies and 6.7% of FET pregnancies and was significantly higher in the IVF group compared to NCG ($p<0.001$). In the grouping according to placental anomalies, focal acreeata and acreeata were more common in patients who underwent T-Shape uterine correction operation ($p<0.001$). When the incidence of pregnancy complications was analyzed, it was observed that poreterm labor and preeclampsia were higher in the IVF group compared to the spontaneous group ($p<0.001$). In the Multiple Linear Regression analysis performed to determine the risk factors associated with the occurrence of PAS, history of cesarean section and pregnancy with FET had no effect, while history of intrauterine surgery ($OR=2.65$, $p<0.001$), pregnancy with FET ($OR=0.36$, $p<0.001$) and history of previous curettage ($OR=0.46$, $p<0.001$) were found to be significantly effective factors.

Conclusion: This is not the first study to compare the incidence of placenta previa and PAS between IVF pregnancies and spontaneous pregnancies and to show an increased incidence. The uniqueness of our study comes from the fact that it is the only study in the world and national literature that examines the effect of metroplasty procedures performed for Müllerian anomalies on the frequency of PAS by grouping patients according to IVF protocols as SGG, DET and TET.

The most striking result of this study is the significantly high incidence of placenta accreta and focal accreta in DET pregnancies after T-shaped uterine correction operation, which is performed because it significantly improves pregnancy outcomes and IVF success, even if it is rare.

The fact that this is the only study examining the obstetric and perinatal outcomes of IVF pregnancies after T-shaped uterine correction operation emphasizes the lack of data in the literature on this subject. It is thought that studies with a larger sample size, planning the approach to PAS patients with serious morbidity and mortality from the beginning of pregnancy and taking the necessary precautions will provide healthier pregnancy outcomes.

Keywords: Placenta Previa, Placenta Acreata Spectrum, IVF, Frozen embryo transfer, Fresh embryo transfer, ICSI, T-shape uterus

10. KAYNAKÇA

1. Benirschke, K., G.J. Burton, ve R.N. Baergen, *Macroscopic Features of the Delivered Placenta*. Pathology of the Human Placenta, 2012: p. 13-15.
2. Gibson, D.A., et al., *Intracrine Androgens Enhance Decidualization and Modulate Expression of Human Endometrial Receptivity Genes*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 19970.
3. Cunningham, F.G., K.J. Leveno, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, C.Y. Spong, ve B.M. Casey, *Implantation and Placental Development*. Williams Obstetrics, 2022. (): p. chapter 5.
4. Pijnenborg, R., *Trophoblast invasion*. Reproductive Medicine 1994: p. 53-73.
5. Jansen, C., et al., *Development of placental abnormalities in location and anatomy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2020. **99**(8): p. 983-993.
6. Collins, S.L., et al., *Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta*. Am J Obstet Gynecol, 2019. **220**(6): p. 511-526.
7. Matsuzaki, S., et al., *Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 9205.
8. Qian, Z.D., et al., *Research on the expression of integrin beta3 and leukaemia inhibitory factor in the decidua of women with cesarean scar pregnancy*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. **17**(1): p. 84.
9. Macklin, P.S., et al., *Hypoxia and HIF pathway in cancer and the placenta*. Placenta, 2017. **56**: p. 8-13.
10. Bulletti, C. and D. de Ziegler, *Uterine contractility and embryo implantation*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2006. **18**(4): p. 473-84.
11. Sundrani, D.P. and S.R. Joshi, *Assisted reproductive technology (ART) and epigenetic modifications in the placenta*. Hum Fertil (Camb), 2023. **26**(3): p. 665-677.
12. Zhao, L., et al., *PPAR signaling pathway in the first trimester placenta from in vitro fertilization and embryo transfer*. Biomed Pharmacother, 2019. **118**: p. 109251.

13. Mainigi, M.A., et al., *Peri-implantation hormonal milieu: elucidating mechanisms of abnormal placentation and fetal growth*. Biol Reprod, 2014. **90**(2): p. 26.
14. Moore KL, P.T., Torchia MG. , *Placenta and Fetal Membrane. The Developing human clinically oriented embryology*. Elsevier Health Sciences, 2016. .(.): p. 1-107.
15. Donnelly L, C.G., *Functions of the placenta*. Anaesthesia and Intensive Care Medicine 2010. .(.): p. 101-5.
16. Zakowski MI, H.N., *The placenta: Anatomy, physiology, and transfer of drugs*. Obstetric Anesthesia: Principles and practice, 2004. .(.): p. 57-74.
17. Brosens, I., et al., *The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(3): p. 193-201.
18. Gellersen, B. and J.J. Brosens, *Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure*. Endocr Rev, 2014. **35**(6): p. 851-905.
19. Turco, M.Y. and A. Moffett, *Development of the human placenta*. Development, 2019. **146**(22).
20. Carson, D.D., *The glycobiology of implantation*. Front Biosci, 2002. **7**: p. d1535-44.
21. Carson, D.D., *The glycobiology of implantation*. Frontiers in Bioscience-Landmark, 2002: p. p. 1535-1544. .
22. Lessey, B.A. and A.J. Castelbaum, *Integrins and implantation in the human*. Rev Endocr Metab Disord, 2002. **3**(2): p. 107-17.
23. Hamilton, W.J. and J.D. Boyd, *Development of the human placenta in the first three months of gestation*. J Anat, 1960. **94**(Pt 3): p. 297-328.
24. Loke, Y.v.A.K., *Human implantation: cell biology and immunology*. Cambridge University Press, 1995: p. .
25. Pijnenborg, R., L. Vercruysse, and M. Hanssens, *The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies*. Placenta, 2006. **27**(9-10): p. 939-58.
26. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Development of the Human Placenta and Fetal Heart: Synergic or Independent?* Front Physiol, 2018. **9**: p. 373.
27. Schlafke, S. and A.C. Enders, *Cellular basis of interaction between trophoblast and uterus at implantation*. Biol Reprod, 1975. **12**(1): p. 41-65.

28. Gellersen, B., et al., *Invasiveness of human endometrial stromal cells is promoted by decidualization and by trophoblast-derived signals*. Hum Reprod, 2010. **25**(4): p. 862-73.
29. Hertig, A.T., J. Rock, and E.C. Adams, *A description of 34 human ova within the first 17 days of development*. Am J Anat, 1956. **98**(3): p. 435-93.
30. Brosens, I., W.B. Robertson, and H.G. Dixon, *The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy*. J Pathol Bacteriol, 1967. **93**(2): p. 569-79.
31. Pereira de Sousa, F.L., et al., *Involvement of STAT1 in proliferation and invasiveness of trophoblastic cells*. Reprod Biol, 2017. **17**(3): p. 218-224.
32. al-Lamki, R.S., J.N. Skepper, and G.J. Burton, *Are human placental bed giant cells merely aggregates of small mononuclear trophoblast cells? An ultrastructural and immunocytochemical study*. Hum Reprod, 1999. **14**(2): p. 496-504.
33. Ramsey, E.M.v.M.W.D., *Placental vasculature and circulation in primates: a review. Placental Vascularization and Blood Flow*. Basic Research and Clinical Applications, 1988: p. 217-233.
34. Burton, G.J., *Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function*. J Anat, 2009. **215**(1): p. 27-35.
35. Kurt Benirschke M.D., G.J.B.M.D., D.Sc. & Rebecca N. Baergen M.D. , *Early Development of the Human Placenta*. Pathology of the Human Placenta 2012. **First Online: 01 January 2012**: p. p 41–53.
36. Castellucci, M., et al., *The development of the human placental villous tree*. Anat Embryol (Berl), 1990. **181**(2): p. 117-28.
37. Hanna, J., et al., *Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface*. Nat Med, 2006. **12**(9): p. 1065-74.
38. Faas, M.M. and P. de Vos, *Uterine NK cells and macrophages in pregnancy*. Placenta, 2017. **56**: p. 44-52.
39. Soares, M.J., et al., *Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell lineage*. J Reprod Dev, 2012. **58**(3): p. 283-7.
40. Bonagura, T.W., et al., *Prematurely elevating estradiol in early baboon pregnancy suppresses uterine artery remodeling and expression of extravillous*

placental vascular endothelial growth factor and alpha1beta1 and alpha5beta1 integrins. Endocrinology, 2012. **153**(6): p. 2897-906.

41. Arias-Stella, J., *Atypical endometrial changes associated with the presence of chorionic tissue.* AMA Arch Pathol, 1954. **58**(2): p. 112-28.
42. Burton, G.J., et al., *Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(6): p. 2954-9.
43. Burton, G.J., E. Jauniaux, and D.S. Charnock-Jones, *Human early placental development: potential roles of the endometrial glands.* Placenta, 2007. **28 Suppl A**: p. S64-9.
44. Spencer, T.E., et al., *Conceptus signals for establishment and maintenance of pregnancy.* Anim Reprod Sci, 2004. **82-83**: p. 537-50.
45. Stewart, M.D., et al., *Prolactin receptor and uterine milk protein expression in the ovine endometrium during the estrous cycle and pregnancy.* Biol Reprod, 2000. **62**(6): p. 1779-89.
46. Hempstock, J., et al., *Endometrial glands as a source of nutrients, growth factors and cytokines during the first trimester of human pregnancy: a morphological and immunohistochemical study.* Reprod Biol Endocrinol, 2004. **2**: p. 58.
47. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy.* Placenta, 2017. **60**: p. 134-139.
48. Burton, G.J., T. Cindrova-Davies, and M.Y. Turco, *Review: Histotrophic nutrition and the placental-endometrial dialogue during human early pregnancy.* Placenta, 2020. **102**: p. 21-26.
49. Dunk, C., et al., *Failure of Decidualization and Maternal Immune Tolerance Underlies Uterovascular Resistance in Intra Uterine Growth Restriction.* Front Endocrinol (Lausanne), 2019. **10**: p. 160.
50. Conrad, K.P., M.B. Rabaglino, and E.D. Post Uiterweer, *Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia.* Placenta, 2017. **60**: p. 119-129.
51. Chavan, A.R., O.W. Griffith, and G.P. Wagner, *The inflammation paradox in the evolution of mammalian pregnancy: turning a foe into a friend.* Curr Opin Genet Dev, 2017. **47**: p. 24-32.
52. Castellucci, M., et al., *Mitosis of the Hofbauer cell: possible implications for a fetal macrophage.* Placenta, 1987. **8**(1): p. 65-76.

53. Bartels, H.C., et al., *Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers*. Dis Markers, 2018. **2018**: p. 1507674.
54. Silver, R.M. and K.D. Barbour, *Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2015. **42**(2): p. 381-402.
55. Forster, D.S., *A Case of Placenta Accreta*. Can Med Assoc J, 1927. **17**(2): p. 204-7.
56. Jauniaux, E., et al., *New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum*. Am J Obstet Gynecol, 2022. **227**(3): p. 384-391.
57. Vinograd, A., et al., *Placenta accreta is an independent risk factor for late pre-term birth and perinatal mortality*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(12): p. 1381-7.
58. Upson, K., et al., *Placenta accreta and maternal morbidity in the Republic of Ireland, 2005-2010*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(1): p. 24-9.
59. Garmi, G. and R. Salim, *Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta*. Obstet Gynecol Int, 2012. **2012**: p. 873929.
60. Jauniaux, E., et al., *FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology*. Int J Gynaecol Obstet, 2018. **140**(3): p. 265-273.
61. Cunningham, F.G., K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey, ve C.Y. Spong, *Obstetrical Hemorrhage*. Williams Obstetrics, 2018. **McGraw-Hill Education: New York, NY**.
62. Jauniaux, E., et al., *FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders*. Int J Gynaecol Obstet, 2019. **146**(1): p. 20-24.
63. Mc, K.R. and E. D'Errico, *Placenta accreta: clinical manifestations and conservative management*. N Engl J Med, 1951. **245**(5): p. 159-65.
64. Mehrabadi, A., et al., *Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(4): p. 814-821.
65. Khong, T.Y., *The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic*. J Clin Pathol, 2008. **61**(12): p. 1243-6.
66. Creanga, A.A., et al., *Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(1): p. 5-12.

67. Creanga, A.A., et al., *Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013*. Obstet Gynecol, 2017. **130**(2): p. 366-373.
68. Awan, N., M.J. Bennett, and W.A. Walters, *Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review at the Royal Hospital for Women, Sydney*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2011. **51**(3): p. 210-5.
69. Eller, A.G., et al., *Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(2 Pt 1): p. 331-337.
70. Rossi, A.C., R.H. Lee, and R.H. Chmait, *Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2010. **115**(3): p. 637-644.
71. Eshkoli, T., et al., *Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(3): p. 219 e1-7.
72. Cunningham, K.M., A. Anwar, and S.W. Lindow, *The recurrence risk of placenta accreta following uterine conserving management*. J Neonatal Perinatal Med, 2015. **8**(4): p. 293-6.
73. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Placentation in the Human and Higher Primates*. Adv Anat Embryol Cell Biol, 2021. **234**: p. 223-254.
74. Khong, T.Y. and W.B. Robertson, *Placenta creta and placenta praevia creta*. Placenta, 1987. **8**(4): p. 399-409.
75. 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.
76. Garmi, G., et al., *The effects of decidual injury on the invasion potential of trophoblastic cells*. Obstet Gynecol, 2011. **117**(1): p. 55-59.
77. Morris, H., *Surgical pathology of the lower uterine segment caesarean section scar: is the scar a source of clinical symptoms?* Int J Gynecol Pathol, 1995. **14**(1): p. 16-20.
78. Wu, C., et al., *A preliminary study of uterine scar tissue following cesarean section*. J Perinat Med, 2018. **46**(4): p. 379-386.
79. Bij de Vaate, A.J., et al., *Prevalence, potential risk factors for development and symptoms related to the presence of uterine niches following Cesarean section: systematic review*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(4): p. 372-82.

80. Jauniaux, E., A. Moffett, and G.J. Burton, *Placental Implantation Disorders*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2020. **47**(1): p. 117-132.
81. Ananth, C.V., et al., *Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(1): p. 275-81.
82. Thurn, L., et al., *Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries*. BJOG, 2016. **123**(8): p. 1348-55.
83. Silver, R.M., et al., *Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(6): p. 1226-32.
84. Breen, J.L., et al., *Placenta accreta, increta, and percreta. A survey of 40 cases*. Obstet Gynecol, 1977. **49**(1): p. 43-7.
85. Adler, E., et al., *Increased placental trophoblast inclusions in placenta accreta*. Placenta, 2014. **35**(12): p. 1075-8.
86. Laban, M., et al., *Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. **181**: p. 284-8.
87. Timor-Tritsch, I.E., et al., *Cesarean scar pregnancy and early placenta accreta share common histology*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014. **43**(4): p. 383-95.
88. Zosmer, N., et al., *Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2015. **46**(3): p. 367-75.
89. Rac, M.W., et al., *Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester*. J Ultrasound Med, 2016. **35**(2): p. 263-9.
90. Jauniaux, E., et al., *Ultrasound-histopathologic features of the utero-placental interface in placenta accreta spectrum*. Placenta, 2020. **97**: p. 58-64.
91. Khong, T.Y., et al., *Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants*. Br J Obstet Gynaecol, 1986. **93**(10): p. 1049-59.
92. Abbas, Y., et al., *Investigation of human trophoblast invasion in vitro*. Hum Reprod Update, 2020. **26**(4): p. 501-513.
93. Jauniaux, E. and D. Jurkovic, *Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease*. Placenta, 2012. **33**(4): p. 244-51.

94. Hannon, T., et al., *Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta - an immunohistochemical study*. Placenta, 2012. **33**(12): p. 998-1004.
95. American College of, O., Gynecologists, and M. Society for Maternal-Fetal, *Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum*. Obstet Gynecol, 2018. **132**(6): p. e259-e275.
96. Duzyj, C.M., et al., *Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study*. BJOG, 2018. **125**(11): p. 1441-1448.
97. Goh, W.A. and I. Zalud, *Placenta accreta: diagnosis, management and the molecular biology of the morbidly adherent placenta*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(11): p. 1795-800.
98. Wehrum, M.J., et al., *Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(5): p. 411 e1-411 e11.
99. Klar, M. and K.B. Michels, *Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies--a meta-analysis*. J Perinat Med, 2014. **42**(5): p. 571-83.
100. Carusi, D.A., *The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors*. Clin Obstet Gynecol, 2018. **61**(4): p. 733-742.
101. Usta, I.M., et al., *Placenta previa-accreta: risk factors and complications*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 2): p. 1045-9.
102. Miller, D.A., J.A. Chollet, and T.M. Goodwin, *Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **177**(1): p. 210-4.
103. Clark, S.L., P.P. Koonings, and J.P. Phelan, *Placenta previa/accreta and prior cesarean section*. Obstet Gynecol, 1985. **66**(1): p. 89-92.
104. Hung, T.H., et al., *Risk factors for placenta accreta*. Obstet Gynecol, 1999. **93**(4): p. 545-50.
105. Gielchinsky, Y., et al., *Placenta accreta--summary of 10 years: a survey of 310 cases*. Placenta, 2002. **23**(2-3): p. 210-4.
106. Rac, M.W.F., et al., *Cervical Length in Patients at Risk for Placenta Accreta*. J Ultrasound Med, 2017. **36**(7): p. 1431-1436.

107. Sumigama, S., et al., *Uterine sutures at prior caesarean section and placenta accreta in subsequent pregnancy: a case-control study*. BJOG, 2014. **121**(7): p. 866-74; discussion 875.
108. Kamara, M., et al., *The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study*. BJOG, 2013. **120**(7): p. 879-86.
109. Gyamfi-Bannerman, C., et al., *Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(6): p. 1332-7.
110. Fitzpatrick, K.E., et al., *Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52893.
111. Gill, L.A., et al., *Septic abortion with placenta accreta in pregnancy after endometrial ablation*. Obstet Gynecol, 2015. **125**(4): p. 822-824.
112. Pron, G., et al., *Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(1): p. 67-76.
113. Bowman, Z.S., et al., *Cervical insufficiency and placenta accreta after prior pelvic radiation*. J Obstet Gynaecol, 2014. **34**(8): p. 735.
114. Gilliam, M., D. Rosenberg, and F. Davis, *The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(6): p. 976-80.
115. Sentilhes, L., et al., *Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accreta*. Hum Reprod, 2010. **25**(11): p. 2803-10.
116. Seow, K.M., et al., *Subsequent pregnancy outcome after conservative treatment of a previous cesarean scar pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(12): p. 1167-72.
117. Rombauts, L., et al., *Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537 singleton assisted reproduction technology births*. Hum Reprod, 2014. **29**(12): p. 2787-93.
118. Kaser, D.J., et al., *Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta*. Fertil Steril, 2015. **103**(5): p. 1176-84 e2.
119. Weigert, M., et al., *The effect of smoking on oocyte quality and hormonal parameters of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer*. J Assist Reprod Genet, 1999. **16**(6): p. 287-93.

120. Esh-Broder, E., et al., *Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review*. BJOG, 2011. **118**(9): p. 1084-9.
121. Hayashi, M., et al., *Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used*. Fertil Steril, 2012. **98**(4): p. 922-8.
122. Samuel, A., et al., *Fraction of cell-free fetal DNA in the maternal serum as a predictor of abnormal placental invasion-a pilot study*. Prenat Diagn, 2013. **33**(11): p. 1050-3.
123. Sekizawa, A., et al., *Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta*. Clin Chem, 2002. **48**(2): p. 353-4.
124. Becker, R.H., et al., *The relevance of placental location at 20-23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(6): p. 496-501.
125. Dawson, W.B., et al., *Translabial ultrasonography and placenta previa: does measurement of the os-placenta distance predict outcome?* J Ultrasound Med, 1996. **15**(6): p. 441-6.
126. Silver, R.M., *Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta*. Obstet Gynecol, 2015. **126**(3): p. 654-668.
127. Leerentveld, R.A., et al., *Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization*. Obstet Gynecol, 1990. **76**(5 Pt 1): p. 759-62.
128. Sherman, S.J., et al., *Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta previa?* Ultrasound Obstet Gynecol, 1992. **2**(4): p. 256-60.
129. Mustafa, S.A., et al., *Transvaginal ultrasonography in predicting placenta previa at delivery: a longitudinal study*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2002. **20**(4): p. 356-9.
130. Faiz, A.S. and C.V. Ananth, *Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. **13**(3): p. 175-90.
131. Cresswell, J.A., et al., *Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis*. Trop Med Int Health, 2013. **18**(6): p. 712-24.
132. Weis, M.A., et al., *Natural history of placenta previa in twins*. Obstet Gynecol, 2012. **120**(4): p. 753-8.

133. Karami, M., E. Jenabi, and B. Fereidooni, *The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018. **31**(14): p. 1940-1947.
134. Dashe, J.S., *Toward consistent terminology of placental location*. Semin Perinatol, 2013. **37**(5): p. 375-9.
135. Bhide, A., et al., *Placental edge to internal os distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia*. BJOG, 2003. **110**(9): p. 860-4.
136. Belfort, M.A., A.A. Shamshirsaz, and K.A. Fox, *The diagnosis and management of morbidly adherent placenta*. Semin Perinatol, 2018. **42**(1): p. 49-58.
137. Bloomfield, V., S. Rogers, and N. Leyland, *Placenta accreta spectrum*. CMAJ, 2020. **192**(34): p. E980.
138. Eichelberger, K.Y., et al., *Placenta previa in the second trimester: sonographic and clinical factors associated with its resolution*. Am J Perinatol, 2011. **28**(9): p. 735-9.
139. Dashe, J.S., et al., *Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(5 Pt 1): p. 692-7.
140. Heller, H.T., et al., *Outcomes of pregnancies with a low-lying placenta diagnosed on second-trimester sonography*. J Ultrasound Med, 2014. **33**(4): p. 691-6.
141. Taipale, P., V. Hiilesmaa, and P. Ylostalo, *Transvaginal ultrasonography at 18-23 weeks in predicting placenta previa at delivery*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998. **12**(6): p. 422-5.
142. Oppenheimer, L., et al., *Diagnosis of low-lying placenta: can migration in the third trimester predict outcome?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **18**(2): p. 100-2.
143. Reddy, U.M., et al., *Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop*. J Ultrasound Med, 2014. **33**(5): p. 745-57.
144. Shamshirsaz, A.A., et al., *Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(2): p. 218 e1-9.

145. Konijeti, R., J. Rajfer, and A. Askari, *Placenta percreta and the urologist*. Rev Urol, 2009. **11**(3): p. 173-6.
146. Tam Tam, K.B., J. Dozier, and J.N. Martin, Jr., *Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. **25**(4): p. 329-34.
147. Comstock, C.H. and R.A. Bronsteen, *The antenatal diagnosis of placenta accreta*. BJOG, 2014. **121**(2): p. 171-81; discussion 181-2.
148. Berkley, E.M. and A.Z. Abuhamad, *Prenatal diagnosis of placenta accreta: is sonography all we need?* J Ultrasound Med, 2013. **32**(8): p. 1345-50.
149. Happe, S.K., et al., *Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum*. J Ultrasound Med, 2020. **39**(10): p. 1907-1915.
150. Warshak, C.R., et al., *Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(3 Pt 1): p. 573-81.
151. Elhawary, T.M., N.L. Dabees, and M.A. Youssef, *Diagnostic value of ultrasonography and magnetic resonance imaging in pregnant women at risk for placenta accreta*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(14): p. 1443-9.
152. Chou, M.M., E.S. Ho, and Y.H. Lee, *Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. **15**(1): p. 28-35.
153. Pilloni, E., et al., *Accuracy of ultrasound in antenatal diagnosis of placental attachment disorders*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **47**(3): p. 302-7.
154. Collins, S.L., et al., *Three-Dimensional Power Doppler Ultrasonography for Diagnosing Abnormally Invasive Placenta and Quantifying the Risk*. Obstet Gynecol, 2015. **126**(3): p. 645-653.
155. Shih, J.C., et al., *Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: comparison with gray-scale and color Doppler techniques*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **33**(2): p. 193-203.
156. Chou, M.M., et al., *Sonographic appearance of tornado blood flow in placenta previa accreta/increta*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(4): p. 362-3.
157. Rac, M.W., et al., *Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(3): p. 343 e1-7.

158. Twickler, D.M., et al., *Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery*. J Matern Fetal Med, 2000. **9**(6): p. 330-5.
159. Cali, G., et al., *Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(4): p. 406-12.
160. Bauwens, J., et al., *[Placenta accreta: can prenatal diagnosis be performed? Ultrasound and MRI interests. About 27 cases]*. Gynecol Obstet Fertil, 2014. **42**(5): p. 306-11.
161. Venu Jain, H.B., Emmanuel Bujold, *Guideline No. 402: Diagnosis and Management of Placenta Previa*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, july 2020.
162. Timor-Tritsch, I.E. and R.A. Yunis, *Confirming the safety of transvaginal sonography in patients suspected of placenta previa*. Obstet Gynecol, 1993. **81**(5 (Pt 1)): p. 742-4.
163. Al Wadi, K., et al., *Evaluating the safety of labour in women with a placental edge 11 to 20 mm from the internal cervical Os*. J Obstet Gynaecol Can, 2014. **36**(8): p. 674-677.
164. Wortman, A.C., et al., *Bleeding complications in pregnancies with low-lying placenta*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(9): p. 1367-71.
165. Shamshirsaz, A.A., et al., *Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **216**(6): p. 612 e1-612 e5.
166. Pettit, K.E., et al., *Maternal and neonatal outcomes among scheduled versus unscheduled deliveries in women with prenatally diagnosed, pathologically proven placenta accreta*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019. **32**(6): p. 927-931.
167. Angstmann, T., et al., *Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(1): p. 38 e1-9.
168. Eller, A.G., et al., *Optimal management strategies for placenta accreta*. BJOG, 2009. **116**(5): p. 648-54.
169. Carson, S.A. and A.N. Kallen, *Diagnosis and Management of Infertility: A Review*. JAMA, 2021. **326**(1): p. 65-76.
170. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, a.a.o. and M. Practice Committee of the American Society for

Reproductive, *Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion*. Fertil Steril, 2021. **116**(5): p. 1255-1265.

171. Boivin, J., E. Griffiths, and C.A. Venetis, *Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies*. BMJ, 2011. **342**: p. d223.
172. Ghaffari, F. and A. Arabipoor, *The role of conception type in the definition of primary and secondary infertility*. Int J Reprod Biomed, 2018. **16**(5): p. 355-356.
173. Miller, J.H., et al., *The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 952-7.
174. Huang, J.Y. and Z. Rosenwaks, *Assisted reproductive techniques*. Methods Mol Biol, 2014. **1154**: p. 171-231.
175. Sunderam, S., et al., *Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2012*. MMWR Surveill Summ, 2015. **64**(6): p. 1-29.
176. Choe, J. and A.L. Shanks, *In Vitro Fertilization*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
177. Kolibianakis, E.M., B. Tarlatzis, and P. Devroey, *GnRH antagonists in IVF*. Reprod Biomed Online, 2005. **10**(6): p. 705-12.
178. Fanchin, R., et al., *Luteal estradiol pre-treatment coordinates follicular growth during controlled ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists*. Hum Reprod, 2003. **18**(12): p. 2698-703.
179. Steptoe, P.C. and R.G. Edwards, *Birth after the reimplantation of a human embryo*. Lancet, 1978. **2**(8085): p. 366.
180. Aboulghar, M.A., et al., *In vitro fertilization in a spontaneous cycle: a successful simple protocol*. J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995), 1995. **21**(4): p. 337-40.
181. Pelinck, M.J., et al., *Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature*. Hum Reprod Update, 2002. **8**(2): p. 129-39.
182. Dosouto, C., T. Haahr, and P. Humaidan, *Advances in ovulation trigger strategies*. Panminerva Med, 2019. **61**(1): p. 42-51.
183. Glujovsky, D., et al., *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(6): p. CD002118.

184. Rienzi, L., et al., *Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance*. Hum Reprod Update, 2017. **23**(2): p. 139-155.
185. Nagy, Z.P., D. Shapiro, and C.C. Chang, *Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment*. Fertil Steril, 2020. **113**(2): p. 241-247.
186. Lawrenz, B., et al., *The ART of frozen embryo transfer: back to nature!* Gynecol Endocrinol, 2020. **36**(6): p. 479-483.
187. Borini, A., et al., *Clinical efficiency of oocyte and embryo cryopreservation*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1127**: p. 49-58.
188. Stormlund, S., et al., *Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial*. BMJ, 2020. **370**: p. m2519.
189. Trounson, A. and L. Mohr, *Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo*. Nature, 1983. **305**(5936): p. 707-9.
190. Ghobara, T. and P. Vandekerckhove, *Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. CD003414.
191. Young, J.R. and R.B. Jaffe, *Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of estradiol*. J Clin Endocrinol Metab, 1976. **42**(3): p. 432-42.
192. Miles, R.A., et al., *Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study*. Fertil Steril, 1994. **62**(3): p. 485-90.
193. Xu, J., et al., *Endometrial Preparation for Frozen-Thawed Embryo Transfer With or Without Pretreatment With GnRH Agonist: A Randomized Controlled Trial at Two Centers*. Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 722253.
194. Weinerman, R. and M. Mainigi, *Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale*. Fertil Steril, 2014. **102**(1): p. 10-8.
195. Mesen, T.B. and S.L. Young, *Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2015. **42**(1): p. 135-51.
196. Tourgeman, D.E., et al., *Serum and tissue hormone levels of vaginally and orally administered estradiol*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(6 Pt 1): p. 1480-3.

197. van de Vijver, A., et al., *Cryopreserved embryo transfer in an artificial cycle: is GnRH agonist down-regulation necessary?* Reprod Biomed Online, 2014. **29**(5): p. 588-94.
198. von Wolff, M., *The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019. **33**(1): p. 35-45.
199. Krasnow, J.S., et al., *Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity.* Fertil Steril, 1996. **65**(2): p. 332-6.
200. Kahraman, S., et al., *Transdermal versus oral estrogen: clinical outcomes in patients undergoing frozen-thawed single blastocyst transfer cycles without GnRHa suppression, a prospective randomized clinical trial.* J Assist Reprod Genet, 2019. **36**(3): p. 453-459.
201. Davar, R., et al., *A Comparison of the Effects of Transdermal Estradiol and Estradiol Valerate on Endometrial Receptivity in Frozen-thawed Embryo Transfer Cycles: A Randomized Clinical Trial.* J Reprod Infertil, 2016. **17**(2): p. 97-103.
202. Madero, S., et al., *Endometrial preparation: effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer.* Hum Reprod, 2016. **31**(8): p. 1755-64.
203. Hizkiyahu, R., et al., *Does increasing estrogen dose during frozen embryo transfer affect pregnancy rate?* J Assist Reprod Genet, 2022. **39**(5): p. 1081-1085.
204. Granne, I., et al., *Embryo cryopreservation: evidence for practice.* Hum Fertil (Camb), 2008. **11**(3): p. 159-72.
205. El-Toukhy, T., et al., *The relationship between endometrial thickness and outcome of medicated frozen embryo replacement cycles.* Fertil Steril, 2008. **89**(4): p. 832-9.
206. Groenewoud, E.R., et al., *What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update, 2013. **19**(5): p. 458-70.
207. von Versen-Hoynck, F., et al., *Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum.* Hypertension, 2019. **73**(3): p. 640-649.
208. Haddad, G., et al., *Intramuscular route of progesterone administration increases pregnancy rates during non-downregulated frozen embryo transfer cycles.* J Assist Reprod Genet, 2007. **24**(10): p. 467-70.

209. Salehpour, S., M. Tamimi, and N. Saharkhiz, *Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): A randomized clinical trial*. Iran J Reprod Med, 2013. **11**(11): p. 913-8.
210. Taraborrelli, S., *Physiology, production and action of progesterone*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015. **94 Suppl 161**: p. 8-16.
211. Choi, S.J., *Use of progesterone supplement therapy for prevention of preterm birth: review of literatures*. Obstet Gynecol Sci, 2017. **60**(5): p. 405-420.
212. Leonard, P.H., et al., *Progesterone support for frozen embryo transfer: intramuscular versus vaginal suppository demonstrates no difference in a cohort*. J Reprod Med, 2015. **60**(3-4): p. 103-8.
213. de Ziegler, D., et al., *A randomized trial comparing the endometrial effects of daily subcutaneous administration of 25 mg and 50 mg progesterone in aqueous preparation*. Fertil Steril, 2013. **100**(3): p. 860-6.
214. Gelbaya, T.A., et al., *Definition and epidemiology of unexplained infertility*. Obstet Gynecol Surv, 2014. **69**(2): p. 109-15.
215. Ginstrom Erstad, E., et al., *Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(3): p. 378 e1-378 e10.
216. Ferraretti, A.P., et al., *Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE*. Hum Reprod, 2012. **27**(9): p. 2571-84.
217. Romundstad, L.B., et al., *Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother*. Hum Reprod, 2006. **21**(9): p. 2353-8.
218. Iacovelli, A., et al., *Risk factors for abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020. **33**(3): p. 471-481.
219. Hessami, K., et al., *Clinical Correlates of Placenta Accreta Spectrum Disorder Depending on the Presence or Absence of Placenta Previa: A Systematic Review and Meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2022. **140**(4): p. 599-606.
220. Qin, J., et al., *Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies*. Fertil Steril, 2016. **105**(1): p. 73-85 e1-6.

221. McShane, P.M., P.S. Heyl, and M.F. Epstein, *Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta previa*. Obstet Gynecol, 1985. **65**(2): p. 176-82.
222. Allen, V.M., et al., *RETIRED: Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology*. J Obstet Gynaecol Can, 2006. **28**(3): p. 220-233.
223. Jauniaux, E., et al., *Epidemiology of placenta previa accreta: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2019. **9**(11): p. e031193.
224. Matsuzaki, S., et al., *Trends, characteristics, and outcomes of placenta accreta spectrum: a national study in the United States*. Am J Obstet Gynecol, 2021. **225**(5): p. 534 e1-534 e38.
225. Ogawa, K., et al., *Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa*. Arch Gynecol Obstet, 2022. **305**(3): p. 607-615.
226. 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.
227. Jauniaux, E., et al., *Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2019. **221**(3): p. 208-218.
228. Imudia, A.N., et al., *Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study*. Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 168-173.
229. Albrecht, E.D., et al., *Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy*. Placenta, 2006. **27**(4-5): p. 483-90.
230. Bonagura, T.W., et al., *Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy*. Endocrinology, 2008. **149**(10): p. 5078-87.
231. Qin, J., et al., *Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies*. Fertil Steril, 2015. **103**(6): p. 1492-508 e1-7.

232. Pandey, S., et al., *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2012. **18**(5): p. 485-503.
233. Zelop, C.M., et al., *Emergency peripartum hysterectomy*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(5): p. 1443-8.
234. Petersen, S.H., et al., *Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries*. Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(2): p. 226 e1-226 e19.
235. Nagata, C., et al., *Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study*. BMC Pregnancy Childbirth, 2019. **19**(1): p. 77.
236. Hacer Uyanikoglu ass.prof, U.G.m.a.S.K.P.M., *Frozen-Thawed Blastocysts Transfer Cycle in Patients with Dysmorphic Uteri After Hysteroscopic Metroplasty: A Case-Controlled Study in a Single In-Vitro Fertility Center*.
 . Journal of Gynecologic Surgery. **Vol. 39, No. 1**.
237. Modest, A.M., et al., *Placenta Accreta Spectrum: In Vitro Fertilization and Non-In Vitro Fertilization and Placenta Accreta Spectrum in a Massachusetts Cohort*. Am J Perinatol, 2021. **38**(14): p. 1533-1539.
238. Niederberger, C., et al., *Forty years of IVF*. Fertil Steril, 2018. **110**(2): p. 185-324 e5.
239. Banker, M., et al., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): world report on assisted reproductive technologies, 2013*. Fertil Steril, 2021. **116**(3): p. 741-756.
240. Donnez, J. and M.M. Dolmans, *Fertility preservation in men and women: Where are we in 2021? Are we rising to the challenge?* Fertil Steril, 2021. **115**(5): p. 1089-1090.
241. Hsueh, Y.W., et al., *Finding of the optimal preparation and timing of endometrium in frozen-thawed embryo transfer: a literature review of clinical evidence*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1250847.
242. Katz, Z., et al., *Beneficial effect of hysteroscopic metroplasty on the reproductive outcome in a 'T-shaped' uterus*. Gynecol Obstet Invest, 1996. **41**(1): p. 41-3.
243. Fernandez, H., et al., *Surgical approach to and reproductive outcome after surgical correction of a T-shaped uterus*. Hum Reprod, 2011. **26**(7): p. 1730-4.

244. Zhao, Z., et al., *The influence of embryo stage on obstetric complications and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1186068.
245. Singh, B., et al., *Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications*. Fertil Steril, 2020. **113**(2): p. 252-257.
246. Moreno-Sepulveda, J., J.J. Espinos, and M.A. Checa, *Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis*. Reprod Biomed Online, 2021. **42**(6): p. 1131-1145.
247. Baldwin, H.J., et al., *Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated With Gynecologic Procedures*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(2): p. 227-233.
248. Wu, S., M. Kocherginsky, and J.U. Hibbard, *Abnormal placentation: twenty-year analysis*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(5): p. 1458-61.
249. Grimbizis, G.F., et al., *The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies*. Gynecol Surg, 2013. **10**(3): p. 199-212.
250. Chan, Y.Y., et al., *The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(6): p. 761-71.
251. Revel, A., *Defective endometrial receptivity*. Fertil Steril, 2012. **97**(5): p. 1028-32.
252. Rackow, B.W. and A. Arici, *Reproductive performance of women with mullerian anomalies*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007. **19**(3): p. 229-37.
253. Lin, P.C., et al., *Female genital anomalies affecting reproduction*. Fertil Steril, 2002. **78**(5): p. 899-915.
254. Berger, M.J. and D.P. Goldstein, *Impaired reproductive performance in DES-exposed women*. Obstet Gynecol, 1980. **55**(1): p. 25-7.
255. Herbst, A.L., et al., *Reproductive and gynecologic surgical experience in diethylstilbestrol-exposed daughters*. Am J Obstet Gynecol, 1981. **141**(8): p. 1019-28.

256. Di Spiezio Sardo, A., et al., *Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study*. Reprod Biomed Online, 2015. **30**(2): p. 166-74.
257. Boza, A., et al., *Surgical correction of T-shaped uteri in women with reproductive failure: Long term anatomical and reproductive outcomes*. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019. **48**(1): p. 39-44.
258. Di Spiezio Sardo, A., et al., *Long-Term Reproductive Outcomes after Hysteroscopic Treatment of Dysmorphic Uteri in Women with Reproductive Failure: An European Multicenter Study*. J Minim Invasive Gynecol, 2020. **27**(3): p. 755-762.
259. Garzon, S., et al., *Hysteroscopic Metroplasty for T-Shaped Uterus: A Systematic Review and Meta-analysis of Reproductive Outcomes*. Obstet Gynecol Surv, 2020. **75**(7): p. 431-444.

11.EKLER

Ek-1 Etik Kurul Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU										
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU										
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ		ETİK KURULUNUN ADI Gazi Üniversitesi G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu TELEFON 0312 202 69 58 FAXS 0312 202 46 72 E-POSTA etikkurul@ga.edu.tr								
BAŞVURU BİLGİLERİ		ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Plasenta previa ve plasenta invazyon anomalilerinin (plasenta akreata, plasenta inkreata, plasenta perkreata) görülme sıklığının IVF gebelik ve spontan gebelik sağlanan hastalarda karşılaştırılması						
		KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Nurya BOZKURT						
		KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ		Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / GÜTF						
		ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalara veya arşiv taramaları- Uzmanlık tezi						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒		ÇOK MERKEZLİ ☐		ULUSAL ☒		ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER		Belge Adı		Tarihi		Ver. No		Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		27.10.2023		1		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
		AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU						Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER		Belge Adı						Açıklama		
		ARAŞTIRMA BÜTÇESİ								
		BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU								
		DİĞER								
KARAR BİLGİLERİ		Karar No: 848		Toplantı tarihi: 13.11						
		Plasenta previa ve plasenta invazyon anomalilerinin (plasenta akreata, plasenta inkreata, plasenta perkreata) görülme sıklığının IVF gebelik ve spontan gebelik sağlanan hastalarda karşılaştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üyeleri ile karar verilmiştir.								
KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik						
ANIN UNVANI / ADI / SOYADI				İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
Unvanı/Adı/Soyadı				Uzmanlık Alanı		Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım
Ebru ARHAN		Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD.		GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN		Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı		GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Aylin SEPİCİ DİNÇEL		Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı		GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
KURULUN BAŞKANININ SORUMLU ÜYE										

12.ÖZGEÇMİŞ

Adı: Şüheda

Soyadı: Günbay

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık eğitimi 2019-2024

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2012-2018

Gazi Anadolu Lisesi 2008-2012

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Mikrobiyota ve Probiyotik Derneği

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar,ödüller,projeleri,yayınları): Terece C, Turan G, Uckan HH, Eser A, Ozler MR, Gunbay S, Taner MZ. The analysis of pregnancies terminated before and after the limit of viability: A medicolegal view. J Forensic Leg Med. 2023 Apr;95:102491. doi: 10.1016/j.jflm.2023.102491. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36758309.