



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PLASENTA İNVAZYON ANOMALİSİ SPEKTRUMU (PERKREATA,
AKREATA, İNKREATA) OLAN GEBELERDE KANDA NATURAL
KILLER AKTİVİTE DÜZEYİNİN KANTİTATİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Etkin KOCA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE

GAZİANTEP

NİSAN-2025



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PLASENTA İNVAZYON ANOMALİSİ SPEKTRUMU (PERKREATA,
AKREATA, İNKREATA) OLAN GEBELERDE KANDA NATURAL
KILLER AKTİVİTE DÜZEYİNİN KANTİTATİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Etkin KOCA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE**

**GAZİANTEP
NİSAN-2025**

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİNADI:

**PLASENTA İNVAZYON ANOMALİSİ SPEKTRUMU (PERKREATA,
AKREATA, İNKREATA) OLAN GEBELERDE KANDA NATURAL
KILLER AKTİVİTE DÜZEYİNİN KANTİTATİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Etkin KOCA

TARİH:22/04/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza)

Doç. Dr. Muhammed Hanifi BADEMKIRAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE
Tez Danışmanı

Tez Jürisi:

1. Prof. Dr. Ali İrfan KUTLAR
2. Prof. Dr. Özcan BALAT
3. Doç. Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE

I. TEŞEKKÜR

Hayatımın en anlamlı ve emek yoğun dönemlerinden birini geride bırakmanın gururunu yaşarken, bu sürecin her anında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen kişilere teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Bu tez, yalnızca bir çalışmanın ürünü değil, aynı zamanda hayatıma dokunan insanların değerli katkılarıyla şekillenen bir emeğin sonucudur.

Öncelikle, tez çalışmam boyunca rehberliği, bilgisi ve kıymetli vaktiyle bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Neslihan BAYRAMOĞLU TEPE'ye en derin teşekkürlerimi sunarım. Onun özverili desteği ve yönlendirmeleri olmasaydı, bu çalışmayı başarıyla tamamlamak mümkün olmayabilirdi.

Eşim Aslı SAYGILI KOCA'ya, her zaman yanımda olduğu, sabrı ve sevgisiyle bu zorlu süreçte bana güç verdiği için sonsuz teşekkür ederim. Aynı şekilde, sevgileriyle hayatımı aydınlatan çocuklarıma, bana her zaman ilham ve motivasyon kaynağı oldukları için minnettirim. Eğitim sürecim boyunca tecrübeleriyle bana ışık tutan, mesleki gelişimime önemli katkılarda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Özcan BALAT'a, Prof. Dr. A. İrfan KUTLAR'a Prof. Dr. Hüseyin Çağlayan ÖZCAN'a, Doç. Dr. M. Hanifi BADEMKIRAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Furkan ÇETİN'e; Prof. Dr. Seyithan TAYSI ya; aramızdan ayrılan değerli hocalarım Prof. Dr. Mete Gürol UĞUR, Doç. Dr. Özge KÖMÜRCÜ KARUSERCİ ve Doç. Dr. Seyhun SUCU ya şükranlarımı sunarım.

Eğitim süresi boyunca birlikte güzel anılar biriktirdiğim, bütün zorluklarla beraber mücadele ettiğimiz yolumun kesiştiği asistan arkadaşlarıma,

Cerrahinin bir ekip işi olduğunu bana her zaman hissettiren klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve sağlık personellerine,

Asistanlık süresi boyunca desteklerini hep hissettiğim dostlarım Op. Dr. Yusuf YILDIRIM, Harun Reşid TÜRKMENOĞLU, Baturalp BARUT, Murat GÜNENÇ, Zeynep AYDIN TURAN, Salih EROL, Mertan EKİCİ, Şeyma BOYBEY, Betül ULUTAŞ a sonsuz teşekkürlerimi, sevgi ve minnetimi sunuyorum.

Nisan-2025

Dr. Etkin KOCA

II. ÖZET

KOCA E., Plasenta İnvazyon Anomalisi Spektrumu (Perkreat, İnkreata, Akreata) Olan Hastalarda Natural Killer Aktivite Düzeyinin Kantitatif Olarak Araştırılması, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2025.

Amaç: Plasenta invazyon anomalisi spektrumu (Perkreat, İnkreata, Akreata) olan hastalarda natural killer aktivite düzeyinin kantitatif olarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve doğum polikliniğine 2024-2025 yılları arasında başvuran kronik hastalığı olmayan kronik ilaç kullanımı olmayan immunsupresif tedavi almayan kadınlardan plasenta akreata spektrumu (Perkreat, İnkreata, Akreata) tanısı konmuş hastalar ve invazyon anomalisi olmayan sezeryan olacak olan gebe gönüllülerden alınan 8 cc venöz kan örnekleri alınarak sarı jelli tüplere alındı. 39 plasenta invazyon spektrumuna sahip hastadan alınan kan serum örnekleri ve kontrol grubuna dahil edilmek üzere bu hastalıktan tanı almamış 39 bireyin kan serum örnekleri ile çalışıldı. Çalışmaya katılan gönüllülerden alınan kan örnekleri 1300-2000 g'de 10 dk santrifüj edilip eppendorflara porsiyonlanıp çalışma günü gelinceye kadar -80 derecede saklandı. Plasenta invazyon anomalisi spektrumu (PAS) grubuna dahil olan hastalardan klinik durumuna göre alınabilen patolojik materyaller (uterus, plasenta, uterus segmenti) raporlandı. Natural Killer Aktivite düzeyi ELIZA yöntemiyle değerlendirildi. Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sayısal değişkenlerin katılımcıların demografik özelliklerine göre analizinde iki grup içeren kategorik değişkenler için t testi (normal dağılım uygunluğu olan değişkenler için) veya Mann-Whitney U testi (normal dağılım uygunluğu olmayan değişkenler için), üç ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için tek yönlü varyans analizi (normal dağılım uygunluğu olan değişkenler için) veya Kruskal Wallis testi (normal dağılım uygunluğu olmayan değişkenler için) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare testi ile incelenmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Plasenta invazyon anomalileri (perkreat, inkreata, akreata) ile kontrol grubu arasında Natural Killer Hücre Aktivite düzeyi arasında anlamlı bir fark olmayıp; plasenta perkreat ile plasenta akreata arasında ($p < 0,05$) anlamlı fark bulunmuştur.

Sonuç: Plasenta perkreat ve plasenta akreata hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmuş olup plasenta perkreat hastalarında NK Hücre Aktivite düzeyi plasenta akreata hastalarına göre düşük bulunmuştur. Plasenta inkreata hasta grubu ise plasenta perkreat ve plasenta akreata grubuyla benzer sonuçlara sahip olup, anlamlı fark bulunamamıştır. Plasenta invazyon anomalisi spektrumu (perkreat, inkreata, akreata) hasta grubu ile kontrol grubu arasında Natural Killer Hücre Aktivite düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Plasenta perkreat olgularında düşük NK

hücre aktivitesi, trofoblast invazyonunun immün kontrolünde bozulma olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, NK hücrelerinin PAS patogenezindeki olası rolünü desteklemekte ve gelecekteki immün temelli tanısal yaklaşımlar için temel oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Plasenta perkreat, geçici ana iliak damar klempleme, segmenter uterin rezeksiyon, uterus koruyucu cerrahi.



III. ABSTRACT

KOCA E., Quantitative Investigation of Natural Killer Activity Levels in Patients with Placental Invasion Spectrum (Percreta, Increta, Accreta), Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Specialization Thesis, Gaziantep, 2025.

Objective: We aimed to quantitatively investigate the natural killer activity levels in patients with placental invasion spectrum anomalies (Percreta, Increta, Accreta).

Materials and Methods: 8 cc venous blood samples were collected into yellow gel tubes from women diagnosed with placental invasion anomalies (Percreta, Increta, Accreta) who were admitted to the Obstetrics and Gynecology Clinic of Gaziantep University Faculty of Medicine between 2024-2025. These women had no chronic diseases, were not on chronic medication, and were not receiving immunosuppressive therapy. Blood samples were also collected from pregnant volunteers without placental invasion anomalies who were scheduled for cesarean delivery as the control group. Blood serum samples from 39 patients with placental invasion spectrum (PAS) and 39 individuals in the control group without this diagnosis were analyzed. Blood samples collected from the volunteers were centrifuged at 1300-2000 g for 10 minutes, portioned into Eppendorf tubes, and stored at -80°C until the study day. Pathological materials (uterus, placenta, uterine segment) obtained from patients in the PAS group, based on their clinical condition, were documented. The natural killer activity level was assessed using the ELISA method. Descriptive statistics of the data obtained from the study were presented as mean, standard deviation, median, minimum, and maximum values for numerical variables, and as frequencies and percentages for categorical variables. The normality of distribution for numerical variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test. For the analysis of numerical variables according to the demographic characteristics of the participants, the independent samples t-test was used for variables with normal distribution in the case of categorical variables with two groups, while the Mann-Whitney U test was applied for variables without normal distribution. In cases involving categorical variables with three or more groups, one-way analysis of variance (ANOVA) was used for normally distributed variables, whereas the Kruskal-Wallis test was used for non-normally distributed variables. Relationships between categorical variables were analyzed using the Chi-square test. All analyses were performed using the SPSS version 22.0 software, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: There was no statistically significant difference in Natural Killer (NK) cell activity levels between the placenta invasion anomaly group (percreta, increta, accreta) and the control group; however, a significant difference was found between the placenta percreta and placenta accreta groups ($p < 0.05$).

Conclusion: A statistically significant difference was found between the placenta percreta and placenta accreta patient groups, with NK cell activity levels being lower in the placenta percreta group. The placenta increta group showed similar results to both the percreta and accreta groups, with no significant differences observed. No

statistically significant difference in NK cell activity was detected between the overall placenta invasion anomaly spectrum (percreta, increta, accreta) and the control group. The reduced NK cell activity observed in placenta percreta cases suggests a potential disruption in the immune regulation of trophoblast invasion. This finding supports the possible role of NK cells in the pathogenesis of PAS and may provide a foundation for future immune-based diagnostic approaches.

Keywords: Placenta percreta, temporary main iliac artery clamping, segmental uterine resection, uterus-preserving surgery.



IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	iii
II. ÖZET	iv
III. ABSTRACT	vi
IV. İÇİNDEKİLER	viii
V. SİMGE VE KISALTMALAR	ix
VI. ŞEKİLLER.....	xi
VII. TABLOLAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Plasenta Perkreata ve İnvazyon Anomalileri	1
1.2. Plasenta Akreata Spektrumu (PAS)	2
1.3. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği'nin (ACOG) Plasenta Yönetimi Yaklaşımları	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. PAS (Plasenta Akreata Spektrumu)	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve Patofizyoloji.....	4
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Tanı.....	6
2.1.5. PAS'ın 1. Trimester USG Bulguları.....	6
2.1.6. 2. ve 3. Trimester USG Bulguları.....	7
2.1.7. Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları	8
2.1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI).....	8
2.1.9. Laboratuvar Bulguları.....	9
2.1.10. Klinik Açıdan PAS'da Prenatal Yönetim.....	9
2.1.11. Anestezi	10
2.1.12. Bilgilendirilmiş Onam Formu	10
2.1.13. Kan Hazırlığı ve İlaçlar	10
2.1.14. Sistoskopi ve Üreter Kateterizasyonu.....	11

2.1.15. Stabil Plasenta Akreta Spektrumu ve Gebelerde Doğum Zamanlaması	11
2.2. Doğal Öldürücü Hücreler (Natural Killer)	13
2.2.1. Periferik Kan NK Hüclerelei.....	13
2.2.2. uNK Hücreleri	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Araştırma Türü ve Kapsamı	17
3.2. Çalışma Grupları	17
3.3. Örnek Seçimi, Zaman, ve İncelenen Değişkenler	24
3.4. İstatiksel Analiz.....	25
3.4.1. İstatistiksel Yöntem	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	42

V. SİMGE VE KISALTMALAR

ACOG	:Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji
CAMs	:Cellular Adhesion Molecules

C/S	:Sezaryen
CTL	:Sitotoksik T lenfosit
DC	:Dentritik hücre
DIC	:Dissemineintra Vasküler Koagülasyon
EMR	:Erken Membran Rüptürü
ES	:Eritrosit Replasmanı
FasL	:Fas ligandı
Fc	:Fragment crystallizable region
hCG	:Human Koryonik Gonadotropin
HİV	:İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA-E	:İnsan lokosit antijen-e
HMCP	:Hemocompetan
IUGR	:İntrauterin Gelişme Geriliği
LC	:Langerhans hücresi
Ly49	:Killer cell lectin-like receptor subfamily A
MCMV	:Fare sitomegalovirüs
MHC	:Majör histokompabilite kompleksi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
NKG2D	:Killer cell lectin like receptor-2D
NK	:Natural killer
NKA	:Natural killer aktivitesi
uNK	:Uterin Naturel Killer
NST	:Non-stress test
PAS	:Plasenta Akreta Spektrum
PP	:Plasenta Previa
PREOP HB	:Preoperatif Hemoglobin
POSTOPHB	:Postoperatif Hemoglobin
SMFM	:Maternal Fetal Tıp Derneği
TA-USG	:Transabdominal Ultrason
TDP	:Taze Donmuş Plazma
TRAIL	:TNF ilişkili apoptoz indükleyen ligand
TV-USG	:Transvajinal Ultrason

USG :Ultrason
VKI :Vücut-Kitleİndeksi



VI. ŞEKİLLER

Şekil 3.1. Plasenta Anterior Perkreata Doppler Ultrasonografi	19
Şekil 3.2. Plasenta Anterior Totalis Perkreata Lakünler	21
Şekil 3.3. Plasenta Anterior Perkreata Doppler US ile Mesane Invazyonu	23
Şekil 3.4. GE Voluson S8	23

Şekil 4.1. Geçirilmiş Sezeryan PAS Riski	30
--	----



VII. TABLOLAR

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Katılımcıların Dağılımı ve Patolojik Tanı Alt Grupları	26
---	----

Tablo 4.2. Tüm Katılımcılara Ait Demografik ve Klinik Özelliklerin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	27
Tablo 4.3. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Demografik, Obstetrik ve Klinik Özelliklerinin İstatistiksel Karşılaştırması	28
Tablo 4.4. Plasenta Akreata Spektrumu Alt Gruplarının Demografik, Obstetrik ve NK Hücre Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.5. Kontrol Grubu ile Plasenta Akreata Spektrumu Alt Gruplarının Natural Killer Hücre Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi	36



1. GİRİŞ

Plasenta invazyon anomalileri, obstetrik pratiğin en ciddi komplikasyonlarından biri olup, hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalite riskini artırmaktadır. Bu anomaliler, plasentanın uterus duvarına anormal derecede invazyonu ile karakterizedir ve akreata, inkreata ve perkreata olmak üzere üç farklı düzeyde sınıflandırılmaktadır. Özellikle plasenta perkreata, myometriumu aşarak seroza ve çevre dokulara yayılım gösterdiğinden, ciddi kanamalara ve cerrahi zorluklara neden olabilir. Günümüzde sezaryen oranlarındaki artış, plasental invazyon anomalilerinin insidansında da belirgin bir artışa yol açmıştır. Bu patolojilerin erken tanısı ve uygun cerrahi yönetimi, hastanın hayatını kurtarıcı nitelikte olabilir. Son yıllarda, bu vakaların immünolojik boyutları da araştırma konusu haline gelmiştir. Natural killer (NK) hücreleri, gebelikte immün toleransın sağlanmasında önemli rol oynayan hücreler arasında yer almaktadır. Ancak, plasenta invazyon anomalilerinde bu hücrelerin aktivitesinin nasıl değiştiği henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada, plasenta invazyon spektrumuna sahip gebelerde kan NK hücre aktivite düzeyleri kantitatif olarak incelenmiş ve sağlıklı gebelerle karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilerin, invazyon anomalilerinin immünolojik temeline ışık tutacağı ve klinik uygulamalarda yeni yaklaşımların önünü açacağı düşünülmektedir.

1.1. Plasenta Perkreata ve İnvazyon Anomalileri

Plasenta perkreata, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olup yaşamı tehdit eden bir invazyon anomalisi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu durum, desidua bazalisin tamamen ya da kısmen işlevini yitirmesi ve bariyer görevini yerine getirememesi sonucunda plasentanın myometriuma invazyonu ile ortaya çıkar (2). Plasental invazyon anomalileri, trofoblastik invazyon derecesine bağlı olarak üç ana gruba ayrılır: plasenta akreata, inkreata ve perkreata (3). Koryonik villusların myometriumu işgal etmeden sadece yüzeyine tutunması plasenta akreata olarak adlandırılır ve tüm vakaların yaklaşık % 80'ini oluşturur. Myometriumu kısmen işgal eden ancak serozaya ulaşmayan durumlar plasenta inkreata olarak tanımlanırken, serozayı ve bazen pelvik dokuları ya da mesaneyi işgal eden durumlar plasenta

perkreat olarak sınıflandırılır. Plasenta inkreata ve perkreat, sırasıyla % 15 ve % 5 oranında görülür (4).

1.2. Plasenta Akreata Spektrumu (PAS)

Plasenta akreata spektrumu (PAS), plasenta akreata, inkreata ve perkreta durumlarını içeren genel bir terimdir. Bu spektrum, ciddi komplikasyonlara yol açabilen önemli bir patolojik durumu ifade eder. Şiddetli kanama, masif kan transfüzyonu, üriner sistem hasarı, sıvı yüklenmesi, ek cerrahi işlemler, histerektomi, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), çoklu organ yetmezliği ve ölüm gibi komplikasyonlar bu durumun önemli sonuçlarıdır. Son yıllarda PAS vakalarının sayısında belirgin bir artış gözlemlenmiş olup, bu durumun obstetrik ve epidemiyolojik açıdan önemli oranlara ulaştığı rapor edilmiştir (3,5). PAS'a bağlı anne ölümleri % 3 ile % 10 arasında değişmektedir (6). Plasenta perkreat, trofoblastik dokuların myometriumu ve uterusun serozasını aşarak, zaman zaman mesane ve uterus çevresi dokulara kadar yayılım gösterebilen en ileri düzey invazyon anomalisidir (7). Doğum sonrası histerektomilerin en yaygın sebeplerinden biri, plasenta invazyon anomalileridir (8). Geçmişteki sezaryen operasyonlarının sayısındaki artış, ileri yaşta gebelikler ve plasenta previa, plasenta perkreat görülme sıklığını artıran önemli faktörlerdir (6). Plasenta akreata spektrumu için risk faktörleri arasında, daha önceki uterus cerrahileri, birden fazla gebelik, doğuştan gelen uterin anomaliler, submüköz myomlar, çok sayıda doğum yapmış olma, sigara kullanımı, yardımcı üreme yöntemleri, kürtaj öyküsü ve Asherman sendromu sayılabilir (9). Uterus üzerinde cerrahi işlem geçmişi arttıkça, plasenta previa ile birlikte plasenta invazyon anomalilerinin görülme sıklığı da artmaktadır. Dört veya daha fazla sezaryen geçiren kadınlarda bu oran % 67'ye ulaşırken, üç sezaryen öyküsü bulunanlarda % 40, iki sezaryen öyküsü olanlarda % 35-47 ve bir sezaryen öyküsü olanlarda % 11-25 arasında değişim göstermektedir. Uterin cerrahi işlem uygulanmamış kadınlarda ise bu oran % 1-5 arasında seyretmektedir (10). Araştırmalara göre, sezaryen oranlarındaki artışla birlikte PAS vakalarının görülme sıklığının son 50 yılda yaklaşık 10 kat arttığı bildirilmektedir. Özellikle, plasentanın myometriumu ve uterus serozasını aşarak çevre dokulara yayıldığı plasenta perkreta vakalarının sayısında hızlı bir artış olduğu vurgulanmaktadır (11).

1.3. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği'nin (ACOG) Plasenta Yönetimi Yaklaşımları

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG), ciddi kanama riskini azaltmak için plasentanın uterusu bırakılarak planlı bir erken doğum histerektomisi uygulanmasını önermektedir. Ayrıca, her hastaya uygulanacak cerrahi yönetimin; her hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre planlanması gerektiğini de vurgulamaktadır (12). Literatürde, birden fazla sezaryen operasyonu geçirmiş, çocuk sahibi olmayı arzulayan veya rahminin korunmasını isteyen hastalarda çeşitli yöntemlerin denendiği bildirilmektedir. Bu yöntemler arasında intraoperatif aort kompresyonu, Triple-P prosedürü, sezaryen kesi teknikleri, uterin arter devaskularizasyonu, servikal inversiyon, bilateral internal iliak arter balon oklüzyonu, embolizasyonu veya ligasyonu, plasentanın uterusu bırakılarak medikal tedavi uygulanması ve turnike yöntemi gibi teknikler yer almaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PAS (Plasenta Akreata Spektrumu)

2.1.1. Tanım

Plasenta akreata, 1937 yılında Irving ve Hertig tarafından 18 vaka üzerinde yapılan bir klinik çalışmada tanımlanmıştır. Klinik olarak plasentanın uterusu anormal derecede bağlılığı; histolojik olarak ise "tam veya kısmi desidua bazalis yokluğu" olarak ifade edilmektedir (13). FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu), plasenta akreata, inkreata ve perkrata terimlerini plasenta akreata spektrumu (PAS) bozuklukları olarak adlandırmayı önermiştir (14).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

PAS bozuklukları, sezaryen oranlarındaki artışla birlikte günümüzde daha yaygın hale gelmiştir. 2019 yılında gerçekleştirilen ve yaklaşık 5,8 milyon doğumu içeren bir çalışmada, 70.001 PAS vakası incelenmiş ve prevalans oranı % 0,17 olarak rapor edilmiştir (15).

PAS'ın etiyojisi, patofizyolojisi ve klinik süreçleri üzerine birçok araştırma yapılmış ve çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Bu çalışmalarda, sezaryen öyküsü ve önceki uterin cerrahiler gibi temel risk faktörlerinin yanı sıra, başka faktörlerin de bu durumu etkileyebileceği ortaya konmuştur. En yaygın kabul edilen hipoteze göre; uterusun önceki operasyonlar nedeniyle azalmış kanlanma gösteren skar bölgelerinde, normal plasenta gelişimi için gerekli olan desidualizasyon gerçekleşmez. Bu durum, ekstravillöz trofoblastların uterusu ve bazen çevre dokulara veya komşu organlara invazyon yapmasına yol açar (15,16). Bu hipotez, PAS hastalarının büyük bir kısmını oluşturan sezaryen doğum, küretaj veya myom operasyonu geçirmiş bireylerden elde edilen verilerle desteklenmektedir. Alternatif bir hipotez ise, trofoblastların skar bölgesinde büyüme faktörleri yoluyla anjiyogenezi tetikleyerek desidual invazyonu oluşturmalarıdır (16). Primigravidalarda görülen plasenta invazyon anomalileri ise, bikornuat uterus, adenomyozis ve submüköz myom gibi nadir vakalarda, endometriumdaki mikroskopik defektlerin normal endometrial doku ile birleşmesi ve plasenta invazyonuna neden olması ile açıklanabilir (16). Primigravidalarda görülen plasenta invazyon anomalileri ise, bikornuat uterus, adenomyozis ve submüköz myom gibi nadir vakalarda,

endometriumdaki mikroskopik defektlerin normal endometrial doku ile birleşmesi ve plasenta invazyonuna neden olması ile açıklanabilir (16).

Patologlar tarafından yapılan sınıflamaya göre, plasenta akreta spektrumu (PAS), trofoblastların myometriuma invazyon derinliğine bağlı olarak üç alt gruba ayrılmıştır (15,16). Bir retrospektif çalışmada, bu grupların görülme oranları şu şekildedir :

Plasenta akreta (% 63): Villusların, myometriumu invaze etmeden endometriuma yapışması durumu.

Plasenta inkreta (% 15): Villusların, myometriuma derinlemesine invazyon gerçekleştirmesi durumu.

Plasenta perkrata (% 22): Villusların, myometriumu tamamen invaze ederek serozaya ulaşması ve bazen pelvik organlar ile çevre dokulara invazyon gerçekleştirmesi durumu.

PAS tanısında altın standart yöntem histopatolojik değerlendirmedir. Ancak, aynı hastada akreta, inkreta ve perkrata formlarının bir arada bulunabilmesi, klinik ve histopatolojik tanımlar arasında tutarsızlıklara yol açabilir (17). Uterin cerrahi öyküsü olmayan gebelerde plasenta invazyon anomalileri nadiren görülmekle birlikte, bu durumun etiyojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (18). Plasenta akreta spektrumu (PAS), atoniye bağlı histerektominin en yaygın nedenidir ve bu operasyonlar sırasında genellikle 3000-5500 ml arasında kan kaybı meydana gelmektedir. PAS nedeniyle yapılan histerektomilerde mortalite oranı % 7 olarak bildirilmiştir (19,20).

2.1.3. Risk Faktörleri

Plasenta akreata spektrumu (PAS), en önemli risk faktörü geçirilmiş PP öyküsüdür. Sezeryan ile doğum yapmış 723 gebe ile yapılan bir çalışmada, PAS gelişim oranları 1. sezaryende % 3, 2. sezaryende % 11, 3. sezaryende % 40 ve 4 veya daha fazla sezaryende % 67 olarak rapor edilmiştir (10).

PAS için diğer risk faktörleri arasında; geçirilmiş kürtaj, skar gebelik, myomektomi, endometrial ablasyon, Asherman sendromu, uterin arter embolizasyonu, kornual gebelikte kornual rezeksiyon, endometrit, ileri anne yaşı, multiparite, yardımcı üreme teknikleri, kemoterapi ve radyasyon tedavileri, rahim içi araç kullanımı, plasentanın elle çıkarılması, çoğul gebelikler, adenomyozis,

geçirilmiş akreta öyküsü, submüköz myomlar, myotonik distrofi ve yapısal uterin anomalilerden bikornuat uterus yer almaktadır (21,22).

2.1.4. Tanı

Plasenta invazyon anomalilerinde prenatal tanı, sezaryen sırasında oluşabilecek ciddi maternal kan kaybını önlemek ve uygun cerrahi planlama yapmak açısından büyük önem taşımaktadır. Bu anomalilerin prenatal tanısının temel amacı masif hemoraji, eritrosit replasman ihtiyacı, peripartum histerektomi, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar ile anne ölüm riskini azaltmaya yönelik etkili bir cerrahi planlama yapmaktır (23). Ayrıca, üreter ve mesane yaralanmaları gibi cerrahi komplikasyonları önlemek açısından da prenatal tanı kritik bir öneme sahiptir (24).

Bir kohort çalışmasında, plasenta akreta tanısı alan 99 gebeden 62'sine prenatal, 37'sine ise intrapartum tanı konulmuştur. Prenatal tanı konulan grupta, eritrosit replasmanı ihtiyacının ve tahmini kan kaybının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (25). Rutin gebelik takiplerinde, klinik anamnez ve ultrasonografi ile PAS şüphesi oluşturulan durumlarda, kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır (26). PAS tanısında en yaygın kullanılan tarama yöntemi ultrasonografidir (27). Sezaryen öyküsü bulunan ve plasenta previa (PP) tanısı alan gebelerde, ultrasonografinin plasenta invazyon anomalilerini tespit etme duyarlılığı % 80, özgüllüğü ise % 95 olarak bildirilmiştir (28). Gebeliğin birinci trimesterinde PAS belirtileri ultrasonografi ile tespit edilebilir. Rutin gebelik kontrollerinde plasenta previa saptanan ve daha önce uterin cerrahi geçirmiş olan gebeler, gebeliğin 18-24. haftalarında transabdominal (TA-USG) ve transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bu dönemde invazyon anomalilerinin yaklaşık % 90'ı tespit edilebilse de yapılan çalışmalarda vakaların yarısında veya üçte ikisinde tanı konulmadığı bildirilmiştir. PAS tanısında, transvajinal ultrasonografi (TV-USG), transabdominal ultrasonografiye (TA-USG) göre daha yüksek doğruluk oranına sahiptir (29).

2.1.5. PAS'ın 1. Trimester USG Bulguları

PAS bulguları, birinci trimesterin 6-9. haftaları ile 11-14. haftaları arasında farklılık gösterebilir (28). Sezaryen öyküsü bulunan kadınlarda, birinci trimesterde alt uterin segmentte veya skar hattına yerleşmiş bir gebelik kesesi, plasenta akreta için tipik bir bulgu olarak kabul edilir (29). Bir çalışmada, doğum sırasında veya patolojik

olarak doğrulanmış PAS tanısı olan 68 kadının tamamında birinci trimester ultrasonografisinde alt yerleşimli plasenta saptanmıştır. PAS'lı gebelerin yaklaşık % 28'inde birinci trimesterin sonlarında düşük yerleşimli gestasyonel kese görülmekte ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde bu kese fundusa doğru hareket edebilmektedir (30). Gebeliğin erken dönemlerinde, plasental lakünler ve plasenta ile myometriyum arasında eko kaybı gibi ultrasonografik bulgular tespit edilebilir (31).

Geçmişte sezaryen öyküsü bulunan ve alt uterin segmentte yerleşmiş gebelik kesesi olan hastalarda, skar hattında yerleşmiş gestasyonel kese, myometriyum incilmesi ve plasenta-myometriyum-mesane arasındaki düzensiz ultrasonografik görüntüler, PAS için önemli risk faktörleri arasında kabul edilir (32). Skar gebelik ile abortu ayırt etmek amacıyla transvajinal prob hafif bir baskı ile ileriye doğru hareket ettirilir. Eğer gestasyonel kese hareketliyse, bu durum "sliding organ sign" olarak değerlendirilir ve abort lehine yorumlanır(33). Skar gebeliklerde, renkli Doppler ultrasonografi ile gestasyonel keseyi çevreleyen çepersel kan akımı tespit edilebilir. Birinci trimesterde renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak kan akımı olan veya olmayan hipoeoik alanlar, PAS tanısında önemli birer belirteç olarak değerlendirilir (34).

2.1.6. 2. ve 3. Trimester USG Bulguları

Vasküler Boşluklar (Plasental Lakün): Normal plasenta yapısındaki dairesel vasküler boşlukların aksine, lineer, ince ve düzensiz boşluklara sahip vasküler lakünler, PAS'ın en belirgin ultrasonografi bulgusu olarak kabul edilmektedir. Araştırmalarda, 4'ten fazla geniş ve düzensiz lakünün varlığı durumunda plasenta akreta oranının % 100 olduğu ifade edilmiştir (30). Plasental lakünler, PAS tanısında yüksek duyarlılığa ve pozitif prediktif değere sahiptir. Pozitif prediktif değer % 73 ile % 100 arasında değişirken, negatif prediktif değer % 88 ile % 100 arasında rapor edilmiştir (35).

Ekosuz Alan: Genellikle mesane posteriorunda görülen ekosuz alan, plasenta ile myometriyum arasındaki incelleme veya kayıp olarak tanımlanır. Bu durum, villusların myometriyuma aşırı invazyonu sonucu oluşur. Ancak, gebeliğin son haftalarında veya plasenta posterior yerleşimli olduğunda bu belirti gözlemlenemeyebilir (14). Yapılan meta-analizlerde, bu belirtecin PAS tanısındaki duyarlılığı plasenta akreta için % 75, inkreta için % 92, perkrata için % 88 olarak

tespit edilmiştir. Özgüllük oranları ise akreta için % 92, inkreta için % 77 ve perkrata için % 71 olarak tespit edilmiştir (34).

Uterus-Mesane Serozası: Mesane ile uterus arasındaki beyaz hiperekojen çizginin kaybı, PAS tanısında güvenilir bulgular arasında yer alır. Bu görüntü, uterusa komşu alanlarda artmış vaskülarite nedeniyle oluşmaktadır (36,37).

Myometriyumun İncelmesi: Plasenta ile myometriyum arasındaki kalınlığın 1 mm'den az olmasıdır. Bu durum, plasental lakünlerle birlikte değerlendirildiğinde, sensitivitesi % 100, pozitif prediktif değeri % 73 ve spesifitesi % 79 olarak bildirilmiştir (38).

Fokal Ekzofitik Kitle: Eğer plasental doku mesane içine protrüde olmuşsa, bu durum plasenta perkrata olasılığını düşündürür (39).

Anormal damarlanma: Villöz damarların myometriyumu aşarak serozaya, mesaneye ve hatta komşu organlara doğru yayılması durumudur.

2.1.7. Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları

İnvazyon şüphesi durumunda, iki boyutlu ultrasonografiye ek olarak renkli Doppler ultrasonografi kullanılabilir. Değerlendirme sırasında, plasental lakünlerde yüksek hızlı ve düşük empedanslı türbülanslı akımın varlığı, mesane-uterus ara yüzünde artan vaskülarite ve yaygın veya bölgesel plasental kan akımı gibi bulgular tanı kriterleri arasında yer alır (40). PAS tanısında Doppler ultrasonografinin duyarlılığı % 82, pozitif prediktif değeri ise % 87 olarak bildirilmiştir (41).

2.1.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, ultrasonografi ile benzer tanı koyma kapasitesine sahip olmasına rağmen, yüksek maliyeti ve erişim zorlukları nedeniyle yalnızca belirli durumlarda önerilmektedir. Bu durumlar arasında, ultrasonografi ile plasental yerleşim ve invazyonun değerlendirilemediği durumlar (örneğin, posterior yerleşimli plasenta, çoğul gebelikler veya myomektomi sonrası gelişen PAS) yer almaktadır (42). Literatürde, MRI'nin parametrial tutulumun öngörülmesinde ultrasonografiye kıyasla daha üstün olduğu belirtilmiştir (43). Ancak, gebelikte kontrast madde olarak kullanılan gadolinyumun, hayvan modellerinde mental retardasyona yol açtığına dair bulgular nedeniyle, gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir (44).

2.1.9. Laboratuvar Bulguları

PAS tanısında, gestasyonel haftaya bağlı olarak değişen farklı belirteçler üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (45). Serolojik tarama için henüz etkili bir belirteç bulunamamıştır. Ancak, son dönemde yapılan bir çalışmada; PAS vakalarında revaskülarizasyon, inflamasyon ve invazyon süreçlerini düzenleyen hücre dışı matris proteinlerinde anormallikler olduğu belirlenmiştir. Gebeliğin ilk haftalarında, insan koryonik gonadotropin (hCG) ve serbest alt birimi β -HCG seviyelerinin PAS vakalarında daha düşük; gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) seviyelerinin ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 14-22. gebelik haftaları arasında ise β -HCG ve alfa-fetoprotein (AFP) seviyelerinin PAS vakalarında artış gösterdiği izlenmiştir (46). Devam eden çalışmalar, invazyon anomalilerinin tespitinde ultrasonografi ile birlikte bu belirteçlerin PAS tanısında yardımcı bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Plasenta perkrata vakalarında, mesaneye invazyon söz konusuysa gebelik sırasında hematüri ortaya çıkabilir. Bir çalışmada, 54 plasenta perkrata vakası incelenmiş ve bu hastaların 17'sinde idrarda eritrosit varlığı tespit edilmiştir (47). Ayrıca, 12 hastaya operasyon öncesi sistoskopi uygulanmış ancak sonuçlar normal olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun, mesanede mikroskopik düzeyde invazyon olması nedeniyle normal sonuç verdiği düşünülmektedir.

2.1.10. Klinik Açıdan PAS'da Prenatal Yönetim

2.1.10.1. Prenatal Yönetim

PAS tanısı konulan gebelerin, pelvik cerrahi konusunda uzmanlaşmış kadın doğum hekimlerinin görev yaptığı ve yoğun bakım ile yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu multidisipliner merkezlerde takip edilmesi önerilmektedir. Bu tür multidisipliner merkezlerde, perinatologlar, onkologlar, jinekolojik cerrahi uzmanları, kalp-damar cerrahları, deneyimli ürologlar, anestezi uzmanları ve yenidoğan uzmanları gibi farklı branşlardan uzmanlar bir arada çalışabilir (48).

Bir meta-analizde, 700 gebeyi kapsayan 11 çalışma değerlendirilmiş ve PAS ön tanısı olan gebelerde, kan kaybının yaklaşık 0.9 litreye, eritrosit replasman ihtiyacının ise yaklaşık 1.5 üniteye düştüğü gösterilmiştir (49).

Doğum öncesinde, gebeye ve eşine masif kanama riski, kan transfüzyonlarının gerekliliği, olası histerektomi ihtiyacı ve yoğun bakım ünitesine

alınma durumu gibi konularda detaylı bilgi verilmelidir. Ayrıca, anemi mevcutsa uygun tedavi uygulanmalıdır. Erken doğum riski taşıyan gebelerde, 23 ila 34. gebelik haftaları arasında fetüsün akciğer maturasyonunu desteklemek amacıyla betametazon tedavisi uygulanmalıdır. Muayeneler sırasında vajinal muayene ve cinsel ilişki gibi uygulamalardan kaçınılmalı ve bu konuda hastaya gerekli bilgilendirme yapılmalıdır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde, etkinliği kesin olarak kanıtlanmamış olsa da yatak istirahati önerilmeli ve ağır egzersizlerden uzak durulması tavsiye edilmelidir. Rh uyuşmazlığı bulunan gebelerde, kanama meydana gelmesi durumunda anti-D immün globulin uygulanmalıdır. Ayrıca, olası kanama ve sancı durumlarında hastaneye hızlı erişim sağlanabilmesi için bir ulaşım planı hazırlanmalı ve gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

2.1.11. Anestezi

PAS vakalarında, genellikle genel anestezi tercih edilmekle birlikte, planlı operasyonlarda epidural anestezi de bir seçenek olarak uygulanabilir. Ancak, operasyonda ihtiyaç duyulması halinde genel anesteziye geçiş yapılabileceği konusunda hastaya bilgi verilmelidir (50). Hızlı transfüzyon sağlanabilmesi için gebeye iki koldan geniş lümenli damar yolu kateteri yerleştirilmelidir. Operasyon sırasında meydana gelebilecek masif kanama ve kan transfüzyonu, doğum sonrası tromboemboli riskini artırabileceği için pnömatik kompresyon cihazları veya varis çorapları gibi önlemler alınmalıdır (39).

2.1.12. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Operasyon öncesinde, şiddetli kanama, üriner sistem yaralanmaları, kan ürünleri replasman ihtiyacı ve transfüzyona bağlı olası komplikasyonlar, histerektomi olasılığı, mesane ve bağırsak yaralanmaları ile yoğun bakım veya yenidoğan ünitesi gereksinimi gibi riskler hasta ve yakınlarına ayrıntılı olarak açıklanmalıdır (39).

2.1.13. Kan Hazırlığı ve İlaçlar

Cerrahi müdahale öncesinde gebeler için crossmatch testi yapılması gereklidir. Eritrosit süspansiyonları, kriyopresipitat, trombosit ve taze donmuş plazma gibi kan ürünleri ise hazır halde bulundurulmalıdır

Antifibrinolitik ajanlardan traneksamik asit, plazminojenin fibrini parçalanmasını engelleyerek pıhtılaşmayı destekler. Operasyon sırasında, 1-5 dakika aralıklarla 1 gram traneksamik asit intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulanır.

Kanama devam ederse, yarım saat sonra aynı doz tekrarlanabilir. Kanama kontrol altına alındıktan sonra, 24 saat içinde tekrar kanama meydana gelirse traneksamik asit bir kez daha uygulanabilir. Traneksamik asidin yan etkilerinde anlamlı bir artış bildirilmemiş olup, hemorajiye bağlı anne ölüm oranlarını azalttığı belirtilmiştir (51).

Son yıllarda, kanama kontrolü amacıyla rekombinant faktör 7a (FVIIa) üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Bu faktör, sistemik bir etki yaratarak endotelial hasar sonucunda subendotelial kollajen ve doku faktörlerinin oluşumunu tetikler. FVII, doku faktörüne bağlanarak lokal fibrin birikimini destekler. Ancak, yüksek maliyeti ve sistemik etkileri nedeniyle arteriyel tromboz riskini artırabileceği için FVIIa kullanımı genellikle tercih edilmemektedir (49).

Ayrıca, kandaki fibrinojen seviyesinin 200 mg/dl'nin altında olması, masif kanama riski taşıdığını gösterir (52).

2.1.14. Sistoskopi ve Üreter Kateterizasyonu

Operasyon öncesinde sistoskopi rutin bir uygulama olarak önerilmemektedir (53). Ancak, plasenta perkrata gibi durumlarda mesane veya parametrial invazyon şüphesi varsa, üreter kateteri ve üç yollu foley sonda kullanılarak değerlendirme yapılabilir (39). Bu işlem için hasta, low litotomi pozisyonunda uygun şekilde hazırlanmalıdır.

2.1.15. Stabil Plasenta Akreta Spektrumu ve Gebelerde Doğum Zamanlaması

ACOG, plasenta akreta spektrumu (PAS) tanısı konulan gebelerde kanama riskini azaltmak ve neonatal gelişimi desteklemek amacıyla, doğum için en uygun zamanlamanın 34+0 ile 35+6 gebelik haftaları arasında olduğunu belirtmektedir. Ayrıca, doğumun sezaryen ve histerektomi ile gerçekleştirilmesini tavsiye etmektedir (25). Bu hastaların çoğu, doğum zamanından önce preterm eylem, hemoraji veya erken membran rüptürü gibi belirtilerle sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. Aktif kanama durumunda, betametazon uygulaması derhal başlatılmalı ve doğum süreci gecikmeden planlanmalıdır. Genel olarak, doğumun maternal mortalitenin arttığı ve fetüs açısından matürasyonun yavaşladığı 36. gebelik haftasından önce gerçekleştirilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Betametazon uygulamasında fetüsün akciğer maturasyonu için ek testler yapılmasına gerek yoktur ve tedavi, standart kılavuzlar doğrultusunda uygulanır (12).

2.1.15.1. Peripartum Sezaryen Histerektomi

Son yıllarda sezaryen oranlarındaki hızlı artış, plasenta invazyon anomalilerini sezaryen histerektomilerin en sık görülen nedeni haline getirmiştir (54).

Fertilite isteği bulunmayan ya da aktif kanama nedeniyle hemodinamik durumu stabil olmayan hastalarda sezaryen histerektomi tercih edilmektedir. Servikal invazyonlara bağlı kanama riski durumunda, subtotal histerektomi yerine mümkünse total histerektomi tercih edilmelidir (55). Planlanmamış veya sezaryen sırasında beklenmedik şekilde tespit edilen plasental invazyon bozukluklarında acil sezaryen histerektomi uygulanması, özellikle plasenta perkrata durumunda, yüksek maternal morbidite ve mortalite riski oluşturur (56).

Cerrahi eksplorasyon için genellikle orta hat cilt kesisi veya Cherney kesisi tercih edilmektedir. Ancak, invazyon ve komplikasyon riski düşük olan vakalarda Pfannenstiel kesi de bir seçenek olarak değerlendirilebilir (53). Operasyon öncesinde veya sırasında plasentanın yerleşimini doğru bir şekilde belirlemek, plasentaya zarar vermeden uterusu erişim imkanı sağlar. Plasenta bitim noktasından en az iki parmak yukarıda olacak şekilde dikey bir histerektomi insizyonu yapılır.

Plasenta ile myometriyum arasında yeterli mesafe bırakılması, bebeğin çıkarılması sırasında uterusun genişlemesiyle plasentanın yırtılmasını engeller (39). Bebek doğurtulduktan sonra, kordon önce klemplenip kesilir ve serbest sütürle bağlanır. Plasenta uterus içinde bırakılarak, insizyon hızlı bir şekilde kapatılır. Daha sonra hasta trendelenburg pozisyonuna alınarak histerektomi işlemi başlatılır. Oksitosin, plasentanın dekolmanı ve buna bağlı kanama artışına yol açabileceğinden rutin olarak önerilmez. Ancak, plasentanın büyük bir kısmı çıkarılmış ve masif kanama devam ediyorsa, uterotonik ilaçların kullanımı düşünülmelidir (53).

Plasenta akreta spektrumu (PAS) tanısı konulan gebelerde uygulanan histerektomi işlemi sonrasında çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar arasında masif kanama, mesane ve üreter gibi üriner sistem yaralanmaları, bağırsak yaralanmaları, aşırı kan kaybı, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), pelvik hematom oluşumu, ileus, fistül gelişimi ve enfeksiyon (sepsis) yer almaktadır (57). Plasenta perkrata vakalarında en sık karşılaşılan komplikasyon, plasenta ile mesane arasındaki sınırın invazyon nedeniyle net bir şekilde ayırt edilememesi sonucu oluşan mesane yaralanmasıdır (58).

2.2. Doğal Öldürücü Hücreler (Natural Killer)

2.2.1. Periferik Kan NK Hücreleri

İnsan NK hücreleri periferik kan lökositlerinin %10-15'ini oluşturur (59). NK hücreleri, benzer fenotipik ve fonksiyonel özellikler gösteren bir lenfosit alt grubudur. Bu hücrelerin prototipik yüzey antijenleri CD56 ve CD16'dır. CD16, başlıca NK hücrelerinde bulunan, bazı küçük T lenfositleri ve aktive makrofajlarda da ekspresyon gösteren, düşük afiniteye sahip bir IgG reseptörü (Fc γ RIII) olarak tanımlanır. CD16 molekülü, NK hücreleri tarafından yürütülen antikör bağımlı hücrel sitotoksitenin (ADCC) temel sorumlusudur. CD56 ise, nöral hücre adezyon molekülü (NCAM) izoformu olup, öncelikli olarak NK hücrelerinde ve sitotoksik T lenfositlerinin küçük bir alt grubunda, ayrıca bazı nöronal kökenli hücrelerde ekspresyon gösterir (60). NK hücreleri aktivatör ve inhibitör reseptörlerin oluşturduğu kompleks bir ağ aracılığıyla hassas bir şekilde düzenlenir. Bu hücrelerde birçok uyarıcı (aktivatör) reseptör tanımlanmıştır. Bunlar arasında CD16, KIR2DS (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor 2DS) ve NKp46 en bilinenlerdendir. Bu reseptörler, NK hücrelerinin hedef hücreleri tanınması, aktive olması ve sitotoksik yanıt üretmesi sürecinde önemli rol oynar (61). Gebelik süresince periferik NK hücrelerinin sayısı, fenotip ve fonksiyonlarındaki değişiklikler, bu hücrelerin hormonal mekanizmalarla düzenlendiğini düşündürmektedir. NK hücrelerinin bu regülasyonunda öne çıkan başlıca hormonlar östrojen, progesteron ve prolaktindir. Hormonların periferik NK hücreleri üzerindeki etkileri doğrudan hücre yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla veya çevresel hücreleri etkileyerek dolaylı yollarla gerçekleşebilir. Fare modellerinde, östrojen reseptör alfa (ER α) ve östrojen reseptör beta (ER β) dalakta bulunan NK hücrelerinde tespit edilmiştir. ER α geni çıkarılmış (knock-out) farelerde yüksek doz estradiol uygulanması sonrasında, NK hücre aktivitesinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgu, östrojenin NK hücreleri üzerindeki baskılayıcı (inhibitör) etkisinden ER β reseptörünün sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (62). Östrojenin, ER ekspresyon eden T hücreleri üzerindeki etkisine benzer şekilde, NK hücreleri üzerinde dolaylı uyarıcı etkiler gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (63). Progesteronun T lenfositleri üzerindeki etkisinin kısmen glukokortikoid reseptörleri (GR) aracılığıyla

gerçekleştiği öne sürülmektedir. Bu mekanizmanın, GR ekspresyonu gösteren uterin NK (uNK) hücreleri için de geçerli olabileceği düşünülmektedir (64). NK hücrelerinin temel özelliği, önceden duyarlı hale gelmeden ve HLA antijen sunumu ile sınırlı olmadan, hedef hücreleri tanıyıp yok edebilme yeteneğine sahip olmalarıdır. Bu doğal sitotoksik hücrelerin başlıca görevleri şunlardır;

Antiviral savunma

Antineoplastik (tümör karşıtı) etki

Hematopoezin (kan hücresi üretiminin) düzenlenmesi

Kemik iliği transplantasyonları sonrası gelişen “graft-versus-leukemia” etkisinin sağlanması (65).

2.2.2. uNK Hücreleri

Endometrium yüksek oranda lökosit içeren bir dokudur. Bu lökositlerin oranları ve fenotipik özellikleri, menstruel siklusun evrelerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Lökositler; proliferatif fazda stromal hücrelerin yaklaşık %10'unu, sekretuar fazda %20'sini, erken gebelik döneminde ise desiduada bulunan stromal hücrelerin yaklaşık %30'unu oluşturur (65). Endometriyumda bulunan lökosit popülasyonunun büyük bir kısmını, “Natural Killer (NK) hücreleri” olarak adlandırılan büyük granüllü lenfositler oluşturur. İlk trimesterinde, desidua tabakasında yer alan endometrial lökositlerin yaklaşık %70'ini bu NK hücreleri oluşturur (65).

Uterin NK (uNK) hücreleri, fenotipik açıdan periferik NK hücreleri arasında CD56 yoğunluğu yüksek olan popülasyona benzerlik gösterir. Ancak uNK hücreleri, hem fenotipik hem de fonksiyonel özellikler açısından periferik NK hücrelerinden belirgin farklılıklar taşır. CD56, killer aktivatör ve inhibitör reseptörleri eksprese ederken, CD16 ve CD57 gibi tipik NK hücre markerlarını eksprese etmez (66). Periferik NK hücrelerinin aksine, uNK hücreleri erken aktivasyon markerı olarak CD69 eksprese eder (67,68).

Hormonal Regülasyon: Normal menstrüel siklus ve gebelik süresince uterin NK (uNK) hücrelerinde belirgin değişiklikler meydana gelir. Özellikle siklusun sekretuar fazında uNK hücre sayısında belirgin bir artış gözlenir; bu artış gebeliğin erken döneminde en yüksek seviyeye ulaşır. Erken gebelikte, uNK hücreleri uterin lökosit popülasyonunun yaklaşık %75'ini oluşturur (65). Aynı zamanda lökositlerin endometrial stromal hücrelerine oranı proliferatif faza göre erken gebelik

desiduasında 3 kat daha fazladır (69). Seks steroidlerinin uterin NK (uNK) hücreleri üzerindeki doğrudan etkilerinden biri, immünomodülatör proteinlerin gen ekspresyonunun düzenlenmesidir. Bu bağlamda, glycodelin proteini insan deciduasındaki NK hücrelerinde seçici olarak ifade edilen genlerden biridir; ancak periferik CD56⁺ NK hücrelerinde bu ekspresyona rastlanmaz (70). Glycodelin, endometriyumun sekretuar fazındaki glandüler bezler tarafından salgılanır ve tipik olarak siklusun ortasındaki luteinizan hormon (LH) dalgasını izleyen üçüncü günde (yaklaşık 16. gün) belirgin şekilde ortaya çıkar. Glycodelin ekspresyonunun progesteron tarafından yukarı yönlü (up-regülasyon) şekilde düzenlendiği düşünülmektedir. Luteal fazda ve erken gebelik döneminde, progesteronun etkisiyle uNK hücrelerinin glycodelin üretiminde artış gözlenir; bu artış maternal-fetal arayüzde immünosupresif bir ortamın oluşmasına katkı sağlayarak bir başka bağışıklık baskılama basamağını oluşturur. NK hücreleri tarafından üretilen diğer immünomodülatör maddelerin salınımının da hormonal mekanizmalarla düzenlenebileceği düşünülmektedir. İmmünosupresif özelliklere sahip olan galektin-1'in, desidual NK hücrelerinde ekspresyonunun arttığı ve bu durumun fare uterusunda östrojen ile progesteron tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir (70,71).

Progesteronun etkisi altında, endometrial stromal hücreler interlökin-15 (IL-15) ve prolaktin üretimi yoluyla uNK hücrelerinin proliferasyonunu ve maturasyonunu destekler. Prolaktin, siklusun orta sekretuar fazı ile menstruasyon arasındaki dönemde endometrial stromal hücreler tarafından sentezlenir. Gebelikte bu üretim artış gösterir ve 20–25. gebelik haftaları arasında en yüksek düzeyine ulaşır. Prolaktin reseptör ekspresyonu ise, hem stromal hem de glandüler hücrelerde lokalize şekilde görülür ve prolaktin sentezini takip eden bir dağılım gösterir (72). Prolaktin bu nedenle, hem implantasyon sürecinde ve gebeliğin devamlılığında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Prolaktin ekspresyon paterninin, uNK hücrelerinin artış gösterdiği dönemle örtüşmesi, prolaktinin bu hücreler üzerindeki olası etkisini destekler niteliktedir. Her ne kadar prolaktinin uNK hücrelerinin proliferasyonu ve maturasyonu üzerinde düzenleyici rol oynadığı öne sürülse de, bu hormonun tam olarak hangi fonksiyonları üstlendiği henüz netlik kazanmamıştır (73).

Fonksiyon: Uterin NK (uNK) hücreleri ile periferik NK hücreleri arasında işlevsel açıdan belirgin farklar bulunmaktadır. Periferik NK hücrelerinin aksine, uNK hücreleri NK hücrelerine duyarlı standart hedef hücre hattı olan K562'ye karşı oldukça düşük düzeyde yıkıcı aktivite göstermektedir (74,75). Ancak interlekin-2 (IL-2) ile stimülasyon sonrasında, normal şartlarda lizise dirençli olan trofoblast hücrelerini etkili bir şekilde öldürebilecek düzeyde aktive olabilirler (76). Uterin NK (uNK) hücrelerinin kesin fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Gebe olmayan kadınlarda, bu hücrelerin sayısı menstrüel siklusun midsekretuar fazından itibaren artış göstermeye başlar. Endometriyumda genellikle kan damarları ve bezlerin çevresinde, stromal hücrelere yakın alanlarda lokalize olurlar. Bu yerleşim özellikleri, uNK hücrelerinin desidualizasyon sürecinin başlamasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (77). Gebelik gerçekleşmez ise uNK hücreler apoptozis e benzer nükleer değişiklikler gösterir (78). Bu hücrelerin ölümü, mensteki endometrial dökülmenin erken aşaması olduğu ileri sürülmüştür (77,78).

Gebelik sürecinde uterin NK (uNK) hücreleri, implantasyon alanına yakın bölgelerde bulunur ve infiltre olan ekstravillöz trofoblastlarla doğrudan temas halindedir. Bu hücrelerin erken gebelikte sayıca artış göstermesi, hormonal olarak düzenlenmeleri ve trofoblast hücrelerine yakın konumlanmaları; fetal allografta karşı maternal immün yanıtın kontrolünde ve trofoblast invazyonunun düzenlenmesinde önemli roller üstlendiklerini düşündürmektedir. Ayrıca, genetik olarak modifiye edilmiş fare modelleriyle yapılan in vitro çalışmalar, uNK hücrelerinin plasental gelişimin düzenlenmesinde belirleyici bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Türü ve Kapsamı

Bu çalışma, 2024-2025 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey eğitim araştırma hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Ve Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi laboratuvarlarında, merkez laboratuvarları akım sitometri laboratuvarında prospektif olarak yürütülmüştür. Çalışmamız 04.12.2024 tarih ve 2024/383 tarih ve sayılı etik kurul onayı almıştır. Yapılan çalışmada Bilimsel Araştırmalar proje kurulundan 20.03.2025 tarih TF.UT.25.04 numaralı kararı bap onay almış olup maddi destek alınmıştır. Çalışma planı yapıldıktan sonra üniversite bünyesindeki etik kurul başkanlığına başvuruda bulunulmuş ve onay alınmıştır.

Bu prospektif çalışma, Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde 2024-2025 yılları arasında plasenta invazyon anomalisi (perkreat, inkreat, akreat) tanısı almış ve sezaryenle doğum yapmış hastaların, ve kontrol grubu olarak plasenta invazyon anomalisi olmayan; sezeryan ile doğum yapmış hastaların periferik kanlarından Natural Killer Hücre Aktivitesi incelenerek karşılaştırılmıştır. Hastalardan periferik damar yolundan kan alınacağı ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya dahil edilen hastalar iki gruba ayrılmıştır:

Plasenta İnvazyon Anomalisi (Perkreat, İnkreat, Akreat) olan gebe grubu: Bu grupta periferik damar yolundan elde edilen kan santrifüj edilerek Natural Killer Hücre Aktivitesi Çalışılan 39 hasta bulunmaktadır.

Term gebelik takiplerinde olağan Sezeryan olan grup: Bu grupta gebelik takipleri sonucu sezeryan doğum yapılan 39 kontrol grubu yer almaktadır.

Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:

Ultrasonografik olarak plasenta perkreat tanısı almış olmak,
28+0 ile 37+0 gestasyonel hafta arasında olmak,

Dışlanma Kriterleri:

18 yaşından küçük olması

Diyabet Hastalığına sahip olması
 Tiroid Hastalığına sahip olması
 Kronik hipertansiyonu olan ve Preeklampsi hastalar
 Kalp, Karaciğer, Böbrek Hastalığı olanlar
 Otoimmün hastalığa sahip olanlar (SLE, RA vb.)
 Koagülasyon bozukluğu olan (hemofili, trombositopeni)
 Normal Doğum Planlanan Hastalar
 Çoğul gebelikler
 Yardımcı Üreme Teknikleri ile gebe kalmış hasta ve kontrol grubu

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey eğitim araştırma hastanesi, Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan hastalar, çalışma ile ilgili bilgilendirilerek, çalışma ile ilgili daha önceden hazırlanmış olan bilgilendirilmiş onam formları hastalara verilerek uygun ortam ve sürede okumaları sağlanmıştır ve ardından çalışmaya katılmayı onaylayan hastalarla gerekli işlemlere geçilmiştir. Örnek toplama süreçleri çalışma ve kontrol grupları için aynı şekilde ilerlemiştir. Hastalardan örnek toplama öncesi anamnez alınmış dışlama kriterlerine uyanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalardan telefon numarası, son adet tarihi, herhangi bir şikayeti olup olmadığı, dahili problemi, alerjik durumu, kronik hastalığı, kullandığı ilaçlar, gravida sayısı, parite sayısı, abort sayısı, daha önce yapılan sezeryan sayısı, vücut kitle indeksi, gebelik haftası kaydedildi.

Gebe izlemleri kontrol grubu için T.C. Sağlık Bakanlığı doğum öncesi bakım rehberinin de önerdiği şekilde en az 4 kez; Plasenta Akreata Spekturumu (Perkreata, İnkreata, Akreata) hastalarında maternal ve fetal mortalite ve morbidite, plasentanın yerleşiminin izlenmesi ve hastanın şikayeti (kanama, sancı vb.) gibi olası nedenler sebebiyle 4 den fazla prenatal ve maternal değerlendirme yapmak üzere Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ve yataklı servisi kullanılmıştır.

Plasenta Akreata Spektrumu hasta grubu ve kontrol grubu gebeler, sırasıyla doğru iletişim sağlanarak anamnezleri alınmış, geçirdiği hastalıklar, psikiatrik hastalıklar, madde kullanım öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü , geçirilmiş jinekolojik operasyonlar, geçirilmiş diğer operasyonlar (apendektomi, kolesistektomi, umbilical herni vb..) sigara, alkol kullanımı öyküsü detaylı olarak sorgulanmıştır.

Kontrol grubu ve Plasenta Akreata Spektrumu olan hastalara laboratuvar testleri; tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyonu ve karaciğer fonksiyonunu değerlendirdiğimiz biyokimya ve pıhtılaşma bozuklukları değerlendirmek için laboratuvar testleri yapılmıştır. Anemi saptanan hastalara demir desteği, ya da acil operasyon planlanıyor ve Hb <7 tespit edilmişse gerekli kan ürünleri transfüzyonu yapılmıştır. Ayrıca tüm gebelerde kilo, tansiyon takibi, Oral Glukoz Tolerans Testi yapılmış uygun olmayan adaylar tedavileri verilerek çalışmadan çıkarılmıştır.



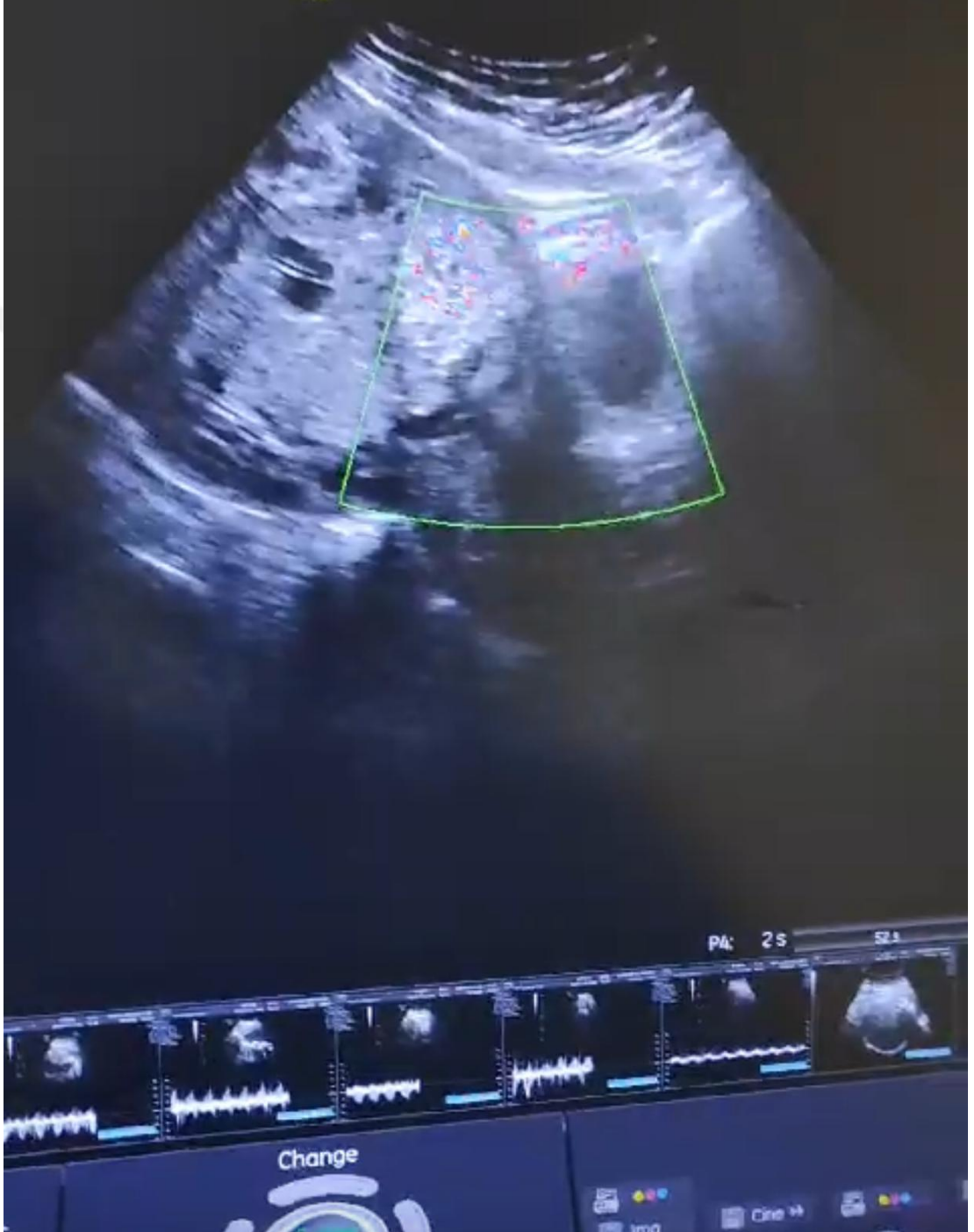
Şekil 3.1. Plasenta Anterior Perkreata Doppler Ultrasonografi

Plasenta Akreata Spektrumu (Perkreata, İnkreata, Akreata) tanısını koymada Ultrason çok kullanışlı bir araçtır. Düşük maliyetli olması, yaygın kullanımı ve konforu plasenta invazyon anomalileri için ilk tercih edilen tarama yöntemi yapmaktadır. Ultrasonun plasenta invazyon anomalisinde avantajı belirgin olmakla birlikte, anne ve fetus e bağlı karakteristikler, Ultrasonografi görüntü kalitesini dezavantajlı bir şekilde etkiler. Ultrasonografi, özellikle transabdominal ultrasonografi kilolu bir kadında ya da daha önce batın ya da pelvik operasyon geçirmiş bir hastada dezavantajlı olabilir. Transvajinal Ultrasonografi, transabdominal ultrasonun bu dezavantajını bertaraf edebilir. Transvajinal ultrasonografi özellikle ek kanama riski olmayan, plasentanın aşağı yerleştiği durumlarda serviks ve uterusun alt komponentinin daha iyi visualizasyonunu sağlar.

Mesannenin yeterli dolulukta olmaması ya da aşırı dolu olması, uterusu komşuluğu nedeniyle plasentanın görüntülenmesinde yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. Uterusun anteversiyon pozisyonu, geçirilmiş cerrahiye bağlı skar dokusu ya da benign tümörler (örneğin myomlar), alt uterin segmentin posteriorunda akustik gölgelenmelere yol açabilir. Ayrıca, uterin kontraksiyonlar alt segmentin anatomik yapısını değiştirerek, bu bölgedeki plasentasyon anomalilerinin tanısını zorlaştırabilir ve yanlış negatif sonuçlara ya da myomlarla karışmasına neden olabilir. Plasenta adezyon anomalilerinin değerlendirilmesinde ultrasonografi öncesinde, olası risk faktörlerinin gözden geçirilmesi önerilir. Uygulanacak ultrasonografi yöntemi (abdominal ya da transvajinal), hastanın klinik özelliklerine ve plasentanın yerleşim yerine göre seçilmelidir. Ancak, saptanabilecek anormal plasentasyon bulgularının hiçbiri tek başına kesin tanı koydurucu nitelikte değildir.

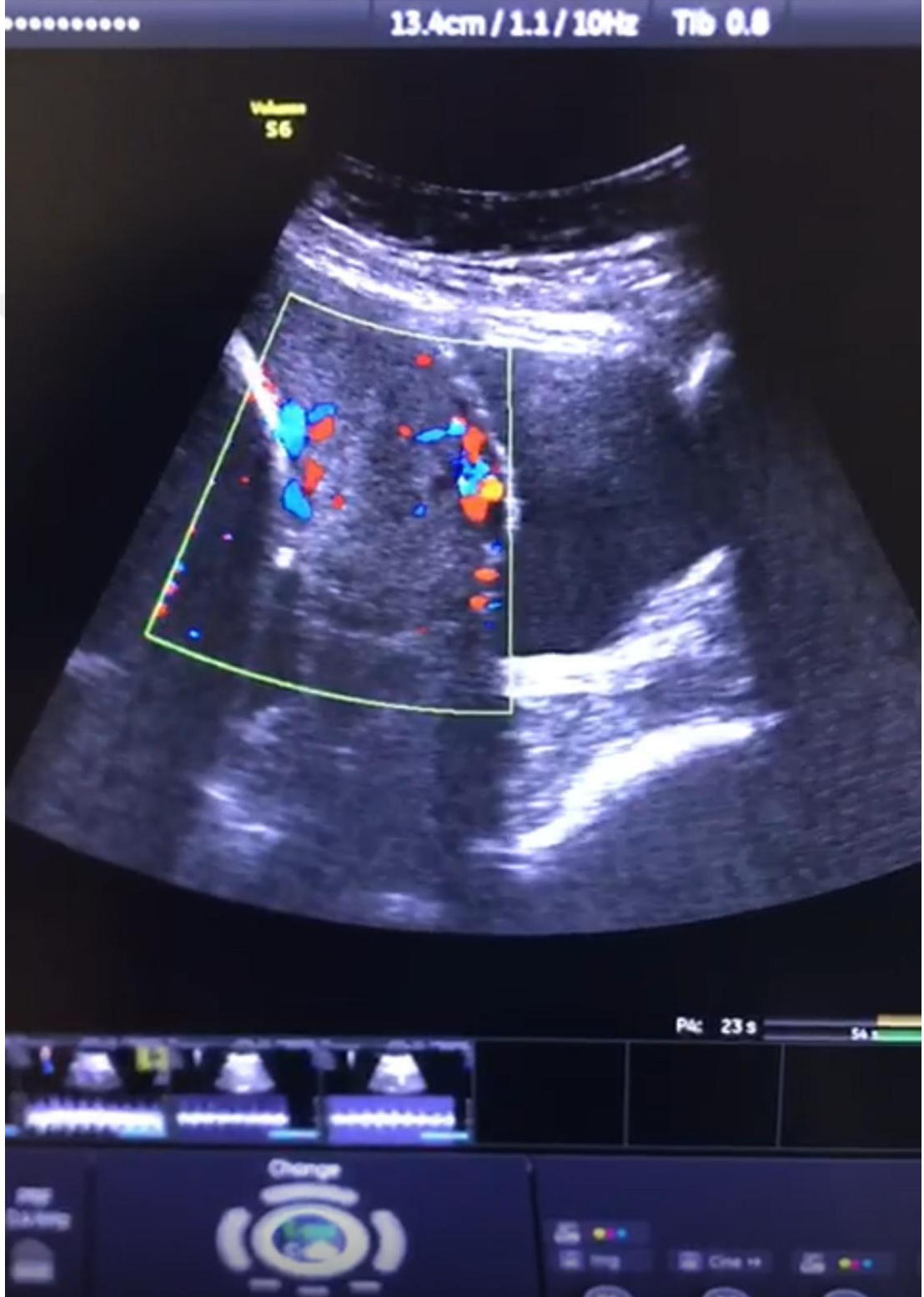
Grayscale ultrasonografi, anormal plasentasyon açısından çeşitli belirteçler sunar. Bunlar arasında en dikkat çeken bulgu, ikinci trimesterin başından doğuma kadar izlenebilen ve normal gebeliklerdeki tipik gölcüklerden farklı özellikler taşıyan plasental lakünlerdir. Bu lakünler genellikle büyük, düzensiz konturlu, iç içe geçmiş görünümde ve sayıca fazladır. Etiyolojileri net olarak açıklanamamış olsa da, görünümleri ile plasentasyon bozukluğunun şiddeti arasında kesin bir korelasyon bulunmamaktadır.

Plasental lakünlerin büyük bir bölümünde, Doppler modu kullanılsa dahi ultrasonografide türbülanslı akım izlenebilir. Lakünlerin görülmemesi, anormal plasentasyon olasılığını tamamen dışlamaz; ancak bu yapıların varlığı, yüksek riskli vakaları işaret eden önemli bulgular arasında yer alır.

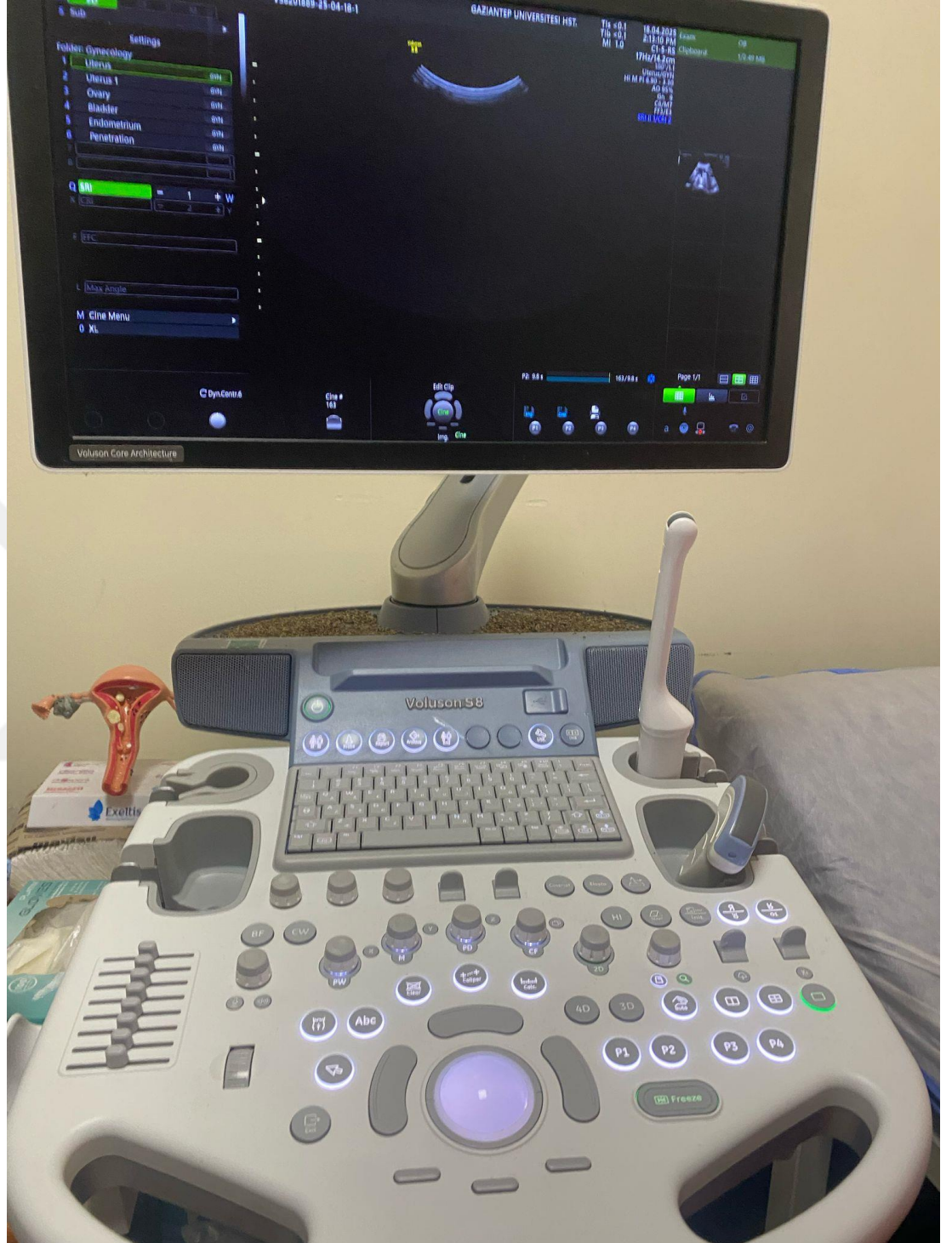


Şekil 3.2. Plasenta Anterior Totalis Percreata Lakünler

Anormal plasentasyonla ilişkili ultrasonografik bulgulardan bir diğeri ise, bazal desidua gelişimindeki yetersizliğe bağlı olarak retroplasental vasküler yapının izlenememesi ve plasentanın myometriuma doğru ilerlemesini düşündüren retroplasental hipoekoik alanın kaybıdır.



Şekil 3.3. Plasenta Anterior Perkreatra Doppler US ile Mesane Invazyonu



Şekil 3.4. GE Voluson S8

Plasenta invazyon anomalisi (Perkreatra, inkreatra, akreatra) olan hastalar ve sezeryan planlanan gebe kontrol grupları GE Voluson S8 Ultrasonografi Cihazı ile Abdominal USG Probu ve Transvaginal USG probu kullanılarak fetal iyilik hali

değerlendirilmiş, plasenta yerleşimi ve plasenta invazyon anomalisi mevcut olan hastalarda doppler akımla tespit edilmiştir. Operasyon sonrası Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bilim Dalı'nın patoloji raporları ile plasenta invazyon anomalisi olan hastalardan gönderilen patoloji numuneleri kullanılarak konulan patoloji raporlarıyla tanı kesinleştirilmiştir.

Bu işlemin ardından hastalardan 8ml'lik ve jelli sarı tüplere periferik venöz kan örneği alındı. Ardından kan buzlu taşıma ünitesinde en geç bir saat içinde laboratuvara ulaştırıldı ve analizlere hemen başlandı. Laboratuvara ulaştırılan örnek 5000*g hızda 5 dk da santrifüj edildi serum ve plazma ayrıştırıldı. Kanın serum kısmı -80 derece sıcaklıkta toplandı. Numune toplama işlemi bittikten sonra hastaların kan örnekleri. BTLAB ticari kiti kullanılarak yapıldı. Öncelikle tüm solüsyonlar ve numunelerin oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Farklı konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanarak kuyucuklara konuldu. Aynı şekilde numuneler de sırasıyla kuyucuklara konuldu. Numunelerin üzerine özgün antikor eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklara Streptavidin HRP çözeltileri eklenerek 37 °C de 60 dk inkübe edildi. Kuyucuklar 5 defa yıkandı. Sırasıyla A ve B solüsyonları konuldu. Karanlıkta 37 °C de 10 dk inkübasyona bırakıldı. Daha sonra stop solüsyonu eklenerek 450 nm de BioTek ELISA reader ile spektrofotometrik ölçüm yapıldı. Sonuçlar nmol/L cinsinden ifade edildi. Serumları nk k kitleri ile çalışıldı ve veriler elde edildi .

Bu prospektif çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde, 2024-2025 yılları arasında plasenta invazyon anomalisi (perkreat, inkreat, akreat) tanısıyla takip edilen ve sezaryenle doğum yapılan hastaların Natural Killer Hücre Aktiviteleri incelenmiştir.

3.3. Örnek Seçimi, Zaman, ve İncelenen Değişkenler

Hastanemizde 2024-2025 yılları arasında başvuran gebe kadınlardan kronik hastalığı olmayan kronik ilaç kullanımı olmayan immunsupresif tedavi almayan gebeler rutin Ultrasonografi ve Doppler ultrasonografi takibine alındı, yapılan ultrasonografi takiplerinde plasenta invazyon anomalisi (perkreat , inkreat, akreat) ve kontrol grubu için sezaryen planlanan gebeler olmak üzere hastalar 2 ayrı gruba; patoloji tanılarına göre plasenta invazyon anomalisi olan hastalar perkreat, inkreat,

akreata olmak üzere 3 ayrı gruba ayrıldı natural killer aktivitesini hastadan kan örneği alınarak kantitatif değerler belirlendi.

Çalışmada plasenta invazyon anomalisi (perkreat, akreata, inkreata) olan hastalar ve kontrol grubu takip edilen gebe hastalar aynı laboratuvarda tanı anında çalışılan natural killer tetkikindeki değerleri alınarak gruplar arasındaki kantitatif oranlamalar yapıldı. Değerlendirme en az beş yıl biyokimya laboratuvar deneyimi olan uzmanlarınca yapıldı. Kan alma işlemi yapılırken hastaların kronik hastalıklarının olmamasına, kronik ilaç kullanımı olmamasına, immun supresif durumun olmamasına dikkat edildi.

3.4. İstatiksel Analiz

3.4.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Bu değişkenlerin çalışma gruplarına göre karşılaştırılmasında iki grup içeren kategorik değişkenler için bağımsız örneklem t testi/ Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grup içeren kategorik değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0,05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir. Natural killer değeri için kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Yapılan çalışmada, 39 plasenta invazyon anomalisi (perkreat, inkreat, akreat) ve 39 sezeryan ile doğum planlanan gebe hasta incelenmiştir. Araştırmada operasyon sonrası hasta grubunda patoloji tanılarına göre; 39 hastanın 21 hasta grubu plasenta perkreat, 11 hasta plasenta inkreat, 7 hasta plasenta akreat olarak tespit edilmiştir. 39 kontrol olmak üzere incelenen toplam 78 hasta periferik venöz kan örneğinde natural killer hücre aktivite düzeyi incelenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Katılımcıların Dağılımı ve Patolojik Tanı Alt Grupları

		n (%)
Grup	Kontrol	39 (50)
	Çalışma	39 (50)
Patolojik Tanı	Kontrol	39 (50)
	Akreat	7 (8,97)
	Inkreat	11 (14,1)
	Perkreat	21 (26,92)

Tablo 4.2. Tüm Katılımcılara Ait Demografik ve Klinik Özelliklerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	Ort±SS	Medyan (min-maks)
Yaş (Yıl)	31,32±4,89	32 (20-40)
Gravida	4,28±2,03	4 (1-13)
Abortus	0,82±1,14	0 (0-5)
Parite	2,44±1,46	2 (0-7)
Eski C/S	2,05±1,39	2 (0-5)
BMI	29,1±4,51	28,13 (22,15-41,62)
Hafta	36,04±2,17	36,5 (29-40)
Natural Killer Cell (nmol/L)	112,54±45,39	103,95 (25,68-328,05)

Araştırma gruplarının yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Araştırma gruplarının gravida değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma grubunun gravida değeri kontrol grubuna göre daha yüksektir.

Tablo 4.3. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Demografik, Obstetrik ve Klinik Özelliklerinin İstatistiksel Karşılaştırması

	Kontrol		Çalışma		p
	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	
Yaş (Yıl)	31,1±4,78	32 (28-35)	31,54±5,04	32 (28-35)	0,696§
Gravida	3,64±1,71	4 (2-5)	4,92±2,13	5 (4-6)	0,004*‡
Abortus	0,74±1,09	0 (0-1)	0,9±1,19	1 (0-1)	0,499‡
Parite	1,9±1,27	2 (1-3)	2,97±1,46	3 (2-4)	0,001*‡
Eski C/S	1,51±1,34	1 (0-2)	2,59±1,23	3 (2-4)	0,001*‡
BMI	29,62±4,71	28,96 (25,91-32,39)	28,58±4,29	27,24 (25,16-32,87)	0,350‡
Hafta	37,59±0,91	38 (37-38)	34,49±1,94	35 (34-36)	0,001*‡
Natural Killer Cell(nmol/L)	122,2±52,36	106,37 (92,17-121,72)	102,88±35,22	102,05 (80,8-131,84)	0,217‡

*p<0,05; ‡Mann–Whitney U test, §Student's t-test

Araştırmamızda birçok sosyodemografik özelliğe yer verilmiş olup bunlar; Yaş, gravida, abortus, parite, eski sezeryan sayısı, vücut kitle indeksi (kg/m²), gebelik haftası ve Natural Killer Hücre Aktivitesi olarak değerlendirilmiştir. İstatiksel olarak Mann–Whitney U test ve Student's t-test kullanılmıştır ve p<0,05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Yaş kriteri değerlendirmesinde, yapılan çalışmada 39 hasta grubu plasenta invazyon anomalisi spektrumu (perkreata, inkreata, akreata) olan grupta medyan yaş 32 olarak hesaplanmıştır. Hasta olmayan kontrol 39 gebede de medyan yaş 32 dir. Her iki grup arasında yaş ölçütünde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

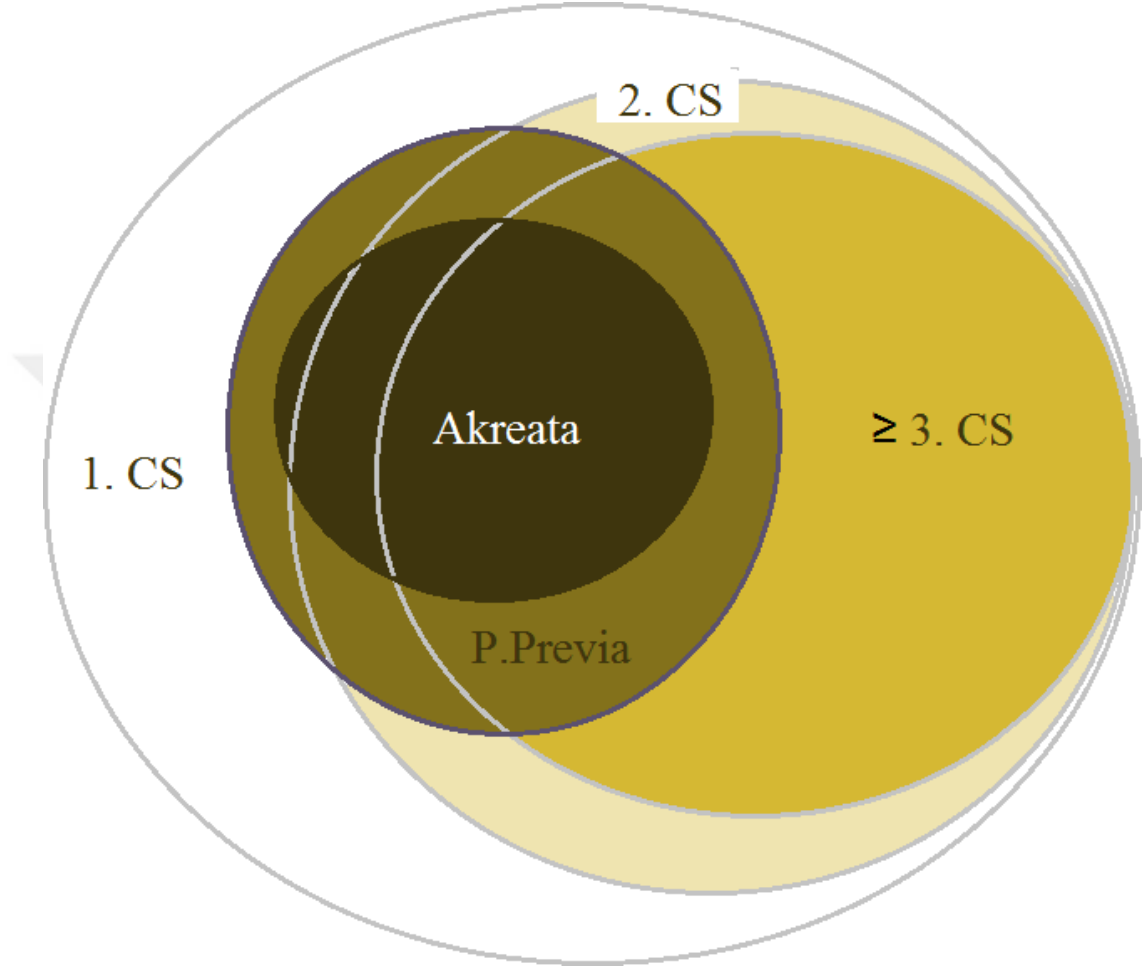
Gravida kriteri, mevcut çalışmamızda 39 hasta grubu PAS grubunda olan hastalarda yapılan istatiksel analizde medyan gravida sayısı 5 olup; kontrol grubunda medyan gravida sayısı 4 olarak bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizde p değeri 0,004 (p<0,05 anlamlı) olarak değerlendirilmiştir. Bu da gravida sayısının artması plasenta invazyon anomalisi spektrumunu (perkrata, inkreata, akreata) desteklemektedir.

Abortus sayısı incelendiğinde, 39 plasenta invazyon anomalisi spektrumu (perkreata, inkreata, akreata) olan hastalarda medyan abort sayısı 1; kontrol grubunda medyan abort sayısı 0 olarak bulunmuştur. P değeri 0,49 olup, istatiksel bakımdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Parite sayısı incelendiğinde, plasenta invazyon anomalisi spektrumunda (perkreata, inkreata, akreata) hesaplanan medyan parite sayısı 3 olarak değerlendirilmiştir. Kontrol gebe grubunda parite medyan değeri 2 olarak değerlendirilmiş olup, p değeri 0,001 (p<0,05 anlamlı) ve istatiksel açıdan anlamlı Kabul edilmiştir.

Geçirilmiş sezeryan operasyonu sayısı, plasenta invazyon anomalisi spektrumunda (perkreata, inkreata, akreata) olan hastalarda medyan değer 3 olarak hesaplanmıştır. Hasta kontrol grubunda medyan değer 1 sezeryan operasyonu olarak hesaplanmıştır. P değeri 0,001 olarak hesaplanmıştır (p<0,05 olmak şartıyla anlamlı). İstatiksel çalışma olarak anlamlıdır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda plasenta adezyon bozukluklarının spesifik nedeni tespit edilememiştir. Ancak, geçirilmiş sezeryan sayısı gibi intrauterin operasyon öyküsü olan hastalarda, hayati tehlik

oluşturabilen plasenta invazyon anomalisi spektrumu (perkreata, inkreata, akreata) riskinin artabildiği bilinmektedir.



Şekil 4.1. Geçirilmiş Sezeryan PAS Riski

Daha önce geçirilmiş sezeryan ve plasenta previa, geçirilmiş çok sayıda endometrial biyopsi, Probe D&C riski fazla arttırır. Tekrarlayan sezeryenler ve anterior yerleşimli plasenta, daha önceki Kerr insizyon alanine ya da önceki uterus operasyon alanine plasenta yerleşmesi riski arttırır.

Vücut kitle indeksi plasenta invazyon anomalisi spektrumu (perkreata, inkreata, akreata) olan hasta gruplarında medyan değer 27,24, kontrol grubunda 28,96 olarak değerlendirilmiştir. P değeri 0,35 olup ($p < 0,05$ anlamlı) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İstatiksel olarak her iki grubunda sezeryan operasyonu yapılan gebelik haftalarını karşılaştırdığımızda;

Plasenta invazyon anomalisi spektrumu olan (perkreata, inkreata, akreata) hastalarda medyan gebelik haftası 35 olarak tespit edilmiştir. Sezeryan operasyonu yapılan kontrol grubunda medyan 38 hafta olarak hesaplanmıştır. P değeri 0,01 olup ($p<0,05$) istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

PAS hastalarında gebelerde sezeryan doğumu 38. gebelik haftasından önce planlarız. Bunun temel nedeni, ani ve kontrolsüz massif kanamayı önlemek ve maternal-fetal mortaliteyi ve morbiditeyi önlemektir. PAS olgularında plasenta, uterus duvarına anormal şekilde invaze olduğundan doğum sırasında veya öncesinde ayrılması ciddi ve hayatı tehdit edici kanamalara neden olabilir. Bu risk, gebelik ilerledikçe daha da artar. 38. haftadan önce planlı doğum, cerrahi ekibin (jinekolog, anestezi uzmanı, ürolog vb.) hazır bulunmasını, kan ürünlerinin temin edilmesini ve gerekirse histerektomi için hazırlıklı olunmasını sağlar. ACOG ve SMFM, PAS tanısı almış hastalarda doğumun 34 0/7 ile 35 6/7 haftaları arasında yapılmasını önerir. Bu zamanlama, neonatal matürasyon sağlanarak anne ve bebek için en güvenli doğum aralığını sunar. PAS hastalarının önemli bir kısmı, 36. haftaya ulaşmadan önce kanama, preterm eylem veya membran rüptürü nedeniyle hastaneye başvurur ve acil müdahale gerekebilir. PAS yönetiminde histerektomi çoğu zaman kaçınılmazdır. Plasentanın invazyonunun yaygın olduğu durumlarda, uterusun çıkarılması gerekir ve bunun en güvenli yolu planlı operasyonla yapılmasıdır. İdeal zamanlama; maternal stabilite, fetal olgunluk, PAS ciddiyeti ve merkezdeki olanaklar değerlendirilerek multidisipliner ekip kararıyla belirlenir. 36. hafta sonrası doğum riski arttığı için genellikle terme bırakılmaz.

Natural Killer Hücre Aktivitesi, periferik kan serumundan santrifüj edilerek çalışılmış olup, plasenta invazyon anomalisi spektrumu (perkreata, inkreata, akreata) olan hastalarda en düşük 80,8 nmol/L en yüksek 131,84 nmol/L olarak ölçüm yapılmıştır. PAS hastalarında NK Aktivitesi medyan değer 102,05 nmol/L olarak bulunmuştur. Kontrol grubu periferik kan Natural Killer Hücre Aktivitesi ise en düşük 92,17 nmol/L, en yüksek 121,72 nmol /L olarak ölçülmüştür. Hesaplanan medyan değer 106,37 nmol/L olarak hesaplanmıştır. P değeri 0,217 olup, istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.4. Plasenta Akreata Spektrumu Alt Gruplarının Demografik, Obstetrik ve NK Hücre Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması.

		Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	p
Gravida	Akreata	6,14±3,24	5 (5-7)	0,424
	Inkreata	4,18±1,72	5 (3-6)	
	Perkreata	4,9±1,79	5 (4-6)	
Abortus	Akreata	1,57±1,62	1 (1-2)	0,211
	Inkreata	0,64±0,81	0 (0-1)	
	Perkreata	0,81±1,17	0 (0-1)	
Parite	Akreata	3,57±1,99	3 (2-5)	0,599
	Inkreata	2,55±1,44	3 (1-4)	
	Perkreata	3±1,26	3 (2-4)	
Eski C/S	Akreata	2,57±1,4	3 (1-3)	0,796
	Inkreata	2,36±1,5	2 (1-4)	
	Perkreata	2,71±1,06	3 (2-3)	
Natural Killer Cell (nmol/L)	Akreata	127,95±25,02	140,46 (115,26-147,85)a	0,029*
	Inkreata	103,03±36,99	102,36 (80,2-132,71)ab	
	Perkreata	94,44±34,5	90,04 (78,41-107,82)b	

*p<0,05; Kruskal Wallis testi; a,b:Farklı harfler gruplar arasındaki farkı göstermektedir.

Plasenta Akreata Spektrumu (Perkreata, İnkreata, Akreata) olan hastaların alt gruplarında yapılan çalışmamızda gravida sayısı, abortus sayısı, parite sayısı, geçirilmiş eski sezeryan sayısı ve Natural Killer Hücre Aktivite düzeyleri istatistiksel olarak Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Yapılan çalışmada, gravida sayısı perkreata, inkreata, akreata da medyan değer 5 olarak hesaplanmıştır. P değeri 0,424 olarak değerlendirilmiş ve Plasenta Akreata Spektrumu subgruplar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Abortus sayıları

göz önüne alındığında PAS alt gruplarında plasenta akreata olgularında hesaplanan medyan değer 1, plasenta inkreata grubunda medyan değer 0 ve plasenta perkreata grubunda medyan değer 0 tespit edilmiştir. Abortus sayısı bakımından Plasenta akreata spektrumu subgruplarında p değeri 0,211 olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Parite sayısı incelendiğinde; PAS alt grupları arasında Plasenta Akreata olgularında medyan parite sayısı 3 olarak saptanmıştır. Plasenta inkreata olgularında medyan parite sayısı 3 ve Plasenta Perkreata olgularında medyan parite sayısı 3 olarak değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada parite sayısı göz önüne alındığında p değeri 0,59 olduğu görülmüştür.

Geçirilmiş eski sezeryan operasyonu sayısı Plasenta Akreata Spektrumu hastalarında subgruplarında karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel çalışmada, Plasenta akreata spektrumu ele alındığında geçirilmiş sezeryan operasyonu sayısı en düşük 1, en yüksek 3 ve medyan değer 3 olduğu izlenmiştir. Plasenta İnkreata olgularında ise yapılan çalışmada en düşük 1, en yüksek 4 ve medyan değer 2 olarak tespit edilmiştir. Plasenta Perkreata olguları incelendiğinde, en düşük sezeryan sayısı 2, en yüksek geçirilmiş sezeryan sayısı 3 ve medyan değer 3 olduğu izlenmiştir. Yapılan çalışmada p değeri 0,796 olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Natural Killer Hücre Aktivitesi Plasenta Akreata Spektrumu hastalarında karşılaştırıldığında;

Plasenta Akreata hastalarında en düşük Natural Killer Hücre Aktivite düzeyi 115,26 nmol/L , en yüksek 147,85 nmol/L ölçülmüştür. Medyan değer 140,46 nmol/L olarak hesaplanmıştır

Plasenta İnkreata hastalarında en düşük Natural Killer Hücre Aktivite düzeyi 80,2 nmol/L, en yüksek 132,71 nmol/L ölçülmüştür. Medyan değer 102,36 nmol/L olarak hesaplanmıştır.

Plasenta Perkreata hastalarında en düşük Natural Killer Hücre Aktivite düzeyi 78,41 nmol/L, en yüksek 107,82 nmol/L ölçülmüştür. Medyan değer ise 90,04 nmol/L olarak hesaplanmıştır.

Araştırma gruplarında plasenta invazyon anomalileri (perkreat (b), inkreata (a,b), akreata (a)) ile kontrol grubu arasında Natural Killer Hücre aktivitesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Araştırmada hasta subgruplarında plasenta perkreat (b) ile plasenta inkreata (a,b); plasenta inkreata (a,b) ve plasenta akreata (a) arasında

anlamli fark bulunmamıştır. Ancak, plasenta perkreat a (b) ile plasenta akreat a (a) ile arasında Natural Killer Hücre Aktivitesi arasında anlamli fark bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo 4.5. Kontrol Grubu ile Plasenta Akreat a Spektrumu Alt Gruplarının Natural Killer Hücre Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Ort±SS	Medyan (Q1-Q3)	p
Natural Killer Cell (nmol/L)	Kontrol	122,2±52,36	106,37 (92,17-121,72)ab	0,020*
	Akreat a	127,95±25,02	140,46 (115,26-147,85)a	
	Inkreat a	103,03±36,99	102,36 (80,2-132,71)ab	
	Perkreat a	94,44±34,5	90,04 (78,41-107,82)b	

$p < 0,05$; Kruskal Wallis testi; a,b:Farklı harfler gruplar arasındaki farkı göstermektedir.

Plasenta Akreat a Spektrumu hastaları alt grupları; plasenta akreat a, plasenta inkreat a, plasenta perkreat a ile kontrol grubu ayrı ayrı istatiks el olarak Tablo 4.5 de değerlendirilmiştir.

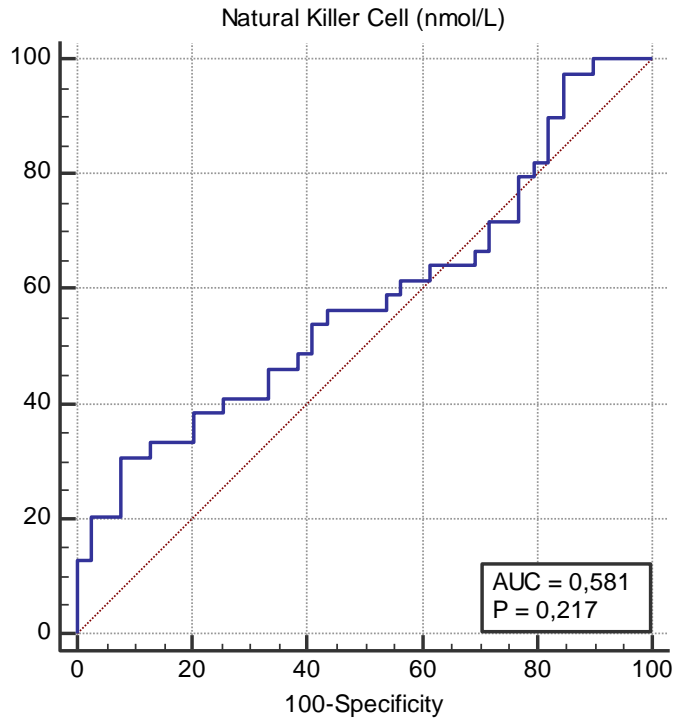
Yapılan çalışmada kontrol grubu ab; plasenta akreat a grubu a, plasenta inkreat a grubu ab, plasenta perkreat a grubu b harfleriyle isimlendirilmiştir. Kontrol grubu gebeleri Natural Killer Hücre Aktivitesi ile Plasenta Akreat a Spektrumu (

Perkreata, İnkreata, Akreata) alt grupları Natural Killer Hücre Aktivitesi nmol/L değerleri ile istatikselsel olarak karşılaştırılmıştır. Plasenta İnkreata NKA medyan değeri 102,36 nmol/L olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu Natural Killer Aktivite düzeyi 106,37 nmol/L olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle iki grup benzerdir ve bu iki grup Plasenta Perkreata ve Plasenta akreata ile istatikselsel olarak yakın değerlere sahiptir.

Plasenta Perkreata Natural Killer Aktivitesi ölçümü en düşük 78,41 nmol/L, en yüksek NKA ölçümü ise 107,82 dir. Medyan değeri 90,04 nmol/L olarak hesaplanmıştır.

Plasenta Akreata hastalarında Natural Killer Aktivitesi ölçümü en düşük 115,26nmol/L, en yüksek 147,85 nmol/L olarak ölçülmüştür. Yapılan istatikselsel çalışmada medyan değer 140,46 nmol/L olarak hesaplanmıştır.

Özet olarak yapılan çalışmada görüldüğü üzere, Plasenta Akreata Spektrumu alt grupları; Plasenta perkreata, Plasenta inkreata, Plasenta Akreata ve kontrol grubu kıyaslandığında; Plasenta Akreata ve Plasenta Perkreata Natural Killer Hücre Aktivite düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve p değeri 0,020 ($p < 0,05$) olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.2. ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi

Tablo 4.6. ROC (Receiver Operating Characteristic) Analizi

Area under the ROC curve (AUC)	0,581
Standard Error ^a	0,0658
95% Confidence interval ^b	0,464 to 0,692
z statistic	1,233
Significance level P (Area=0.5)	0,2175

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI
≤82,705135986	30,77	17,0-47,6	92,31	79,1-98,4

Yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizinde, testin ayırt edici gücünü gösteren AUC (Area Under the Curve) değeri 0,581 olarak bulunmuştur. Bu değerın standart hatası 0,0658 olup, %95 güven aralığı 0,464 ile 0,692 arasındadır. Elde edilen z istatistik değeri 1,233 olup, AUC'nin 0,5'ten anlamlı düzeyde farklı olmadığı görülmektedir ($p = 0,2175$).

Belirlenen eşik değeri olan ≤82,71 için:

- Duyarlılık (sensitivity): %30,77 (%95 CI: 17,0 – 47,6)
- Özgüllük (specificity): %92,31 (%95 CI: 79,1 – 98,4)

Bu eşik değeri, testin yüksek özgüllüğe sahip olduğunu ancak duyarlılığının sınırlı kaldığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Plasenta akreta spektrumunun (PAS) etiyojisi, patofizyolojisi ve klinik seyri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış ve çeşitli hipotezler ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda; sezaryen öyküsü ve önceki uterin cerrahiler gibi başlıca risk faktörlerinin yanı sıra, farklı etkenlerin de PAS gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir.

NK hücreleri, T veya B lenfositlerinden farklı olarak CD16 ve CD56 yüzey antijenlerini eksprese eden, ancak CD3 ekspresyonu göstermeyen büyük granüler lenfositlerdir. Bu hücrelerin temel fonksiyonu, virüs ile enfekte hücreleri doğrudan yok etmek ve sitokin salınımı yoluyla özgül olmayan hızlı bir immün yanıt oluşturmaktır(79). Ayrıca, bazı tümörlerin metastatik yayılımını ve kemik iliği dışındaki uygunsuz hematopoezi de engellerler.

İmplantasyon sırasında uterusu yoğun miktarda NK hücresi bulunur ve bu hücreler plasental trofoblastlarla yakın temas halindedir. Loke ve King (80) NK hücrelerinin, implantasyon süreci ile plasentanın gelişimi ve büyümesinde önemli rol oynadığı öngörürler. Bu süreçteki etkileşim, NK hücre reseptörleri ile trofoblast hücre yüzeyinde bulunan majör histokompalite kompleks sınıf I molekülleri (HLA-C, HLA-E ve HLA-G) arasındaki ilişki aracılığıyla gerçekleşir (81, 82, 83). Alternatif olarak sikluslarla değişen uterus mukozasının büyüme, farklılaşma, dökülme ve rejenerasyonunu düzenler. NK hücreler ismini onları tanımlamak için yapılan in vitro testlerden alırlar (84). Natural Killer (Doğal Katil) Hücresi ismine rağmen, trofoblastları öldürdüğüne dair kanıt yoktur. Bunun yerine, büyük olasılıkla sitokin salınımı yoluyla plasental invazyon sürecine katkıda buldukları düşünülmektedir (85).

Bu çalışmada, plasenta invazyon anomalisi spektrumuna (PAS) sahip olan gebelerde ve kontrol grubundaki sağlıklı gebelerde periferik venöz kandan elde edilen serum örneklerinde Natural Killer (NK) hücre aktivitesi düzeyleri kantitatif olarak karşılaştırılmıştır. Özellikle perkreato grubunda NK hücre aktivitesinin akreata hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüş ve bu bulgu, invazyon derecesi ile immün regülasyon arasında olası bir ilişkiyi düşündürmüştür. Gebelikte trofoblast hücrelerinin invazyonu ve spiral arterlerin transformasyonu, fetal gelişim

için kritik önemdedir. Bu fizyolojik süreçte uterin doğal öldürücü hücreler (uNK), plasental gelişimi regüle eden sitokinler ve büyüme faktörleri salarak destekleyici rol oynar (86). Ancak bu invazyon belirli sınırları aşarsa plasenta akreata spektrumu gibi patolojik durumlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle uNK hücrelerinin hem yetersiz hem de aşırı aktivasyonu, gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir (87).

Çalışmamızda perkreata grubundaki NK hücre aktivitesinin, özellikle akreata grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunması, bu hücrelerin immün regülasyondaki kritik rolünü destekler niteliktedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da, PAS olgularında uNK hücrelerinin sayıca azalmadığı ancak sitotoksik fenotiplerinin baskınlaştığı, yani dengeleyici fonksiyonlarının bozulduğu bildirilmiştir (88). Bu değişiklikler, trofoblast invazyonunu yeterince baskılayamayan bir immün ortam oluşturarak perkreata gibi derin invazyonlara yol açabilir.

Ayrıca, HLA-G, HLA-C gibi plasental immün toleransı sağlayan moleküllerin NK hücre reseptörleriyle etkileşimi, trofoblastların saldırıya uğramadan büyümesini sağlar (89). Ancak bu etkileşimlerin bozulması durumunda NK hücrelerinin regülatif fonksiyonları sekteye uğrayabilir ve trofoblast invazyonu fizyolojik sınırların ötesine geçebilir (90). Çalışmamızın sonuçları da bu patofizyolojik zincirle tutarlıdır.

Çalışmamızda kullanılan ROC analizi, NK aktivitesinin tek başına PAS ayırımında yeterince yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını göstermektedir (AUC=0,581). Bu bulgu, PAS gelişiminde sadece bağışıklık sisteminin değil, aynı zamanda mekanik, vasküler ve hormonal faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (91). Ancak bu tür biyobelirteçlerin kombine edilmesiyle tanı doğruluğunun artırılması mümkündür ve bu alanda yapılan çalışmalara katkı sunmaktadır.

PAS ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda, özellikle invazyon derinliğinin artmasıyla maternal kan kaybının, komplikasyon risklerinin ve morbiditenin de belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir (92). Dolayısıyla, invazyonun biyolojik temellerinin anlaşılması yalnızca patofizyolojiyi aydınlatmakla kalmaz, aynı zamanda prenatal tanı, konservatif cerrahi yaklaşımlar ve maternal risk azaltımı açısından da kritik bir rol oynar.

Çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri, yalnızca periferik kandaki NK aktivitesinin ölçülmüş olmasıdır. Halbuki gebeliğin immünolojik mikroçevresini belirleyen esas hücreler desidual (uterin) NK hücreleridir ve bu hücrelerin fenotipi ile periferik NK hücrelerinin farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (93). Ancak non-invaziv bir örnekleme yöntemi olan periferik kan üzerinden elde edilen bulgular da özellikle klinik pratiğe aktarılabilirlik açısından değer taşımaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma plasenta perkreata olgularında NK hücre aktivitesinin azalmış olmasının, trofoblast invazyonunun immün kontrolündeki zafiyetle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu durum, PAS gelişiminin bağışıklık sistemi ile olan bağlantısını desteklemekte ve özellikle ileri düzey invazyon bozukluklarının patogeneğinde NK hücrelerinin potansiyel rolünü vurgulamaktadır. İleriye dönük çalışmalarda, hem periferik hem de desidual NK hücrelerinin kantitatif ve fenotipik karşılaştırmaları yapılmalı, bu hücrelerin biyobelirteç potansiyeli daha kapsamlı şekilde değerlendirilmelidir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, plasenta invazyon anomalisi spektrumuna (PAS) sahip gebelerde ve plasental invazyonu olmayan sağlıklı gebelerde, periferal kanda Natural Killer (NK) hücre aktivitesi düzeylerini kantitatif olarak karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Bulgular, özellikle plasenta perkreat grubunda NK hücre aktivitesinin plasenta akreata grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,05$). Elde edilen sonuçlar, NK hücrelerinin gebelikteki bağışıklık dengesi ve trofoblast invazyonunun fizyolojik sınırlar içerisinde tutulmasında kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir. NK hücrelerinin fonksiyonel bozukluğu ya da yetersiz aktivitesi, invazyonun derinleşmesine ve perkreat gibi ciddi formların gelişmesine zemin hazırlayabilir. Bu durum, invazyon anomalilerinin yalnızca mekanik ya da cerrahi geçmişle değil, aynı zamanda bağışıklık sistemiyle ilişkili biyolojik bir zemine de dayandığını göstermektedir (94).

Ancak ROC analizinde elde edilen AUC değerinin 0,581 olması, NK aktivitesinin tek başına PAS tanısında güçlü bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir. Yine de bu parametre, diğer klinik ve laboratuvar verilerle birlikte düşünüldüğünde risk değerlendirmesinde destekleyici rol üstlenebilir. İleriye dönük çalışmalarda, hem periferik hem de desidual NK hücrelerinin birlikte incelenmesi, bağışıklık sisteminin invazyon anomalilerindeki rolünü daha ayrıntılı olarak ortaya koyacaktır. PAS riski taşıyan gebelerde, doğrudan immün profilin değerlendirilmesi, invazyon derinliği hakkında ön bilgi sağlayabilir. Farklı biyobelirteçlerin (VEGF, sFlt-1, PlGF, IL-15 vb.) NK hücre aktivitesi ile birlikte değerlendirilmesi, PAS tanısında daha güçlü prediktif modellerin geliştirilmesine katkı sunabilir (95). Plasenta perkreat ve plasenta akreata grupları arasında Natural Killer hücre aktivitesi açısından anlamlı bir fark bulunmuş, perkreat olgularında aktivite düzeyleri belirgin şekilde düşük saptanmıştır. İnkreata grubu ise her iki gruba benzer değerler göstermiş olup istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir. Genel olarak, plasenta invazyon anomalisi spektrumuna sahip hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bununla birlikte, plasenta perkreat grubundaki düşük NK hücre aktivitesi, trofoblast invazyonunun immünolojik kontrolündeki zayıflamayı işaret edebilir. Cerrahi planlama sürecinde, invazyon derinliği

öngörülebilir olgularda uterus koruyucu cerrahi seçeneklerin değerlendirilmesi, maternal morbiditeyi azaltma açısından önemli bir fırsat sunabilir. Sonuç olarak bu çalışma, ileri derecede plasental invazyon bozukluklarında bağışıklık sistemi öğelerinin rolüne dikkat çekerken, özellikle NK hücrelerinin sadece savunma değil, aynı zamanda bağışıklık toleransı ve regülasyon süreçlerindeki işlevlerinin tanı ve tedavi planlamasına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Chan BC, Lam HS, Yuen JH. Conservative management of placenta praevia with accreta. *Hong Kong Med J*. 2008;14:479–84.
2. Edwin WHT, Tan LK, Devendra K, et al. Lessons learnt from two women with morbidly adherent placentas and a review of the literature. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:298-303.
3. Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasouliotis ST. Placenta accreta – summary of 10 years:a survey of 310 cases. *Placenta*. 2002;23:210–4.
4. Hsu TY. Abnormal invasive placentation:Placenta previa increta and percreta. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48:1-2.
5. Chandraharan E, Rao S, Belli AM, et al. The Triple-P procedure as a conservative surgical alternative to peripartum hysterectomy for placenta percreta. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117:191e4.
6. Clausen C, Lonn L, Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta:a review of published cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:138–43.
7. Wang LM, Wang PH, Chen C. Uterine preservation in a woman with spontaneous uterine rupture secondary to placenta percreta on the posterior wall:A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35:379–84.
8. Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding. *Obstet Gynecol*. 2010;115:637-44.
9. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Halak M, et al. Placenta previa:obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2001;10:414-9.
10. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1226-32.

11. Thia EWH, Lee SL, Tan HK, et al. Ultrasonographic features of morbidly adherent placentas. *Singapore Med J.* 2007;48:802.
12. Obstetric Care Consensus No.7:Placenta accreta spectrum. *Obstet Gynecol.* 2018;132–e275.
13. Hecht JL, Baergen R, Ernst LM, et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. *Mod Pathol.* 2020;33:2382-95.
14. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta:Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta.* 2012;33:244-251.
15. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. The placenta accreta spectrum: Pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 30731-7.
16. Palacios-Jaraquemada JM. Diagnosis and management of placenta accreta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22:1133-1148.
17. Fox H. Placenta accreta 1945–1969. *Obstet Gynecol Surv.* 1972;27:475-490.
18. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation:Twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1458-1461.
19. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta:conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1632-1638.
20. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA. Antecedents of abnormally invasive placenta in primiparous women:Risk associated with gynecologic procedures. *Obstet Gynecol.* 2018;131:227-233.
21. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, et al. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *J Perinatol.* 2015;35:570-574.

22. Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, et al. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:1140-1146.
23. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1226-1232.
24. Warshak C, Ramos G, Eskander R, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2010;115:65-69.
25. Lynch CB, Keith LG, Lalonde AB, et al. Doğum Sonu Kanama:"Anormal Yapışmış (Adheran) Plasenta: Yeni Yaklaşım Seçenekleri". Ankara. 2010;24:191-195.
26. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for MaternalFetal Medicine Obstetrics Care Consensus No.7:Placenta accreta spectrum. *Obstet Gynecol.* 2018;132
27. Yang JI, Lim YK, Kim HS, et al. Sonographic findings of placental lacunae and the prediction of adherent placenta in women with placenta previa totalis and prior cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:178-182.
28. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management (Green-top Guideline No. 27a). *BJOG.* 2019;126
29. Cali G, Giambanco L, Pucchio G. Morbidly adherent placenta:Evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:406-412.
30. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44:346-353.
31. Cali G, Timor-Tritsch IE, Palacios-Jaraquemada J. Changes in ultrasonography indicators of abnormally invasive placenta during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140:319-325.

32. Cali G, Forlani F, Foti F. Diagnostic accuracy of first-trimester ultrasound in detecting abnormally invasive placenta in high-risk women with placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:258-264.
33. Comstock CH, Bronsteen RA. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG.* 2014;121:171-182.
34. Jurkovic D, Knez J, Appiah A, et al. Surgical treatment of cesarean scar ectopic pregnancy: Efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:511-517
35. Shih JC, Cheng WF, Shyu MK. Power Doppler evidence of placenta accreta appearing in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19:623–625.
36. Comstock CH, Love JJ, Bronsteen RA. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1135–1140.
37. Pagani G, Cali G, Acharya G. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and metaanalysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:25.
38. Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *J Clin Ultrasound.* 2008;36:551–559.
39. Twickler DM, Lucas MJ, Balis AB, et al. Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:330–335.
40. Resnik R, Silver RM. Clinical features and diagnosis of placenta accreta spectrum (placenta accreta, increta, and percreta). www.uptodate.com. May 2018.
41. Allahdin S, Voigt S, Htwe TT. Management of placenta praevia and accreta. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31:1-6.

42. Chou MM, Ho ES, Lee YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:28-35.
43. Belfort MA, Shamshirsaz AA, Fox KA. The diagnosis and management of morbidly adherent placenta. *Semin Perinatol.* 2018;42:49-58.
44. Palacios-Jaraquemada JM, Bruno CH. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta:surgical correlation of new findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84:716-724.
45. Kilcoyne A, Shenoy-Bhangle AS, Roberts DJ. MRI of placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta:Pearls and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208:214-215.
46. Bartels HC, Postle JD, Downey P, et al. Placenta accreta spectrum:A review of pathology, molecular biology, and biomarkers. *Dis Markers.* 2018;2018:1507674.
47. Shainker SA, Silver RM, Modest AM. Placenta accreta spectrum:Biomarker discovery using plasma proteomics. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223:433.e1.
48. Washecka R, Behling A. Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder:A case report and review of the literature. *Hawaii Med J.* 2002;61:66.
49. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN):An international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017.
50. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, et al. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:28-32.

51. Buca D, Liberati M, Cali G. The impact of prenatal diagnosis of abnormal invasive placenta on maternal outcome: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52:304.
52. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;266-273.
53. Collins SL, Alemdar B, van Beekhuizen HJ. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220:511.
54. Eller AG, Porter TF, Soisson P, et al. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG.* 2009;116:648-649.
55. Chattopadhyay S, Kharif H, Sherbeeni J. Placenta previa and accreta after previous cesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993;52:151-156.
56. Wong HS, Hutton J, Zuccollo J. The maternal outcome in placenta accreta: The significance of antenatal diagnosis and non-separation of placenta at delivery. *N Z Med J.* 2008;121:30-7.
57. Lee PS, Bakelaar R, Fitzpatrick CB, et al. Medical and surgical treatment of placenta percreta to optimize bladder preservation. *Obstet Gynecol.* 2008;112:421-424.
58. Timmermans S, van Hof AC, Duvekot JJ. Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:529-539.
59. Robertson MJ, Ritz J 1990 Biology and clinical relevance of human natural killer cells. *Blood* 76:2421–2438.
60. Nagler A, Lanier LL, Cwirla S, Phillips JH 1989 Comparative studies of human FcRIII-positive and negative natural killer cells. *J Immunol* 143:3183–3191.

61. Lanier LL 2001 On guard—activating NK cell receptors. *Nat Immunol* 2:23–27.
62. Curran EM, Berghaus LJ, Verneti NJ, Saporita AJ, Lubahn DB, Estes DM 2001 Natural killer cells express estrogen receptor- α and estrogen receptor- β and can respond to estrogen via a non-estrogen receptor- α -mediated pathway. *Cell Immunol* 214:12–20.
63. Ehring GR, Kerschbaum HH, Eder C, Neben AL, Fanger CM, Khoury RM, Negulescu PA, Cahalan MD 1998 A nongenomic mechanism for progesterone mediated immunosuppression: inhibition of K⁺ channels, Ca²⁺ signaling, and gene expression in T lymphocytes. *J Exp Med* 188:1593–1602.
64. Henderson TA, Saunders PT, Moffett-King A, Groome NP, Critchley HO 2003 Steroid receptor expression in uterine natural killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 88:440-449.
65. Bulmer JN, Morrison L, Longfellow M, Ritson A, Pace D 1991 Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Reprod* 6:791–798.
66. Saito S 2000 Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 47:87–103.
67. King A, Balendran N, Wooding P, Carter NP, Loke YW 1991 CD3-leukocytes present in the human uterus during early placentation: phenotypic and morphologic characterization of the CD56⁺⁺ population. *Dev Immunol* 1:169–190.
68. King A, Loke YW 1991 On the nature and function of human uterine granular lymphocytes. *Immunol Today* 12:432–435.
69. Miyaura H, Iwata M 2002 Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids. *J Immunol* 168: 1087–1094.

70. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, Masch R, Lockwood CJ, Schachter AD, Park PJ, Strominger JL 2003 Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 198:1201-1212.
71. Choe YS, Shim C, Choi D, Lee CS, Lee KK, Kim K 1997 Expression of galectin-1 mRNA in the mouse uterus is under the control of ovarian steroids during blastocyst implantation. *Mol Reprod Dev* 48:261–266.
72. Jones RL, Critchley HO, Brooks J, Jabbour HN, McNeilly AS 1998 Localization and temporal expression of prolactin receptor in human endometrium *J Clin Endocrinol Metab* 83:258–262.
73. Gubbay O, Critchley HO, Bowen JM, King A, Jabbour HN 2002 Prolactin induces ERK phosphorylation in epithelial and CD56(+) natural killer cells of the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2329–2335.
74. Ferry BL, Starkey PM, Sargent IL, Watt GM, Jackson M, Redman CW 1990 Cell populations in the human early pregnancy decidua: natural killer activity and response to interleukin-2 of CD56-positive large granular lymphocytes. *Immunology* 70:446–452.
75. King A, Birkby C, Loke YW 1989 Early human decidual cells exhibit NK activity against the K562 cell line but not against first trimester trophoblast. *Cell Immunol* 118:337–344.
76. King A, Loke YW 1990 Human trophoblast and JEG choriocarcinoma cells are sensitive to lysis by IL-2-stimulated decidual NK cells. *Cell Immunol* 129:435–448 130.
77. King A 2000 Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update*. 6:28–36.
78. Trundley A, Moffett A 2004 Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens* 63:1–12.

79. Vince G, Christmas SE, Johnson PM. Understanding cellular and humoral immunity. *Infertility and Reproductive Clinics of North America* 2002; 13: 1–17.
80. Loke YW, King A. *Human implantation: cell biology and immunology*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
81. King A, Allan DS, Bowen M, et al. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol* 2000; 30:1623–1631.
82. King A, Burrows TD, Hiby SE, et al. Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta* 2000; 2000; 21:376–387.
83. Verma S, King A, Loke YW. Expression of killer cell inhibitory receptors on human uterine natural killer cells. *Eur J Immunol* 1997; 27:979–983.
84. King A, Burrows T, Verma S, et al. Human uterine leukocytes. *Hum Reprod Update* 1998; 4:480–485.
85. Moffett A, Regan L, Braude P. Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004; 329:1283–1285.
86. Moffet, A., & Colucci, F. (2015). Uterine NK cells: active regulators at the maternal–fetal interface. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 1102–1109.
87. Tilburgs T., et al. (2008). Evidence for a selective migration of fetus-specific CD8+ T cells into the human decidua. *Journal of Immunology*, 180(8), 5737–5745.
88. Lash, G. E., et al. (2010). Decidual natural killer cell receptor expression is altered in pregnancies with impaired vascular remodeling and shows similarities to pre-eclampsia. *Human Reproduction*, 25(3), 623–631.

89. King, A., et al. (2000). HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 11(4), 237–248.
90. Le Boutelier, P. (2013). HLA-G in human early pregnancy: control of uterine immune cell activation and likely vascular remodeling. *Journal of Reproductive Immunology*, 97(1), 1–9.
91. Jauniaux, E., & Burton, G. J. (2018). Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: a review of current findings. *Placenta*, 56, 29–38.
92. Silver, R. M. (2015). Abnormal placentation: Placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 42(2), 381–402.
93. Koopman, L. A., et al. (2003). Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *Journal of Experimental Medicine*, 198(8), 1201–1212.
94. Moffett, A., & Colucci, F. (2014). Uterine NK cells: Active regulators at the maternal–fetal interface. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(5), 1872–1879.
95. Lash, G. E., Otun, H. A., Innes, B. A., Percival, K., Searle, R. F., & Robson, S. C. (2010). Regulation of extravillous trophoblast invasion by uterine natural killer cells is dependent on gestational age. *Human Reproduction*, 25(5), 1137–1145.