



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**PLASENTA PREVİA VE PLASENTA AKREATA SPEKTRUMU
OLGULARINDA SERUM ENDOMETAZ DÜZEYLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ VE PROGNOŐTİK AÇIDAN ÖNEMİ**

Dr. Süleyman Tunç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL - 2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

PLASENTA PREVİA VE PLASENTA AKREATA SPEKTRUMU
OLGULARINDA SERUM ENDOMETAZ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK AÇIDAN ÖNEMİ

Dr. Süleyman Tunç

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Nilüfer etinkaya Kocadal

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL- 2023

1. TEŞEKKÜR

Hem Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi hem de Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi'ndeki asistanlık sürecimizde yol gösterici olan ve eğitimimiz adına desteklerini her zaman hissettiğim eğitim sorumlumuz ve program yöneticimiz olan Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Asistanlığımın başından beri her zaman desteğini hissettiğim, duruşu ve bilimselliği ile bizlere yol gösteren değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA KOCADAL'a,

Uzmanlık eğitimimiz döneminde bizlere her zaman her türlü desteği ve rehberliği sağlayan, her zaman bize karşı olan güven ve sabrı ile cerrahi eğitimimiz konusunda bizlere destek sağlayan Doç. Dr. Berna ASLAN ÇETİN'e,

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim sürecinde sonsuz desteklerini, bilgi ve birikimlerini her zaman bizlerle paylaşan değerli hocalarımız Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç. Dr. Hakan ERENEL, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL ve tüm uzman abi ve ablalarım,

Hayattaki en büyük şansım olan, benim her zaman her konuda en büyük destekçim olan sevgili eşim Sezin BAYAR TUNÇ'a,

Hayatımıza yakın zamanda katılan şans meleğimiz Venüs TUNÇ'a,

Bugünlere gelmemdeki zorluklara her zaman birlikte göğüs gerdiğimiz sevgili annem Neziha TUNÇ, babam Bilal TUNÇ ve kardeşim Burak TUNÇ'a, anneannem Kamile GÜZEL ve kayınvalidem Selma BAYAR'a ve ailemde desteğini esirgemeyen herkese,

Asistanlık süreci zorluğunu hep beraber sırtladığımız sevgili eşkıdemlerim, kıdemlilerim ve çok sevdiğim çömezlerime

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Süleyman Tunç

2. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	i
2. İÇİNDEKİLER	ii
3. KISALTMALAR	iv
4. TABLO LİSTESİ.....	v
5. RESİM LİSTESİ.....	vi
6. ÖZET	vii
7.ABSTRACT	ix
8. GİRİŞ VE AMAÇ	1
9. GENEL BİLGİLER	2
9.1. PLASENTA PREVİA	2
9.1.1. Plasenta Previa Tanımı ve Genel Bilgiler	2
9.1.2. Epidemiyoloji	3
9.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	3
9.1.4. Patofizyoloji	5
9.1.5.Klinik	5
9.1.6. Tanı	6
9.1.7. Plasenta Previa ile İlişkili Diğer Bulgular	7
9.1.8. Yönetim	8
a. Asemptomatik Plasenta Previa	8
b. Aktif Kanamalı Plasenta Previa	9
c. Doğum Zamanlaması ve Doğum Endikasyonları	10

9.1.9 Low-lying Plasentalı Hastalarda Doğum Şekli	10
9.2. Plasenta Akreata Spektrumu	10
9.2.1 Epidemiyoloji	11
9.2.2 Patogenez	11
9.2.3 Risk Faktörleri.....	11
9.2.4. Klinik	11
9.2.5. Tanı	12
a. Ultrasonografi	12
b. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
9.2.6 Plasenta Akreata Spektrumunda Yönetim ve Doğum Planlanması	15
9.2.7. Plasenta Akreata Spektrumunda Cerrahi Tedavi Seçenekleri	17
9.3. Endometaz	18
10. MATERYAL METOD	18
11. BULGULAR	21
12. TARTIŞMA	31
13. SONUÇ	33
14. KAYNAKÇA	33

3. KISALTMALAR

BMI: Body Mass Index

ES: Eritrosit süspansiyonu

MMP: Matrix Metalloproteinaz

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NST: Nonstress test

PAS: Plasenta Akreata Spektrumu

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

TDP: Taze donmuş plazma

USG: Ultrasonografi

4. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Olgulardaki tanımlayıcı istatistiksel değerler

Tablo 2: Tüm gruplarda değerlendirilen parametrelerin olgulara göre yüzdesel dağılımı

Tablo 3: Gebe olan olgularda değerlendirilen parametrelerin yüzdesel dağılımı

Tablo 4: Parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi

Tablo 5: Grup 1 ve grup 2 arası değerlendirme

Tablo 6: Grup 1 ve grup 3 arası değerlendirme

Tablo 7: Grup 1 ve grup 4 arası değerlendirme

Tablo 8: Grup 2 ve grup 3 arası değerlendirme

Tablo 9: Grup 2 ve grup 4 arası değerlendirme

Tablo 10: Grup 3 ve grup 4 arası değerlendirme

Tablo 11: Grup 1, 2 ve 3 arası değerlendirme

Tablo 12: Değerlendirilen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 13: Değerlendirilen parametrelerin gebelerden oluşan gruplar arasında karşılaştırılması

5. RESİM LİSTESİ

Resim 1: Plasenta previa ultrasonografik görünümü

Resim 2: Köprü venlerin ultrasonografi ve doppler USG ile görünümü

Resim 3: Retroplasental hipoekoik alan kaybının ultrasonografik görünümü

Resim 4: Mesane hattının bozulması ve laküner alanların ultrasonografik görünümü

Resim 5: Uterovesikal hipervaskülaritenin ultrasonografik ve doppler USG ile görünümü

Resim 6: Per-op plasenta akreata spektrumu görünümü

Resim 7: Per-op plasenta akreata spektrumu ve mesane invazyonu görünümü

6. ÖZET

AMAÇ: Plasenta akreata spektrumu ve plasenta previa obstetrik kanamalara neden olarak, maternal ve fetal iyilik halini tehdit eden durumlardandır. Matrix metalloproteinazlar, proteolitik enzimler olup plasental implantasyonda ve invazyonda rol oynarlar. Endometaz, matrix metalloproteinaz ailesinin en küçük üyesidir. Bu çalışmadaki amaç, serum endometaz düzeyleri ve plasental anomaliler arasında ilişki olup olmadığı ve endometazın endometrial ve plasental salınımlarının karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma, prospektif kontrollü bir çalışmadır. Çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyarak araştırmaya gönüllü olan toplam 4 grup ve 90 olgu ile tamamlanmıştır. 1 numaralı grupta plasenta akreata spektrumu tanısı almış 25 olgu, 2 numaralı grupta plasenta previa tanısı almış 25 olgu, 3 numaralı grupta daha önce endometrial işlem öyküsü bulunmayan, plasental anomalisi olmayan ve ilk gebeliği olan 20 olgu ve 4 numaralı grupta ise daha önce endometrial işlem öyküsü bulunmayan ve hiç gebe kalmamış 20 olgu bulunmaktadır. Bu olgulardan alınan kan serum örnekleri toplanarak Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

BULGULAR: Serum endometaz düzeyleri incelendiğinde, plasenta akreata spektrumu ve plasenta previa tanılı olgulardaki ortalama serum endometaz değeri, plasental anomalisi olmayan ve ilk gebeliği olan olgular ve gebe olmayan olgulara göre anlamlı derecede düşük olarak gözlenmiştir. ($p < 0.05$) Plasenta akreata spektrumu ve plasenta previa olgularındaki, ortalama serum endometaz değerleri arasında ise anlamlı bir fark izlenmemiştir. ($p > 0.05$) Gebe olmayan olgulardaki ortalama serum endometaz değeri ve plasental anomalisi olmayan gebelerdeki ortalama serum endometaz değeri arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$) Bu sonuçlar doğrultusunda serum endometaz değerinin plasental anomalisi olan hastalarda anlamlı düzeyde düşük sonuçlandığı ama plasental anomali ve invazyon derecesinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark olmadığı sonucu ve

endometrial salınımı ile plasental salınımı arasında da anlamlı bir fark olmadığı sonucu karşımıza çıkmaktadır.

SONUÇ: Literatürde plasental anomaliler için henüz bir biyolojik belirteç mevcut değildir. Çalışmada, serum endometaz değerinin plasental anomalilerde anlamlı derece düşük olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, gen ekspresyonu ve immünohistokimyasal çalışmalarla literatüre katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Plasenta previa, plasenta akreata spektrumu, endometaz

7. ABSTRACT

OBJECTIVE: Placenta accreta spectrum and placenta previa are conditions that threaten maternal and fetal well-being by causing obstetric hemorrhages. Matrix metalloproteinases are proteolytic enzymes and play a role in placental implantation and invasion. Endometase is the smallest member of the matrix metalloproteinase family. The aim of this study is to compare whether there is a relationship between serum endometase levels and placental anomalies and to compare the endometrial and placental oscillations of endometase.

MATERIALS AND METHODS: The study is a prospective controlled study. The study was completed in Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic with a total of 4 groups and 90 cases who voluntarily read the informed consent form. There are 25 cases diagnosed with placenta accreta spectrum in group 1, 25 cases diagnosed with placenta previa in group 2, 20 cases with no previous endometrial procedure history, no placental anomaly and first pregnancy in group 3, and 20 cases with no previous endometrial procedure history and never conceived in group 4. Blood serum samples taken from these cases were collected and studied in the Medical Biochemistry Laboratory of Başakşehir Çam and Sakura City Hospital.

RESULTS: When serum endometase levels were examined, the spectrum of placenta accreta and the mean serum endometase value in cases diagnosed with placenta previa were observed to be significantly lower than in cases without placental anomaly and in cases with first pregnancy and in cases who were not pregnant. ($p < 0.05$) No significant difference was observed between the spectrum of placenta accreta and mean serum endometase values in placenta previa cases. ($p > 0.05$) No significant difference was found between the mean serum endometase value in non-pregnant cases and the mean serum endometase value in pregnant women without placental anomaly. ($p > 0.05$) In line with these results, it is concluded that the serum endometase value is significantly lower in patients with placental anomaly, but there is no significant difference in the comparison of placental anomaly and invasion degree, and there is no significant difference between endometrial secretion and placental secretion.

CONCLUSION: There is no biomarker for placental anomalies in the literature yet. In the study, it was observed that the serum endometase value was significantly lower in placental anomalies. In line with the results of this study, it is thought that gene expression and immunohistochemical studies can contribute to the literature.

KEYWORDS: Placenta previa, placenta accreta spectrum, endometase

8. GİRİŞ VE AMAÇ

Plasenta previa, plasentanın çeşitli sebeplerle uterusun alt segmentine yerleşerek internal osu tamamen ya da kısmen kapatması olarak tanımlanmaktadır.¹ Daha önceden morbid adherens plasenta olarak adlandırılan plasenta akreata spektrumu (PAS) ise myometriuma anormal plasental trofoblast invazyonu ile gerçekleşen bir durumdur. Bu spektrum da kendi arasında plasenta akreata, plasenta inkreata ve plasenta perkreata olarak sınıflandırılmaktadır.² Plasenta previa ve PAS insidansı yıllar geçtikçe artmaktadır. Plasenta previa insidansı dünya genelinde değişmekle birlikte genel olarak % 0.4 iken, PAS sıklığı ise % 0.17 olarak izlenmiştir.^{3,4} Plasenta akreata spektrumun içinde de plasenta akreata % 63, plasenta inkreata % 15, plasenta perkreata % 22 oranında görülmüştür.⁵ Tanıda sensitivite ve spesifitesi yüksek olan ultrasonografi (USG) yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, plasenta previa tanısında transvajinal ultrasonografinin abdominal ultrasonografiye göre daha üstün olduğu bildirilmiştir.⁶ USG ile net değerlendirilemeyen hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir. Daha önce geçirilmiş plasenta previa veya daha önce geçirilmiş sezaryen ile doğum, plasenta previa ve PAS için major risk faktörleri arasındadır.^{7,8} Bununla birlikte ikisi için de bilinen diğer risk faktörleri arasında gravida, parite, maternal ileri yaş, sigara kullanımı, çoğul gebelik, geçirilmiş uterin cerrahiler, yardımcı üreme teknikleri, konjenital uterin anomaliler bulunmaktadır.⁹ Plasenta previa ve PAS'ın maternal ve fetal morbidite / mortalite ile yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte etkilenen hastalık grubunda üçüncü trimester kanamaları görülebilmektedir. Ayrıca postpartum kanama, histerektomi, masif kanamaya bağlı dissemine intravasküler koagülopati, akut böbrek yetmezliği, akut respiratuar distress sendromu, enfeksiyon, yoğun bakım ünitesi gereksinimi, mesane, üreter, bağırsak yaralanmaları, transfüzyon ihtiyacı artışı ve hatta maternal ölüm gibi sonuçlarla karşılaşılabilir.⁷⁻¹¹ Bundan ötürü plasenta previa ve PAS'ın erken tanısı, predispozan faktörlerin bilinmesi ve komplikasyonların öngörülebilmesi, bu hastaları kan merkezi ve yoğun bakım ünitesi olan üçüncü basamak sağlık merkezlerinde tedavi almalarına yönlendirebilecek ve mortalite ile morbiditede azalmaya katkı sağlayabileceklerdir.¹⁰

Endometaz vücutta endometrium ve plasentadan salınır. Matrix metalloproteinaz-26 olarak da bilinen, gen lokasyonu 11. kromozomda bulunan, 29708 dalton ağırlığında bir proteindir. Plasental trofoblast invazyonunda rol oynamaktadır.¹² Substratları gelatin, fibronektin ve beta casein olup son yıllarda endometaz ekspresyonunun uterus spiral arterleri ve plasental trofoblastların yeniden biçimlenmesinde de rol aldığına dair çalışmalar yayınlanmıştır.¹³ Bu bilgiler ışığında plasenta previa ve PAS olgularında maternal serumda endometaz düzeylerinin, plasental anomalisi olmayan gebelere göre farklı olup olmadığının araştırılması, endometaz proteininin endometrium ve plasentadan sentezinin serum endometaz değerleriyle araştırılması, farklı plasental yerleşim anomalilerinde serum düzeylerinin belirlenmesi ve serum düzeylerinin plasenta invazyonunun derecesi, endometrial ve plasental salınımının incelenmesi ve klinik özellikleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

9. GENEL BİLGİLER

9.1. PLASENTA PREVIA

9.1.1. Plasenta Previa Tanımı ve Genel Bilgiler

Plasenta previa viabilite sınırını aşan fetus plasentasının çeşitli nedenlerle uterusun alt segmentine yerleşerek internal osu tamamen ya da kısmen kapatması olarak tanımlanmaktadır.¹ Plasenta previa antenatal ve postpartum kanama, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, malprezentasyon ve neonatal bozukluklar gibi birçok fetal ve maternal komplikasyonlarla ilişkilidir.¹⁴ Plasenta previanın kesin tanısı USG ile 28 - 32. haftalar arasında konur. İlk trimesterde yapılan USG'de plasenta previa saptanan hastaların %90'ının ise 28 - 32. haftalarda gerilediği ve plasenta previa olmadığı izlenmiştir.¹⁵

Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) tarafından desteklenen Fetal Görüntüleme Çalışmayı'nda önerilen sınıflama şu şekildedir.

• **Plasenta Previa:** İnternal osun tamamının ya da kısmen plasenta ile kapalı olması.

• **Low-lying Placenta:** Plasentanın, uterus alt segmentinde, kenarının internal osu gelmeyecek ancak kenarının internal osu yakınlığının 2 cm'den uzak olmayacak şekilde yerleşim göstermesi.

Placenta previa'nın dört derecesi de tanımlanmıştır.¹⁶

Grade 1: Placenta uterus alt segmente yerleşim göstermekte ancak kenarı internal servikal osu ulaşmamaktadır.

Grade 2: Placenta alt kenarı internal servikal osu ulaşmış fakat internal osu kapatmamış şekildedir.

Grade 3: Placenta simetrik yerleşmiş ve kenarı internal osu kapatmış şekildedir.

Grade 4: Placenta tüm internal servikal osu örtmüş şekildedir.

Vajinal tuşe ile muayene yapmak placenta previa'da ciddi kanamalara yol açabilmektedir.¹⁷ Bu nedenle hastalara vajinal tuşe ile muayene yapmadan önce USG ile plasentanın lokalizasyonuna kesinlikle bakmak gerekmektedir.

9.1.2. Epidemiyoloji

Placenta previa'nın prevalansı 1000 doğumda yaklaşık olarak 4'tür ancak dünya genelinde değişkenlik gösterebilmektedir.³ Bazı yerleşim yerlerinde gebeliğin 20. haftasından sonra görülen placenta previa sıklığının yaklaşık %2 olduğu görülmektedir.⁴ Bunlara ek olarak erken haftalarda placenta previa sıklığının yüksek oranlarda olmasına rağmen ilerleyen haftalarda bu sıklığın azalmakta olduğu gözlenmiştir.³

9.1.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Placenta previa için major risk faktörleri arasında; daha önceki gebelikte placenta previa öyküsü, mükerrer sezaryen öyküsü, çoğul gebelikler bulunmaktadır. Bunun dışındaki diğer risk faktörleri ise ileri anne yaşı, multiparite, yardımcı üreme teknikleri, küretaj öyküsü, sigara kullanımı, geçirilmiş uterin cerrahiler, kokain kullanımı, erkek fetüs, etnik köken gibi faktörler bulunmaktadır.

- **Önceki gebelikte plasenta previa öyküsü:** Önceki gebelikte plasenta previa öyküsü olan gebelerin sonraki gebeliğinde plasenta previa olma riski % 4-8 arasındadır.¹⁸

- **Mükerrer sezaryen öyküsü:** Yapılan çalışmalarda geçirilmiş sezaryen öyküsünün plasenta previa riskini % 47 ve % 60 arttırdığı gösterilmiştir.^{3,7-9,11,14-19} Sezaryen sayısının artmasıyla birlikte plasenta previa riskinde de artış gözlenmektedir.²⁰ Sezaryen ile doğum yapan 30.132 kadını içeren bir çalışmada, geçmişte bir kez sezaryen doğum yapmış olan kadınlarda plasenta previa sıklığı % 1.3 iken, altı ve daha fazla sezaryen doğum yapmış olan kadınlarda ise % 3.4 olarak gösterilmiştir.⁸ İlk gebeliklerinde sezaryen olmuş 400.000 kadını içeren başka bir çalışmada ise bu kadınların ikinci gebeliklerinde plasenta previa olma riskinin 1.6 kat fazla olduğu gösterilmiştir.²¹ Ek olarak plasenta previa nedeniyle primer sezaryen yapılan kadınlarda histerektomi oranı % 6 civarında olmakla birlikte mükerrer sezaryen doğumun birliktelik gösterdiği plasenta previalarda % 25 oranında belirtilmektedir.²²

- **Çoğul gebelik:** Yapılan bir çalışmada ikiz gebeliklerde tekil gebeliklere göre plasenta previa görülme sıklığının 30-40 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu duruma plasental alan genişliğinin daha fazla olması neden olarak belirtilebilir.²³

- **Multiparite:** Parite sayısı arttıkça plasenta previa riskinin arttığı belirtilmiştir. Beş ya da daha fazla doğum yapmış kadınlarla daha az doğum yapmış kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada sıklığın % 2.2 olduğu gösterilmiştir.²⁴

- **İleri anne yaşı:** Plasenta previa görülme sıklığı ileri maternal yaş ile birlikte artmaktadır. 19 yaş ve altındaki kadınlarda plasenta previa görülme sıklığı 1/1.660 iken, 35 yaş ve üstü kadınlarda yaklaşık olarak % 1'dir.²² Yapılan bir araştırmada 36.000'den fazla kadın yaşlarına göre gruplandırılmış ve 35 yaşından küçük kadınlarda plasenta previa görülme sıklığı % 0.5 iken, 35 yaşından büyük kadınlarda % 1,1 olarak gösterilmiştir.²⁵

- **İnfertilite tedavisi:** Yapılan çalışmalarda yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde plasenta previa riskinin altı kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.²⁶

- **Geçirilmiş küretaj öyküsü:** Geçirilmiş küretaj öyküsü olan kadınlarda plasenta previa riski artışı endometrial kavitenin hasarlanmasından ötürü oluşabilir.²⁷

- **Geçirilmiş uterus cerrahisi:** Uterin cerrahiler sonucunda, plasenta yerleşim alanlarında hasar sonucu plasenta previa sıklığı artmaktadır.

- **Sigara:** Sigara içen kadınlarda nikotin uterus üzerinde vazokonstriksiyon etki yapar. Plasenta, hipoksiye plasental alanı genişleterek yanıt verir. Bu alan artışıyla birlikte, plasentanın internal osu kaplayan alanının artmasıyla plasenta previa gelişebilir.²⁸

- **Kokain:** Kokain kullanımı vazokonstrüksiyon nedenli plasenta previa riskini artıran risk faktörleri arasındadır.²⁹

- **Erkek fetüs:** Yapılan çalışmalarda plasenta previa olan ve doğum yapan hastaların bebeklerinde erkek cinsiyetin kız cinsiyete göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.³

- **Etnik köken:** Beyaz ırklı kadınların Asyalı kadınlarla plasenta previa riskinin kıyaslandığı araştırmalarda, Asyalı kadınlarda plasenta previa riskinin arttığı gözlenmiştir.³⁰

9.1.4. Patofizyoloji

Plasenta previa, geçirilmiş uterin cerrahiler ve önceki gebeliklere bağlı olarak uterin kaviteye doğru anormal trofoblast implantasyonu ve trofoblastların alt segmente doğru büyümesi durumlarından kaynaklanmaktadır.³ Plasenta previada kanama istenmeyen bir durumdur. Uterusta oluşan kontraksiyonlarla birlikte kanama gözlemlenmektedir. Vajinal muayene ve cinsel ilişki sonrası kanamalar görülebilmektedir. Kanama genellikle maternal nedenlere bağlı olup, fetusa bağlı olan durumlarda terminal villus kaynaklı kanamalar görülebilmektedir.³¹

9.1.5. Klinik

Plasenta previada kanama en sık görülen semptomdur. Sıklıkla ikinci ve üçüncü trimester hasta gruplarında ağrısız kanamalar şeklinde görülmektedir. Erken haftalarda meydana gelen kanamalar fetal kayıplarla sonuçlanabilmektedir.³² Bu hasta grubunun yaklaşık % 10 - % 20'sinde dekolman plasenta benzeri semptomlar ve kanama izlenebilmektedir.³³ Kanama etkeni birçok sebep olmakla birlikte, uterus

alt segment oluşumu esnasında internal osta açılma ve plasenta ayrışmasına bağlı olabilmektedir. Myometrium tabakasındaki kasların yeterli kontraksiyonu sağlayamadığı durumlarda kanama şiddetlenebilmektedir.^{17,34} Plasenta previalı olguların yaklaşık üçte birinde 30 haftadan önce kanama görülmekte ve bu hastalarda fetal ve maternal prognoz daha kötü seyretmektedir. Yine benzer oranlarda 30-36 haftalar arası ve 36 hafta üstü kanamalar da izlenmektedir. Hastaların % 10'unda hiç kanama izlenmeden doğum gerçekleşmektedir.^{33,35}

9.1.6. Tanı

Plasenta previa tanısı transvajinal USG ile plasentanın yerinin belirlenip internal os ile olan ilişkisine bakılarak konulur (resim 1). Plasenta eğer internal osa tam ulaşamamış ama uzaklığı 2 cm ve daha az ise low-lying plasenta olarak tanımlanır. Plasenta previa durumlarında marjinalis ya da parsiyalis tanımı artık kullanılmamaktadır.³⁶

Gebeliğin 16. haftasından sonraki dönemler için plasenta previa terimi kullanılmaktadır. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) gebelikteki rutin tarama ve kontrollerde plasenta yer tayini ve plasental anomali olup olmadığının netleştirilmesini önermektedir. Tanıda transvajinal USG'nin abdominal USG'ye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.¹⁰ İkinci trimester ve sonrasındaki her kanamada dekolman plasenta ve plasenta previa olma ihtimali bulunmaktadır. Vajinal tuşe ile kanama şiddetlenebilir. Kanamalı her olguda plasenta yerini belirlemek amaçlı vajinal tuşeden önce mutlaka USG ile bakılmalıdır.¹⁷

Abdominal USG plasenta previa tanısı ve takiplerinde kullanılmaktadır ve yanlış pozitiflik oranı % 25'tir. Temel obstetrik takiplerin bir parçası da plasentanın yerleşimi ve internal os ile olan ilişkisi olup, low-lying plasenta düşünülen durumlarda transvajinal USG kullanılmalıdır, transvajinal USG yapılamayan olgularda transperineal ultrasonografi kullanılabilir.³⁷

Gebeliğin rutin anomali taramasında plasenta yerleşimi ve internal os ile olan ilişkisi tespit edilip, risk altındaki gebeler takibe alınmalıdır. Risk altındaki gebelere 32. haftada transvajinal USG'nin de dahil olduğu detaylı bir muayene yapılmalıdır.

32. haftada semptom göstermemiş olan low-lying plasentalı olgularda doğum şekli açısından 36. haftada tekrar transvajinal USG yapılmalıdır. Plasenta previalı olgularda servikal uzunluk ölçümü de yapılmalıdır. 34. haftadan önce görülen kısa serviksli plasenta previa olgularında maternal ve fetal komplikasyonlar artmış olarak izlenmiştir.⁶ Servikal uzunluğun 3 cm'den kısa olması, plasenta kenar kalınlığının 1 cm ve üzerinde olması ve internal osta plasenta ile arasında ekojenite içermeyen alanlar barındıran boşluk olması kanama riskini öngörmeye kullanılabilen parametrelerdir.^{38,39}



Resim 1: Plasenta previa ultrasonografik görünümü

(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Perinatoloji arşivinden)

9.1.7. Plasenta Previa ile İlişkili Diğer Bulgular

- Plasenta akreata spektrumu⁴⁰
- Prezantasyon bozuklukları⁴¹
- Vasa previa
- Fetal gelişme geriliği^{42,43}

- Fetal anomaliler⁴⁴

- Amniyon sıvı embolisi⁴⁵

Plasenta previalı gebelerde fetal ve maternal komplikasyonların riski daha fazla olmaktadır. Bu komplikasyonlar genelde kanama nedeni gözlenmektedir. Plasenta previa olgularında genellikle histerektomi, kan ürünü replasmanları, arter ligasyonları daha sık karşılaşılan durumlardır.⁴⁶ Preterm doğum, yenidoğanlarda yoğun bakım gereksinimi ve yenidoğan mortalite riskinde de artış görülmektedir.⁴⁷

9.1.8. Yönetim

Plasenta previalı gebelerde prepartum takip ve postpartum takip hasta bazlı değerlendirilmelidir. Hastaya prognoz hakkında bilgi verilmeli, dikkat edeceği hususlar hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Hasta doğum zamanlaması, hematolojik laboratuvar parametreleri ve gerekli olabilecek kan transfüzyonu hakkında bilgilendirilmelidir. Yatış gerekliliği durumlarında tromboemboli riski nedeni profilaktik tedavi başlanabilir. Hastaya ev takiplerinde kanama, sancı gibi acil durumlar mutlaka anlatılmalıdır.⁶

Plasenta previalı gebeler klinik semptomları göz önünde bulundurulduğunda,

1) Asemptomatik plasenta previalı gebeler

2) Aktif kanaması olan plasenta previalı gebeler

3) Kanama gözlenen fakat sonrasındaki takiplerinde stabil olan plasenta previalı gebeler olarak değerlendirilebilir.

a. Asemptomatik plasenta previa: Rutin anomali taramasında yapılan USG'de plasenta internal osu kapatıyorsa ya da internal osa 2 cm ve daha az uzaklıktaysa hastaya 32. haftada kontrol USG yapılmalıdır. Plasenta previa veya low-lying plasenta durumları devam ediyorsa hasta prognoz hakkında bilgilendirilmelidir. Low-lying plasenta durumunda 36. haftada tekrar yapılan USG ile doğum şekli açısından karar verilmelidir. Doğum şekilleri ve oluşabilecek komplikasyonlar

hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Plasenta kenarı ve internal os arasındaki mesafe kısaltıkça kanama riski daha yüksek olmaktadır.³⁶

Plasenta previalı gebelerde mutlaka PAS açısından da dikkatli olunmalıdır. Hastalarda kanama oluşma ihtimaline karşılık her hastaya aynı şekilde kan hazırlığı yapılmalı, hastalar tüm riskler açısından değerlendirilmelidir. Koitus ile kanama oluşabilme ihtimaline karşılık bu hasta grubu cinsel ilişkiden kaçınmalıdır. Asemptomatik plasenta previalı gebelerde yatış gerektiren bir durum olmamakla birlikte hastalar semptom oluşana ya da sezaryen planlanmasına kadar evde takip edilebilmektedirler.⁴⁸ Kısa serviksi olan hastalar (servikal uzunluk < 30 mm) ya da 1 hafta aralıklı yapılan servikal uzunluk kontrolünde kısalma görülmesi durumunda hastane yatışı ile takip önerilmektedir.⁴⁹ Komplike olmayan plasenta previalı olgularda 36+0 - 37+6 haftalar arasında sezaryen planlanması önerilmektedir.^{50,51}

b. Aktif kanamalı plasenta previa: Aktif kanamanın eşlik ettiği plasenta previa obstetrik bir acildir. Bu durumda annenin vital bulguları ve fetal kalp atımının sıkı takibi gerekmektedir. Annede hipovolemiden kaçınılmalıdır. Bu durumlarda annenin hızlıca monitörize edilmesi, NST ile fetal kalp atım hızının takibi gerekir. Anneye her iki koldan damar yolu açılmalı, hipovolemiden kaçınma için kristalloid sıvı verilmesi, hemogram, cross match ve koagülasyon parametrelerinin hızlıca laboratuvarında çalıştırılması gerekir.⁵² Kan transfüzyonu da hemodinamik dengesizlik durumlarında gerekebilmektedir. Hemodinamik parametre olarak annenin hemoglobin değeri, anne ve fetusun kalp atım hızı, maternal kan basıncı, solunum sayısı, annenin diürezisi değerlendirilmelidir.

Sağlıklı kadınlarda akut kanama hemogram değerlerinde bozulma ya da vital bulgularda bozukluğa yol açmayabilir. Böyle olgularda, hastaya kristalloid verilmesine rağmen hemodinamik dengesizlik devam ederse kan transfüzyonu düşünülebilmektedir. Eğer acil sezaryen düşünülüyorsa, hedef hemoglobin değeri 10 g/dL olup, fibrinojen değeri >250 mg/dL ve trombosit değeri >100000/ml olduğu durumlarda genellikle 2-4 ünite crosslanmış eritrosit süspansiyonu (ES) replasmanı yeterli olmaktadır. Eğer hemodinamik dengesizlik devam ediyorsa masif transfüzyon düşünülebilmektedir. Masif transfüzyon için yeterli düzeyde crosslanmış ES

olmayan durumlarda hastalara 0 Rh negatif kan verilebilmektedir. Hastanın kanamasının devam ettiği durumlarda ES, taze donmuş plazma (TDP) ve trombosit süspansiyonu 1:1:1 oranında verilmelidir. Eğer acil doğum düşünülüyorsa hemoglobin değerinin 8 g/dL olması yeterlidir, ancak acil doğum düşünülmeyen durumlarda transfüzyona hemoglobin değeri 10 g/dL olana kadar devam edilmelidir.⁵³ Aktif kanamalı plasenta previa olgularında önerilen doğum şekli sezaryen olup, per-op kanamanın devam etmesi durumunda balon tamponad kullanımının hem kanamayı azaltmada hem de histerektomi oranlarının azalmasında faydalı olduğu görülmüştür.⁵⁴

c. Doğum zamanlaması ve doğum endikasyonları: Tedaviye yanıt vermeyen maternal vital bulgularda dengesizlik, NST’de fetal kalp atım hızında bozulma veya aktif doğum eylemi gibi durumlarda doğum planlanmalıdır. 34 hafta üstü kanaması olan plasenta previa olgularında doğum zamanlaması hasta bazlı ve klinisyen yaklaşımı ile birlikte kararlaştırılmalıdır.⁵¹

9.1.9. Low-lying Plasentalı Hastalarda Doğum Şekli

Plasenta ile internal os arasındaki mesafenin 20 mm ve altında olduğu low-lying plasenta durumlarında uygun doğum şekli belirsizliğini korumaktadır. Daha önce yapılan kontrollü çalışmalarda plasenta ve internal os arasında 1-10 mm mesafe olanlarda % 25, 11-20 mm mesafe olanlarda ise % 69 normal doğum olduğu gösterilmiştir.^{55,56} Bu durumda low-lying plasenta normal doğuma engel değildir, fakat her an acil sezaryen hazırlığı da yapılmalıdır.

9.2. Plasenta Akreata Spektrumu (PAS)

Plasenta akreata ilk kez 1937’de Herting ve Irving tarafından tanımlanmış olup bu tanımı anormal derecede yapışmış plasenta olarak yapmışlardır.⁵⁷ Daha sonra modern tıp ile birlikte bu tanım plasental invazyonun derecesine göre plasenta akreata, inkreata ve perkreata olarak tanımlanmıştır. Villusların myometriuma basit

düzyeyde tutunması akreata, myometrial invazyon inkreata ve seroza ve çevre organlara invazyonu da perkreata olarak tanımlanmıştır.⁵⁸

9.2.1. Epidemiyoloji

2019 yılında yapılan bir çalışmada 5.8 milyon doğum incelenmiş olup, PAS prevalansı % 0.17 olarak bulunmuştur.⁵ PAS'ın 3 alt tipi bulunmakla birlikte, aynı sistematik derlemedeki sıklıkları plasenta akreata % 63, plasenta inkreata % 22 ve plasenta perkreata % 15 olarak gözlemlenmiştir.⁵

9.2.2. Patogenez

Patogenezi kesin olarak bilinmeyen PAS'ta en çok kabul gören teori, geçmiş dönemde yapılan uterin cerrahiler sonucunda oluşan skar bölgesiyle birlikte desidual alanın hasarlanması ve plasentanın myometrium dokusuna olan anormal invazyonu olarak gözlenmiştir.⁵⁹ Bir diğer teori de, geçirilmiş cerrahilere bağılı olarak o bölgedeki trofoblastların büyüme faktörleri ile anjiogenez sonucunda anormal invazyonun sebep olması olarak gösterilmiştir.⁶⁰ Plasental invazyonun derinliğı gebelik haftası ilerledikçe artabilmektedir.⁶¹

9.2.3. Risk Faktörleri

Plasenta akreata spektrumu için en önemli risk faktörü, geçmiş sezaryenler sonrasında oluşan plasenta previa durumudur.⁶² Diğer risk faktörleri arasında geçirilmiş uterin cerrahiler, postpartum enfeksiyonlar, skar gebelik öyküsü bulunması, infertilite tedavisi, multiparite gibi durumlar bulunmaktadır.⁶³

9.2.4. Klinik

Plasenta akreata spektrumu için antenatal tanı maternal ve fetal komplikasyon riskini azaltır. Rutin USG taramasında plasental lokalizasyon değerlendirilip plasenta previa ve PAS açısından değerlendirilmelidir. Özellikle geçirilmiş sezaryen ve önceki

gebelikte plasenta previa öyküsü olan gebelerde PAS şüphesi ile ultrasonografi yapılmalıdır.

Plasenta akreata spektrumu nedenli gelişen maternal ve fetal komplikasyonlar genellikle kanamaya bağlı oluşmaktadır, bu nedenle antenatal tanı ve multidisipliner yaklaşım bu komplikasyonları öngörme ve riskini azaltmak açısından fayda sağlamaktadır.⁶⁴ Diğer klinik bulgulardan biri de hematüri olup, yapılan bir çalışmada mesane invazyonu bulunan 54 PAS vakasının 17'sinde hematüri gözlenmiştir.⁶⁵

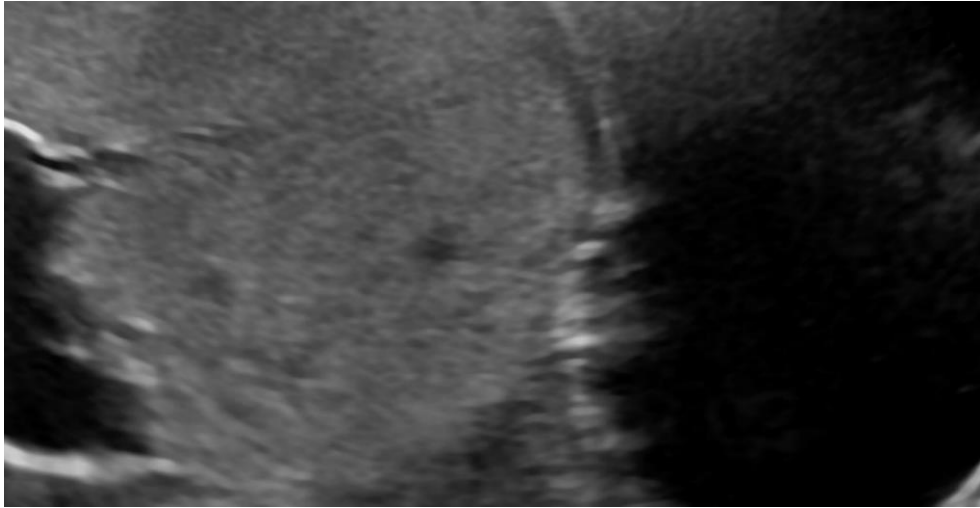
9.2.5. Tanı

Günümüzde sezaryen ile doğumların artmasıyla birlikte PAS ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Prenatal tanı ile multidisipliner çalışma, kan hazırlıklarının yapılması ve hastanın prognoz hakkında detaylı bilgilendirilmesi gelişebilecek komplikasyonları azaltma konusunda fayda sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda, prenatal tanı ile PAS olgularında daha az kan kaybı, daha az maternal ve fetal komplikasyonların görüldüğü belirtilmiştir.⁶⁶ PAS tanısında çoğunlukla USG ve doppler ultrasonografi kullanılmakla birlikte, MRI da tanıda kullanılabilir.

a. Ultrasonografi: Ultrasonografinin, doppler kullanımı ile birlikte PAS tanısı için doğruluk oranı artmakta olup PAS riski taşıyan hastalarda prenatal tanıda kullanılmaktadır.⁶⁷ Hipoekoik alan kaybı (resim 3), ultrasonografide PAS tanısı için kullanılan belirteçlerden olup, myometriuma invazyon gösteren villuslar kaynaklı oluşan bir görüntüdür. Hipoekoik alan kaybı posteriorndan uzanan plasentalarda ve gebelik haftasının ileri olması nedenli durumlarda görülmeyebilir. Bir diğer PAS belirteci myometriumun incilmesiyle birlikte görülen plasental laküner alanlardır (resim 4).⁶¹ Mesane hattının düzensizleşmesi (resim 4), köprü venlerin izlenmesi (resim 2) ve uterovesikal hipervaskülarite (resim 5) de PAS için işaret olabilecek ultrasonografik bulgulardandır.



Resim 2: Köprü venlerin USG ve doppler USG ile görünümü
(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Perinatoloji arşivinden)

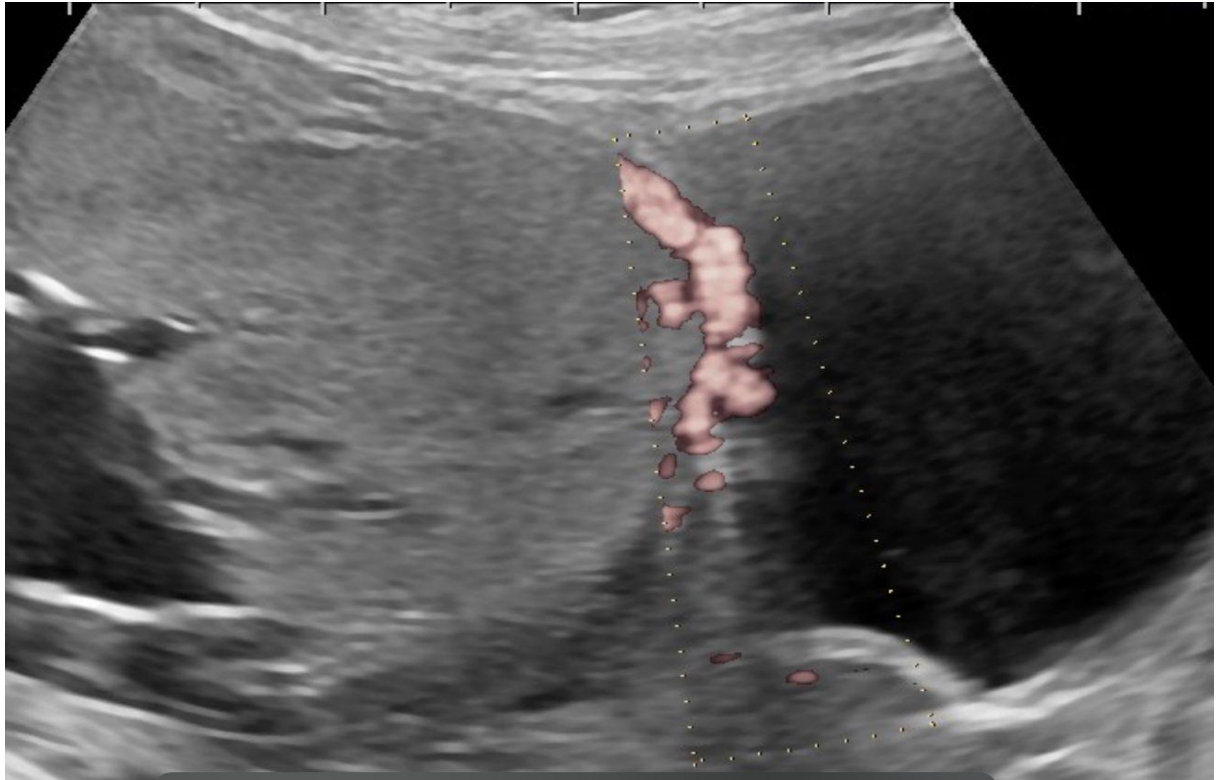


Resim 3: Retroplasental hipoekoik alan kaybının ultrasonografik görünümü
(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Perinatoloji arşivinden)



Resim 4: Mesane hattının bozulması ve laküner alanların ultrasonografik görünümü

(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Perinatoloji arşivinden)



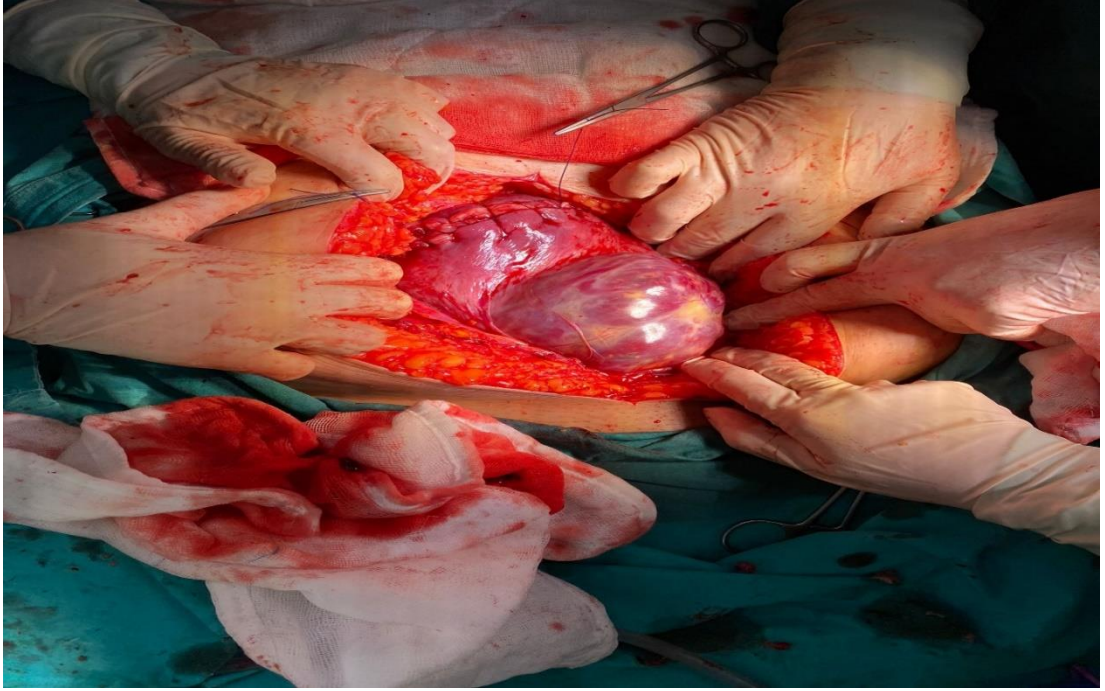
Resim 5: Uterovesikal hipervaskülaritenin ultrasonografik ve doppler USG ile görünümü

(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Perinatoloji arşivinden)

b. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Manyetik rezonans görüntüleme, PAS tanısında rutin taramada kullanılmamakta olup, posterior yerleşimli plasentaların olduğu olgularda ve parametrium tutulumları ve invazyon derecesinin değerlendirilmesi gereken olgularda fayda sağlamaktadır. USG ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olma gücü artmaktadır.⁶⁸

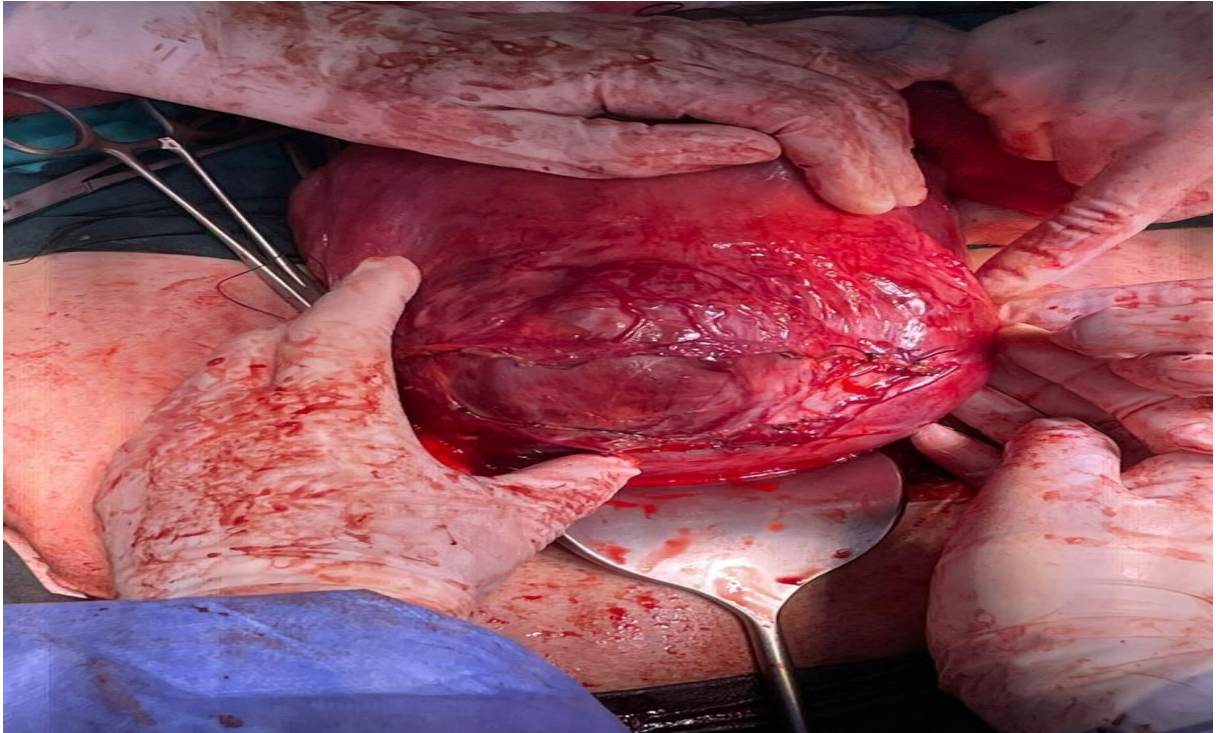
9.2.6. Placenta Akreata Spektrumunda Yönetim ve Doğum Planlanması

Placenta akreata spektrumu tanısı alan tüm hastaların, takip ve doğum planlaması açısından mutlaka ileri düzey olanaklara sahip, multidisipliner ekip sağlayabilen hastanelere yönlendirilmesi gerekmektedir.⁶⁹ Placenta previa ile benzer yönetim ve takipler gerekmektedir.⁷⁰ Gerekli kan hazırlıkları yapılmalı, hastalar oluşabilecek tüm komplikasyonlar açısından bilgilendirilmeli, NST ve biyofizik profili ile gebelik takiplerinin yapılması, hastalardan aydınlatılmış onamları alınmalı, gerekli durumda operasyona dahil olabilecek multidisipliner ekiplerin hazır olması, doğum zamanının planlanması ve takiplerinin buna göre yapılması gerekmektedir. Operasyon esnasında vajinal kanama kontrolü yapılabilmesi açısından hasta litotomi pozisyonunda olmalıdır.⁷¹ Anestezi yöntemi olarak çoğunlukla genel anestezi uygulanmaktadır.⁷² Operasyon sonrasında gereksinim duyulabileceğinden ötürü yoğun bakım ünitesinde hastanın yerinin hazır olması gerekmektedir.⁷⁰ PAS olgularında doğum zamanlaması açısından ortak bir karar yoktur ve doğum zamanlaması kararı genellikle bireyselleştirilmiştir. Genel durumu stabil, semptomatik olmayan vakalarda doğum zamanlaması açısından 34-37. haftalar arasında doğum planlanması önerilmektedir.⁷³ Resim 6 ve resim 7’de PAS olgularının operasyon esnasındaki görünümleri verilmiştir.



Resim 6: Per-op plasenta akreata spektrumu görünümü

(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Perinatoloji arşivinden)



Resim 7: Per-op plasenta akreata spektrumu ve mesane invazyonu görünümü

(Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Perinatoloji arşivinden)

9.2.7. Plasenta Akreata Spektrumunda Cerrahi Tedavi Seçenekleri

Plasenta akreata spektrumu olgularında önerilen doğum şekli sezaryen olup bebeğin uterusu yapılan vertikal insizyon ile çıkarılması ve doğumundan sonra plasentanın yerinde bırakılarak histerektomi yapılması önerilmektedir.⁷⁴ PAS vakalarında, damarlanmanın farklılaşması ve ek dolaşımın mevcut olması nedeniyle, myometriyum ve çevre dokulara plasentanın invaze olması, operasyon sırasındaki bazı dikkat edilmesi gereken durumları oluşturmaktadır. Bu nedenle deneyimli bir ekip olması gerekmektedir.⁷⁵ PAS tedavisi günümüzde de tartışılmakla birlikte histerektomi en net tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Plasentanın uterustan ayrılmaması, tüm dünyada kabul edilmekle birlikte, bazı lokal invaze vakalarda da plasentanın uterusu yerleştiği bölgenin uterus dokusuyla birlikte alınarak, uterusun kalan bölümünün yeniden restore edildiği segmenter rezeksiyon da tedavide kullanılabilir.^{1,75} Sezaryen başlangıcında, diğer çevre dokulara invazyonu ve daha geniş cerrahi alanı gözlemleyebilmek adına batına median insizyon ile giriş tercih edilmektedir.^{74,76,77} Operasyonda kanama takibi ve komplikasyonları erken gözlemlene açısından hastalar litotomi pozisyonunda olmalıdır.⁷⁸ Bebek fundusa yapılan vertikal kesi ile çıkarılmalı ve sonrasında plasenta çıkarılmaya çalışılmadan kordon klemp ile tutulmalı ve histerektomi aşamasına geçilmelidir.^{79,80} Plasenta, serviks uzanım gösteriyorsa total abdominal histerektomi seçeneği uygulanmalıdır. Total abdominal histerektomide mesane yaralanması ve diğer organ yaralanmaları açısından risk, subtotal histerektomiye oranla daha fazla olsa da, kanama miktarında azalma, relaparotomi oranlarında azalma nedeniyle daha sık tercih edilmektedir.⁸¹ Hipogastrik arter ligasyonu da operasyonda kullanılabilir ama oluşabilecek komplikasyonlar açısından ciddi tecrübe gerektirmektedir. Hipogastrik ven ve üreter hasarı açısından dikkatli olunmalıdır. Eksternal iliak arterin bağlanmadığının kontrolü açısından sütürler tam oturtulmadan femoral arter nabızı palpe edilmelidir.⁸² Tüm vakalarda üreter hasarı açısından bilateral üreterler vizualize edilmelidir. Operasyon öncesi double-j kateter yerleşimi yapılmasının üreter hasarı riskini azalttığı gösterilmiştir.⁷⁹

9.3. Endometaz

Matrix metalloproteinazlar (MMP), çinko bağımlı proteolitik enzimler olup⁸³ hücre büyümesi, apoptoz ve extrasellüler matrix yıkımında rol oynadıkları gösterilmiştir.⁸⁴ MMP-26, diğer bilinen adıyla endometaz ya da matrilysin-2 MMP ailesinin en küçük üyesi olup endometrium ve plasentadan salgılanmaktadır.^{85,86} Gen lokasyonu 11. kromozomda bulunan, 29.708 dalton ağırlığında, plasental trofoblast invazyonunda rol oynayan bir proteindir.¹² Endometazın fibrinojen, fibronektin ve gelatin gibi extrasellüler matrix proteinlerini parçalayıcı etkileri olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.⁸⁶⁻⁸⁸ Son yıllarda yapılan araştırmalarda endometaz ekspresyonunun uterus spiral arterleri ve plasental trofoblastların yeniden biçimlenmesinde de rol aldığına dair çalışmalar yayınlanmıştır.¹³ Plasentasyon ve implantasyon, endometriumun ve plasental trofoblastların proliferasyonlarını ve differansiyasyonlarını içeren, trofoblastların endometriuma adhezyon ve sonrasında invazyonu ile birlikte, uterin doku yeniden biçimlenmesi, uterus spiral arterlerinin rekonstrüksiyonu ve plasental villus anjiogenezine yol açan karmaşık fizyolojik süreçlere sahiptir.¹³ Bu süreçlerde endometazın rol oynadığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^{89,90}

10. MATERYAL VE METOD

Çalışma, prospektif kontrollü bir çalışmadır. Çalışma toplam 4 grup ve 90 olgu ile tamamlanmış olup, 1 numaralı grupta PAS tanısı almış 25 olgu, 2 numaralı grupta plasenta previa tanısı almış 25 olgu, 3 numaralı grupta daha önce endometrial işlem öyküsü bulunmayan, plasental anomalisi olmayan ve ilk gebeliği olan 20 olgu ve 4 numaralı grupta ise daha önce endometrial işlem öyküsü bulunmayan ve hiç gebe kalmamış 20 olgu bulunmaktadır. Endometaz, plasenta ve endometriumdan salgılanan, plasental trofoblastların implantasyon ve invazyonunda ve ekstrasellüler matrixin yeniden biçimlendirilmesinde rol oynayan bir proteindir. Çalışmada serum endometaz seviyelerinin plasental anomaliler ile ilişkisi veya plasental anomalilerde invazyon derecesi ile arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve gebe olgulardan

oluşan grup 1,2,3 ve gebe olmayan olgulardan oluşan grup 4 arasındaki karşılaştırmalar ile endometaz salınımının plasental ve endometrial dokuda salınımı arasındaki farkların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu (11 Ocak 2023 tarihli KAEK/2023.01.01 nolu kararı ile) onayından sonra başlanılmıştır. Çalışma Mart 2023 - Haziran 2023 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde plasenta previa ve PAS tanısı almış olgularla yapılmıştır. Kontrol grubunda ise ilk gebeliği olan ancak plasental anomali varlığı olmayan gebeler ve daha önce hiç gebe kalmamış kontrol grubundan kadınlar bulunmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir;

- Yapılacak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınarak çalışmayı kabul etmiş gebeler ve kontrol grubunda olmak

- Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Perinatoloji Kliniği'nde plasenta previa ve PAS tanısı almak.

- Kontrol grubu olarak benzer tarihlerde hastanemizde takip edilen gebeliği olan ve daha önce gebe kalmayan 18-45 yaş olgular olması

Dışlanma Kriterleri;

- Olgu kabulünde çalışmaya katılmayı reddeden olgular

- 18 yaş altı ve 45 yaş üstü hastalar

- Kan numunesi alımı, transferi ve saklanma koşulları uygun olmayan preparatlar

Araştırmadan çekilme kriteri;

- Çalışmanın herhangi bir zamanında çalışmadan çekilmek isteyen hastalar

Çalışmada bulunan hastalara hiçbir tıbbi girişimde bulunulmamış olup, herhangi bir ek risk bulunmamaktadır. Hastalara bilgi verilerek sözlü ve yazılı şekilde çalışmaya dahil olmak için onam alınmış olup etik kurul dosyasında bulunan onam imzalatılmıştır. Çalışmaya alınan her hasta için yaş, gravida, parite durumu, sigara öyküsü, geçirilmiş jinekolojik ve obstetrik cerrahiler, histeroskopi öyküsü,

abortus nedenli küretaj işlemleri öyküsü değerlendirmeye alınmıştır. Tüm olgulardan çalışma için, rutin kan takipleri amaçlı kan alınırken 10 mL venöz kan alınmıştır. Plasenta previa tanısı almış olan, PAS tanısı almış olan ve plasental anomalisi olmayan gebelerden gebeliğin 32-37. haftaları arasında kan numunesi alınmıştır. Hiç gebe kalmamış kontrol grubundan ise adetinin 3. gününde rutin jinekoloji poliklinik kontrollerine geldikleri zaman kan numunesi alınmıştır. Olgulara ait kan tüpleri 3.000 RPM'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra hastanemiz laboratuvarında -80 °C'de saklanmıştır. PAS nedenli takip edilen hastaların, sezaryen sonrasında tanısı patolojik olarak da desteklenmiştir.

Örneklem Büyüklüğü Hesaplanması;

Çalışma 4 gruba yapılmış olup, 1 numaralı grupta plasenta akreata spektrumu tanısı almış olgular, 2 numaralı grupta plasenta previa tanısı almış olgular, 3 numaralı grupta daha önce endometrial işlem yapılmamış olan ve plasental anomalisi olmayan ilk gebeliği olan kadınlar ve 4 numaralı grupta daha önce endometrial işlem yapılmamış olan ve gebe olmayan kadınlar bulunmaktadır. Çalışma öncesi gereken örneklem sayısı ve güç analizi G*Power3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Etki büyüklüğü 0.4, alfa hata olasılığı 0.05, güç 0.8 ve grup sayısı 4 olarak kabul edildi. Subgrup analizi için gereken minimum örneklem sayısı grup başına 19 hasta olup toplamda 76 olarak hesaplandı. Olası data kayıpları göz önünde bulundurularak çalışma 1 numaralı grupta 25 hasta, 2 numaralı grupta 25 hasta, 3 numaralı grupta 20 hasta, 4 numaralı grupta 20 hasta olmak üzere toplam 90 hasta ile tamamlanmıştır. (n1: 25, n2: 25, n3: 20, n4: 20)

İstatistiksel Analiz;

İstatistiksel Analiz IBM SPSS Statistics 29 for Mac (Statistical Package for Social Sciences for Mac ver.29, IBM Corp, Armonk, NY) ile yapıldı. Gruplar arası dağılım ve homojenite Kolmogorov-Smirnov testi ve Levene testi ile değerlendirildi. Analize göre çalışma verilerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında non-parametrik test yapılmasına karar verildi. Nümerik verilerin kıyaslanması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post hoc analiz için Dunnett C testi kullanıldı. Gruplar arası nominal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlendi.

11. BULGULAR

Çalışma toplam 90 olgu ve 4 grup ile tamamlanmıştır. 1 numaralı grupta PAS tanısı almış 25 olgu, 2 numaralı grupta plasenta previa tanısı almış 25 olgu, 3 numaralı grupta daha önce endometrial işlem öyküsü bulunmayan, plasental anomalisi olmayan ve ilk gebeliği olan 20 olgu ve 4 numaralı grupta ise daha önce endometrial işlem öyküsü bulunmayan ve hiç gebe kalmamış 20 olgu bulunmaktadır. Çalışmaya katılan tüm olgular değerlendirildiğinde ortalama yaş 29.20 ± 6.02 ve BMI 28.74 ± 5.03 olarak bulunmuştur. Ortalama gravida değeri 2.33 ± 2.30 , ortalama parite değeri 1.44 ± 1.50 olarak hesaplanmıştır. Ortalama sezaryen ile doğum sayısı 2.04 ± 1.14 , ortalama vajinal doğum sayısı 1.50 ± 1.25 olarak hesaplanmıştır. Ortalama gebelik süresi 255.92 ± 15.57 gün olarak bulunmuştur. Doğum öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri ortalama olarak 10.86 ± 1.26 g/dL ve 10.05 ± 1.24 g/dL olarak gözlenmiştir. Operasyon esnasında ortalama 2.26 ± 1.35 ünite ES, 2.02 ± 0.96 ünite TDP, 1.66 ± 0.57 ünite trombosit ve 2.02 ± 0.38 ünite fibrinojen replasmanı yapıldığı görülmüştür. Sezaryen ile doğum yapan olgularda ortalama operasyon süresinin 89.00 ± 52.20 dk olduğu görülmüştür. Ortalama endometaz değeri 22.19 ± 11.17 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Bulguların özet hali tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Olgulardaki tanımlayıcı istatistiksel değerler

PARAMETRELER	HASTA SAYISI (n)	DEĞERLER*
YAŞ	90	29.20 ± 6.02
BMI	90	28.74 ± 5.03
GRAVİDA	90	2.33 ± 2.30
PARİTE	90	1.44 ± 1.50
ABORT SAYISI	18	1.61 ± 0.91
NSD SAYISI	30	1.50 ± 1.25
CS SAYISI	42	2.04 ± 1.14
GEBELİK SÜRESİ	70	255.92 ± 15.57
PRE OP HB	70	10.86 ± 1.26
POST OP HB	70	10.05 ± 1.24
ES REPLASMANI	34	2.26 ± 1.35
TDP REPLASMANI	34	2.02 ± 0.96
TROMBOSİT REPLASMANI	3	1.66 ± 0.57
FİBRİNOJEN REPLASMANI	34	2.02 ± 0.38
OPERASYON SÜRESİ	55	89.00 ± 52.20
ENDOMETAZ DEĞERİ	90	22.19 ± 11.17

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Tüm gruplarda sigara içme oranı % 18.9, abort öyküsü % 20, histeroskopi öyküsü % 4.5 ve küretaj öyküsü % 18.9 olarak görülmüştür. Bu veriler tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Tüm gruplarda değerlendirilen parametrelerin olgulara göre yüzdesel dağılımı

PARAMETRE	HASTA SAYISI	YÜZDESEL ORAN
SİGARA	17	% 18.9
ABORT ÖYKÜSÜ	18	% 20
HS ÖYKÜSÜ	4	% 4.5
KÜRETAJ ÖYKÜSÜ	17	% 18.9

Gebe olgularda vajinal doğum öyküsü oranı % 41.4, sezaryen ile doğum öyküsü oranı % 60 olarak gözlenmiştir. Sezaryen ile doğum yapan hastaların acil operasyona alınma oranının % 22.9 olduğu görülmüştür. Sezaryen esnasında % 48.5 ES, TDP ve fibrinojen replasmanı yapılmıştır. Trombosit replasmanının oranı % 4.3 olarak görülmüştür. Operasyon esnasında balon tamponad uygulanma oranı % 18.6, segmenter rezeksiyon yapılma oranı % 7.1, histerektomi yapılma oranı % 28.6, hipogastrik arter ligasyonu % 22.9 ve plasental yatak süturu atılma oranı % 32.9 olarak gözlenmiştir. Bridging damarlanma oranı % 20, mesane invazyonu oranı % 18.5 olarak görülmüştür. Postoperatif dönemde yoğun bakım gereksinimi % 7.1 olarak gözlenmiştir. Bu verilerin özeti de tablo 3’te belirtilmiştir.

Tablo 3: Gebe olan olgularda değerlendirilen parametrelerin yüzdesel dağılımı

PARAMETRE	HASTA SAYISI	YÜZDESEL ORAN
NSD İLE DOĞUM	29	% 41.4
CS İLE DOĞUM	42	% 60
ACİL OPERASYON	16	% 22.9
ES REPLASMANI	34	% 48.5
TDP REPLASMANI	34	% 48.5
TROMBOSİT REPLASMANI	3	% 4.3
FİBRİNOJEN REPLASMANI	34	% 48.5
BRIDGING DAMARLANMA	14	% 20
BALON TAMPONAD KULLANIMI	13	% 18.6
SEGMENTER REZEKSİYON	5	% 7.1
HİSTEREKTOMİ	20	% 28.6
HİPOGASTRİK ARTER LİGASYONU	16	% 22.9
MESANE İNVAZYONU	13	% 18.5
PLASENTAL YATAK SÜTÜRASYONU	23	% 32.9
YBÜ İHTİYACI	5	% 7.1

Grup 1, PAS tanısı almış 25 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 34.20 ± 5.46 , BMI ortalama değeri 31.26 ± 5.10 olarak gözlenmiştir. Ortalama gravida değeri 4.80 ± 2.19 , ortalama parite değeri 2.92 ± 1.57 , ortalama abortus sayısı 1.83 ± 0.93 olarak izlenmektedir. Ortalama sezaryen ile doğum 2.37 ± 1.05 , ortalama vajinal doğum 2.28 ± 2.21 olarak görülmüştür. Ortalama gebelik süresi 244.76 ± 7.42 gündür. Ortalama pre-op hemoglobin değeri 10.70 ± 1.21 g/dL, ortalama post-op hemoglobin değeri 10.05 ± 1.35 g/dL olarak görülmüştür. Ortalama 2.57 ± 1.56 ünite ES, 2.28 ± 1.10 ünite TDP, 2.00 ± 0.00 ünite tromposit ve 2.04 ± 0.49 gram fibrinojen replasmanı yapılmıştır. Ortalama operasyon süresi 126.79 ± 54.00 dakika olarak görülmüştür. Ortalama serum endometaz değeri 16.41 ± 3.95 ng/mL olarak bulunmuştur.

Grup 2, plasenta previa tanısı almış 25 hastadan oluşmaktadır. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 31.00 ± 5.53 , BMI ortalama değeri 29.79 ± 4.32 olarak gözlenmiştir. Ortalama gravida değeri 2.80 ± 1.52 , ortalama parite değeri 1.48 ± 1.32 , ortalama abortus sayısı 1.16 ± 0.75 olarak izlenmektedir. Ortalama sezaryen ile doğum 1.91 ± 1.31 , ortalama vajinal doğum 1.66 ± 1.00 olarak görülmüştür. Ortalama gebelik süresi 252.28 ± 11.81 gündür. Ortalama pre-op hemoglobin değeri 11.06 ± 1.30 g/dL, ortalama post-op hemoglobin değeri 9.96 ± 1.16 g/dL olarak görülmüştür. Ortalama 1.76 ± 0.72 ünite ES, 1.61 ± 0.50 ünite TDP, 1.00 ± 0.00 ünite trombosit ve 2.00 ± 0.00 gram fibrinojen replasmanı yapılmıştır. Ortalama operasyon süresi 65.20 ± 25.14 dakika olarak görülmüştür. Ortalama serum endometaz değeri 16.31 ± 6.44 ng/mL olarak bulunmuştur.

Grup 3, ilk gebeliği olan, endometrial işlem öyküsü olmayan, plasental anomalisi olmayan gebelerden oluşmuş olup, 20 olgudan oluşmaktadır. Ortalama yaş değeri 25.45 ± 3.73 , ortalama BMI değerleri 28.30 ± 4.78 olarak gözlenmiştir. Hastalar çalışma sürecinde doğum yapmış olup, 6 hasta sezaryen ile doğum, 14 hasta vajinal doğum yapmıştır. Ortalama gebelik süresi 274.45 ± 9.61 gün olarak izlenmiştir. Ortalama doğum öncesi hemoglobin değeri 10.81 ± 1.30 g/dL, ortalama doğum sonrası hemoglobin değeri 10.15 ± 1.26 g/dL olarak gözlenmiştir. Bu gruptaki hastalara kan ve kan ürünü replasmanı yapılmamıştır. Sezaryen ile doğum yapan hastaların ortalama operasyon süresi 37.00 ± 7.56 dakika idi. Ortalama serum endometaz değeri 27.36 ± 13.85 ng/mL olarak bulunmuştur.

Grup 4 endometrial işlem öyküsü olmayan ve hiç gebe kalmamış olan kadınlardan oluşmaktadır. Endometaz salınımının endometrial ve plasental salınımının serum düzeylerine etkisinin araştırılacağı bu grupta 20 olgu bulunmaktadır. Ortalama yaş değeri 24.45 ± 1.98 , ortalama BMI değerleri 24.72 ± 3.49 olarak görülmüştür. Ortalama serum endometaz değeri 31.60 ± 10.47 ng/mL şeklinde değerlendirilmiştir. Gruplar ile ilgili verilerin özet şekli tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Parametrelerin gruplar arası değerlendirilmesi

PARAMETRELER	GRUP 1 (n:25)	GRUP 2 (n:25)	GRUP 3 (n:20)	GRUP 4 (n:20)
YAŞ	34.20±5.46	31.00±5.53	25.45±3.73	24.45±1.98
BMI	31.26±5.10	29.79±4.32	28.30±4.78	24.72±3.49
GRAVİDA	4.80±2.19	2.80±1.52	1.00±0.00	0
PARİTE	2.92±1.57	1.48±1.32	1.00±0.00	0
ABORT SAYISI	1.83±0.93	1.16±0.75	0	0
NSD SAYISI	2.28±2.21	1.66±1.00	1.00±0.00	0
CS SAYISI	2.37±1.05	1.91±1.31	1.00±0.00	0
GEBELİK SÜRESİ	244.76±7.42	252.28±11.81	274.45±9.61	0
PRE OP HB	10.70±1.21	11.06±1.30	10.81±1.30	
POST OP HB	10.05±1.35	9.96±1.16	10.15±1.26	
ES REPLASMANI	2.57±1.56	1.76±0.72	0	0
TDP REPLASMANI	2.28±1.10	1.61±0.50	0	0
TROMBOSİT REPLASMANI	2.00±0.00	1.00±0.00	0	0
FİBRİNOJEN REPLASMANI	2.04±0.49	2.00±0.00	0	0
OPERASYON SÜRESİ	126.79±54.00	65.20±25.14	37.00±7.56	0
ENDOMETAZ DEĞERİ	16.41±3.95	16.31±6.44	27.36±13.85	31.60±10.47

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Grup 1 ortalama serum endometaz düzeyleri 16.41 ± 3.95 ng/mL, grup 2 için ortalama serum endometaz değeri 16.31 ± 6.44 ng/mL olarak sonuçlanmış olup, PAS ve plasenta previa grupları arasında serum endometaz düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p > 0.05$) Grup 1 ve grup 2 arasında yaş ve BMI değerleri karşılaştırıldığında, grup 1 için ortalama yaş değeri 34.20 ± 5.46 , grup 2 için ortalama yaş değeri 31.00 ± 5.53 şeklinde gözlenmiştir. Grup 1 için ortalama BMI değeri 31.26 ± 5.10 , grup 2 için ortalama BMI değeri 29.79 ± 4.32 şeklinde sonuçlanmış olup yaş ve BMI açısından grup 1 ve grup 2 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$) Grup 1 için ortalama gravida değeri 4.80 ± 2.19 , ortalama parite değeri 2.92 ± 1.57 şeklinde gözlenmiştir. Grup 2 için ise, ortalama gravida değeri 2.80 ± 1.52 , ortalama parite değeri 1.48 ± 1.32 şeklinde izlenmiş olup, gravida ve parite değerleri açısından PAS ve plasenta previa açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p < 0.05$) Bu verilerin karşılaştırılması tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5: Grup 1 ve grup 2 arası değerlendirme

PARAMETRE	GRUP 1 (n:25)	GRUP 2 (n:25)	P DEĞERİ
ENDOMETAZ DEĞERİ	16.41 ± 3.95	16.31 ± 6.44	>0.05
YAŞ	34.20 ± 5.46	31.00 ± 5.53	>0.05
BMI	31.26 ± 5.10	29.79 ± 4.32	>0.05
GRAVİDA	4.80 ± 2.19	2.80 ± 1.52	<0.05
PARİTE	2.92 ± 1.57	1.48 ± 1.32	<0.05

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Grup 1 ortalama serum endometaz düzeyleri 16.41±3.95 ng/mL, grup 3 için ortalama serum endometaz değeri 27.36±13.85 ng/mL olarak sonuçlanmış olup, grup 1 ve grup 3 arasında serum endometaz düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0.05) Grup 1 için ortalama yaş değeri 34.20±5.46, grup 3 için ortalama yaş değeri 25.45±3.73 şeklinde gözlenmiş olup grup 1 ve grup 3 arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0.05) Grup 1 için ortalama BMI değeri 31.26±5.10, grup 3 için ortalama BMI değeri 28.30±4.78 şeklinde sonuçlanmış olup yaş ve BMI açısından grup 1 ve grup 3 açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p>0.05) Grup 1 için ortalama gravida değeri 4.80±2.19, ortalama parite değeri 2.92±1.57 şeklinde gözlenmiştir. Grup 3 için ortalama gravida değeri 1.00±0.00, ortalama parite değeri 1.00±0.00 şeklinde izlenmiş olup, gravida ve parite değerleri açısından grup 1 ve grup 3 açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0.05) Bu verilerin karşılaştırılması tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6: Grup 1 ve grup 3 arası değerlendirme

PARAMETRE	GRUP 1 (n:25)	GRUP 3 (n:20)	P DEĞERİ
ENDOMETAZ DEĞERİ	16.41±3.95	27.36±13.85	<0.05
YAŞ	34.20±5.46	25.45±3.73	<0.05
BMI	31.26±5.10	28.30±4.78	>0.05
GRAVİDA	4.80±2.19	1.00±0.00	<0.05
PARİTE	2.92±1.57	1.00±0.00	<0.05

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Grup 1 ortalama serum endometaz düzeyleri 16.41±3.95 ng/mL, grup 4 için ortalama serum endometaz değeri 31.60±10.47 ng/mL olarak sonuçlanmış olup, grup 1 ve grup 4 arasında serum endometaz düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0.05) Grup 1 ortalama yaş değeri 34.20±5.46, grup 4 için ortalama yaş değeri 24.45±1.98 şeklinde gözlenmiş olup grup 1 ve grup 4 arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0.05) Grup 1 için ortalama BMI değeri 31.26±5.10, grup 4 için ortalama BMI değeri 24.72±3.49 şeklinde görülmüş olup yaş

ve BMI açısından grup 1 ve grup 4 açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p<0.05$)
Bu verilerin karşılaştırılması tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Grup 1 ve grup 4 arası değerlendirme

PARAMETRE	GRUP 1 (n:25)	GRUP 4 (n:20)	P DEĞERİ
ENDOMETAZ DEĞERİ	16.41±3.95	31.60±10.47	<0.05
YAŞ	34.20±5.46	24.45±1.98	<0.05
BMI	31.26±5.10	24.72±3.49	<0.05

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Grup 2 için ortalama serum endometaz değeri 16.31±6.44 ng/mL, grup 3 için ortalama serum endometaz değeri 27.36±13.85 ng/mL şeklinde sonuçlanmış olup grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p<0.05$) Grup 2 için ortalama yaş değeri 31.00±5.53, grup 3 için ortalama yaş değeri 25.45±3.73 şeklinde gözlenmiş olup, grup 2 ve grup 3 arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p<0.05$) Grup 2 ortalama BMI değeri 29.79±4.32, grup 3 için ortalama BMI değeri 28.30±4.78 olup gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) Grup 2 için ortalama gravida değeri 2.80±1.52, grup 3 için ortalama gravida değeri 1.00±0.00 şeklinde hesaplanmış olup gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p<0.05$) Grup 2 için ortalama parite değeri 1.48±1.32, grup 3 için ortalama parite değeri 1.00±0.00 şeklinde hesaplanmış olup gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) Bu verilerin karşılaştırılması tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Grup 2 ve grup 3 arası değerlendirme

PARAMETRE	GRUP 2 (n:25)	GRUP 3 (n:20)	P DEĞERİ
ENDOMETAZ DEĞERİ	16.31±6.44	27.36±13.85	<0.05
YAŞ	31.00±5.53	25.45±3.73	<0.05
BMI	29.79±4.32	28.30±4.78	>0.05
GRAVİDA	2.80±1.52	1.00±0.00	<0.05
PARİTE	1.48±1.32	1.00±0.00	>0.05

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Grup 2 için ortalama serum endometaz değeri 16.31±6.44 ng/mL, grup 4 için ortalama serum endometaz değeri 31.60±10.47 ng/mL şeklinde sonuçlanmış olup gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0.05) Grup 2 için ortalama yaş değeri 31.00±5.53, ortalama BMI değeri 29.79±4.32 şeklinde gözlenmiş olup, grup 4 için yaş değeri ortalama 24.45±1.98, BMI değeri ortalama 24.72±3.49 şeklindedir. Bu sonuçlar doğrultusunda yaş ve BMI açısından grup 2 ve grup 4 arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. (p<0.05) Bu verilerin karşılaştırılması tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Grup 2 ve grup 4 arası değerlendirme

PARAMETRE	GRUP 2 (n:25)	GRUP 4 (n:20)	P DEĞERİ
ENDOMETAZ DEĞERİ	16.31±6.44	31.60±10.47	<0.05
YAŞ	31.00±5.53	24.45±1.98	<0.05
BMI	29.79±4.32	24.72±3.49	<0.05

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Grup 3 için ortalama serum endometaz değeri 27.36±13.85 ng/mL, grup 4 için ortalama serum endometaz değeri 31.60±10.47 ng/mL şeklinde olup gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p>0.05) Grup 3 için ortalama yaş değeri 25.45±3.73, ortalama BMI değeri 28.30±4.78 şeklinde gözlenmiş olup, grup 4 için ortalama yaş değeri 24.45±1.98, ortalama BMI değeri 24.72±3.49 şeklindedir. Bu sonuçlar doğrultusunda da, yaş ve BMI açısından grup 3 ve grup 4 arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (p>0.05) Bu verilerin karşılaştırılması tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10: Grup 3 ve grup 4 arası değerlendirme

PARAMETRE	GRUP 3 (n:20)	GRUP 4 (n:20)	P DEĞERİ
ENDOMETAZ DEĞERİ	27.36±13.85	31.60±10.47	>0.05
YAŞ	25.45±3.73	24.45±1.98	>0.05
BMI	28.30±4.78	24.72±3.49	>0.05

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Ortalama gebelik süresi Grup 1 için 244.76 ± 7.42 , grup 2 için 252.28 ± 11.81 , grup 3 için 274.45 ± 9.61 olarak bulunmuş olup gruplar arasında gebelik süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p < 0.001$) Sezaryen ile doğum yapan hastalar değerlendirildiğinde, ortalama operasyon süresi grup 1 için 126.79 ± 54.00 , grup 2 için 65.20 ± 25.14 ve grup 3 için 37.00 ± 7.56 olarak sonuçlanmış olup gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir. ($p < 0.001$) Bu verilerin incelenmesi tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Grup 1, 2 ve 3 arası değerlendirme

PARAMETRE	GRUP 1 (n: 25)	GRUP 2 (n: 25)	GRUP 3 (n: 20)	P DEĞERİ
OPERASYON SÜRESİ	126.79±54.00	65.20±25.14	37.00±7.56	$p < 0.001$
GEBELİK SÜRESİ	244.76±7.42	252.28±11.81	274.45±9.61	$p < 0.001$

*Değerler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Gruplar arasında abort öyküsü ve küretaj öyküsü arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. ($p < 0.001$) Sigara ve HS öyküsü ile gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu verilerle ilgili bilgiler tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12: Değerlendirilen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması

PARAMETRELER	GRUP 1 (n:25)	GRUP 2 (n:25)	GRUP 3 (n:20)	GRUP 4 (n:20)	P DEĞERİ
SİGARA	5	3	2	7	0.162
ABORT ÖYKÜSÜ	12	6	0	0	< 0.001
HS ÖYKÜSÜ	3	1	0	0	0.132
KÜRETAJ ÖYKÜSÜ	11	6	0	0	< 0.001

Operasyon esnasında ES, TDP ve fibrinojen replasmanı açısından anlamlı bir fark izlenmiş olup ($p<0.001$), trombosit replasmanı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. PAS grubu hastalarının %56'sında bridging damarlanma, % 52'sinde mesane invazyonu gözlenmiş olup, bu verilerle gruplar arası anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0.001$) Histerektomi, hipogastrik arter ligasyonu ve plasental yatak sütürü açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p<0.001$) Balon tamponad uygulanması, segmenter rezeksiyon için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Placenta previa hastalarında acil operasyon gereksinimi daha fazla sayıda olmakla birlikte, gruplar arasında anlamlı fark oluşmamıştır. PAS hastalarında yoğun bakım gereksinimi daha fazla olmak birlikte anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu verilerle ilgili bilgiler tablo 13'te belirtilmiştir.

Tablo 13: Değerlendirilen parametrelerin gebelerden oluşan gruplar arasında karşılaştırılması

PARAMETRELER	GRUP 1 (n:25)	GRUP 2 (n:25)	GRUP 3 (n:20)	P DEĞERİ
ACİL OPERASYON	5	11	0	0.001
ES REPLASMANI	21	13	0	<0.001
TDP REPLASMANI	21	13	0	<0.001
TROMBOSİT REPLASMANI	3	1	0	0.634
FİBRİNOJEN REPLASMANI	21	13	0	<0.001
BRIDGING DAMARLANMA	14	0	0	<0.001
BALON TAMPONAD UYGULANMASI	3	10	0	0.02
SEGMENTER REZEKSİYON	5	0	0	0.010
HİSTEREKTOMİ	20	0	0	<0.001
HİPOGASTRİK ARTER LİGASYONU	16	0	0	<0.001
YBÜ GEREKSİNİMİ	5	0	0	0.010
PLASENTAL YATAK SÜTÜRÜ	5	18	0	<0.001
MESANE İNVAZYONU	13	0	0	<0.001

12. TARTIŞMA

Plasenta akreata spektrumu ve plasenta previa günümüzde sezaryen ile doğum oranlarında artış ile birlikte sıklığı artan ve obstetrik kanamalar sonucunda maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer alan durumlardır. Bu nedenle PAS ve plasenta previa gibi durumlarda multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Plasenta previa, geçirilmiş uterin cerrahiler ve önceki gebeliklere bağlı olarak uterin kaviteye doğru anormal trofoblast implantasyonu ve trofoblastların alt segment yönünde olacak şekilde büyümesi durumlarından kaynaklanmaktadır.³ Patogenezi kesin bilinmeyen PAS'ta ise en çok kabul gören teori geçirilmiş uterin cerrahiler sonucunda oluşan skar bölgesiyle birlikte desidual alanın hasarlanması ve plasentanın myometriyum dokusuna olan anormal invazyonu olarak gözlenmiştir.⁵⁹ Bir diğer teori de, geçirilmiş cerrahilere bağlı olarak o bölgedeki trofoblastların büyüme faktörleri ile anjiogenez sonucunda anormal invazyonun sebep olması olarak gösterilmiştir.⁶⁰

Matrix metalloproteinazlar, çinko bağımlı proteolitik enzimler olup⁸³ hücre büyümesi, apoptoz, extrasellüler matrix yıkımında rol oynadıkları gösterilmiştir.⁸⁴ MMP-26, diğer bilinen adıyla Endometaz ya da matrilysin-2, MMP ailesinin en küçük üyesi olup endometriyum ve plasentadan salınmaktadır.^{85,86} Plasentasyon ve implantasyon, endometriyumun ve plasental trofoblastların proliferasyonlarını ve differansiyasyonlarını içeren, trofoblastların endometriuma adhezyon ve sonrasında invazyonu ile birlikte, uterin doku yeniden biçimlenmesi, uterus spiral arterlerinin rekonstrüksiyonu ve plasental villus anjiogenezine yol açan karmaşık fizyolojik süreçlere sahiptir.¹³

Qiu ve ark., yapmış oldukları çalışmada endometaz proteininin endometriyum ve plasental trofoblastlardan salındığını göstermişlerdir.¹³ Endometaz bu nedenle plasental implantasyon ve invazyon açısından önemli bir noktada bulunmaktadır.

Soyama ve ark., yapmış oldukları bir çalışmada plasenta previa ve PAS vakalarında epitelyal ve mezenkimal geçiş ile MMP 2 ve 9 ve bu yolda yer alan diğer moleküller arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.⁹¹ Endometaz da extrasellüler matrix proteinlerinin yıkımında rol oynamakla birlikte, epitelyal ve mezenkimal geçiş açısından önemli rol oynayabilmektedir.

Koçarlan ve ark. da yapmış oldukları bir çalışmada PAS ve MMP-2 arasında ilişki olduğunu immünohistokimyasal olarak göstermişlerdir.⁹²

Çalışmada maternal serumdaki endometaz değerlerinin karşılaştırılması ve plasenta anomalilerin ve plasental invazyon derecesinin değerlendirilmesi ve endometaz salınımının endometrial ve plasental salınımının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde serum endometaz değeri PAS ve plasenta previa hastalarında, kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. ($p<0.05$) PAS ve plasenta previa grupları arasında ise serum endometaz değeri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Maternal serum endometaz düzeylerinin plasental anomalilerde anlamlı düzeyde düşük olduğu ama plasental invazyonu değerlendirmede anlamlı bir fark ile ilişkili olmadığı sonucu çıkmaktadır. Plasental anomalileri öngörmedeki anlamlı sonuç ışığında, endometaz gen ekspresyonu ve plasental materyalde immünohistokimyasal olarak incelenmesi de çalışmayı ileri düzeye taşıyabilir.

Çalışmada literatürdeki bilgilere benzer olarak yaş, BMI, gravida, parite, geçirilmiş sezaryen sayılarının fazla olmasının plasental anomalilerde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır. PAS vakalarında kan ve kan ürünleri replasmanı gerekliliği, histerektomi, operasyon süresi, mesane invazyonu açısından da anlamlı bir fark gözlenmiş olup bunlar da literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmanın olası zayıf noktası kabul edilebilecek yanı, endometaz değerlerinin sadece maternal serum düzeyinde değerlendirilmesi olarak gösterilebilir. Maliyet ve örneklere ulaşım kolaylığı açısından bu yöntem tercih edilmiştir. Ancak buna karşın, literatürde plasental anomaliler ve endometaz düzeyi açısından bu şekilde gruplandırılmış prospektif kontrollü bir çalışma olmaması nedeniyle,

çalışmanın bu yönü gücünü artırmaktadır. Doku ve plasental düzeyde immünohistokimyasal olarak endometaz değerlerinin incelenmesi ya da endometaz gen ekspresyonu düzeyinde yapılacak olan çalışmalar ile literatüre katkı sağlanabilir.

13. SONUÇ

Plasental anomaliler önemli obstetrik sonuçları açısından araştırılmaya devam edilmekle birlikte, birçok biyolojik molekül ile ilişkili olabileceği araştırılmasına rağmen henüz net bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmada, plasental anomalilerde bakılan maternal serumda endometaz düzeylerinin karşılaştırılması, bu özelliği ile literatürde bir ilk olmakla birlikte sonuçları ışığında plasenta akreata spektrumu ve plasenta previa hastalarında anlamlı derecede düşük olarak gözlenmesi plasental anomalileri öngörmede kullanılabilmesi açısından fikir vermektedir. Gelecekte de plasental hastalıklar ve patogenezi konusunda çalışma yapılması gerekliliği devam etmektedir. Çalışmamızın sonuçları bu konuda çalışmaların devam etmesi ve literatüre katkı sağlamasını amaçlanmaktadır.

14. KAYNAKÇA

1. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):927-941. doi:10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98
2. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. *N Engl J Med.* 2018;378(16):1529-1536. doi:10.1056/NEJMcp1709324
3. Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2003;13(3):175-190. doi:10.1080/jmf.13.3.175.190
4. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health TM IH.* 2013;18(6):712-724. doi:10.1111/tmi.12100

5. Jauniaux E, Bunce C, Grønbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):208-218. doi:10.1016/j.ajog.2019.01.233
6. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(1):e1-e48. doi:10.1111/1471-0528.15306
7. Klar M, Michels KB. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies--a meta-analysis. *J Perinat Med.* 2014;42(5):571-583. doi:10.1515/jpm-2013-0199
8. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1226-1232. doi:10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84
9. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hershkowitz R, Katz M, Mazor M. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(6):414-419. doi:10.1080/714052784
10. Durukan H, Durukan ÖB, Yazıcı FG. Planned versus urgent deliveries in placenta previa: maternal, surgical and neonatal results. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(6):1541-1549. doi:10.1007/s00404-019-05349-9
11. Shrivastava V, Nageotte M, Major C, Haydon M, Wing D. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):402.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2007.08.001
12. Cohen M, Meisser A, Bischof P. Metalloproteinases and human placental invasiveness. *Placenta.* 2006;27(8):783-793. doi:10.1016/j.placenta.2005.08.006
13. Qiu W, Bai SX, Zhao MR, et al. Spatio-temporal expression of matrix metalloproteinase-26 in human placental trophoblasts and fetal red cells during normal placentation. *Biol Reprod.* 2005;72(4):954-959. doi:10.1095/biolreprod.104.036772
14. Rombauts L, Motteram C, Berkowitz E, Fernando S. Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537 singleton assisted reproduction technology births. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2014;29(12):2787-2793. doi:10.1093/humrep/deu240
15. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):654-668. doi:10.1097/AOG.0000000000001005
16. YAZICI S, Hüseyinoğlu S, Aydın Doğan R, et al. *Doğum Sonu Kanamalar- Olgu Sunumu.*; 2020.
17. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. *Williams Obstetrics: 23rd Edition.*; 2009.
18. Lavery JP. Placenta previa. *Clin Obstet Gynecol.* 1990;33(3):414-421. doi:10.1097/00003081-199009000-00005
19. Dashe JS. Toward consistent terminology of placental location. *Semin Perinatol.* 2013;37(5):375-379. doi:10.1053/j.semperi.2013.06.017
20. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):771-778. doi:10.1097/01.AOG.0000206182.63788.80

21. Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, et al. Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11(1):95. doi:10.1186/1471-2393-11-95
22. Frederiksen MC, Glassenberg R, Stika CS. Placenta previa: a 22-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1432-1437. doi:10.1016/s0002-9378(99)70031-1
23. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):275-281. doi:10.1067/mob.2003.10
24. Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, Grazi V, Lapinski RH, Berkowitz RL. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):669-674. doi:10.1016/s0002-9378(99)70511-9
25. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):983-990. doi:10.1097/01.AOG.0000158118.75532.51
26. Healy DL, Breheny S, Halliday J, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25(1):265-274. doi:10.1093/humrep/dep376
27. Choi SJ, Song SE, Jung KL, Oh SY, Kim JH, Roh CR. Antepartum risk factors associated with peripartum cesarean hysterectomy in women with placenta previa. *Am J Perinatol*. 2008;25(1):37-41. doi:10.1055/s-2007-1004834
28. Monica G, Lilja C. Placenta previa, maternal smoking and recurrence risk. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(5):341-345. doi:10.3109/00016349509024425
29. Macones GA, Sehdev HM, Parry S, Morgan MA, Berlin JA. The association between maternal cocaine use and placenta previa. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1097-1100. doi:10.1016/s0002-9378(97)70022-x
30. Yang Q, Wu Wen S, Caughey S, Krewski D, Sun L, Walker MC. Placenta previa: its relationship with race and the country of origin among Asian women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(6):612-616. doi:10.1080/00016340802071037
31. Charles JL, Karen RS. Clinical features, diagnosis, and course of placenta previa. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-featuresdiagnosis-and-course-of-placenta-previa>.
32. Fan D, Wu S, Liu L, et al. Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:40320. doi:10.1038/srep40320
33. Silver R, Depp R, Sabbagha RE, Dooley SL, Socol ML, Tamura RK. Placenta previa: aggressive expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150(1):15-22. doi:10.1016/s0002-9378(84)80102-7
34. Steven G. Gabbe, et al. *Obstetrics; Normal and Problem Pregnancies; Chapter 18 Antepartum Postpartum Hemorrhage*, 2017; 315.
35. Cotton DB, Read JA, Paul RH, Quilligan EJ. The conservative aggressive management of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(6):687-695. doi:10.1016/s0002-9378(15)33242-7
36. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR, Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College

- of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2014;33(5):745-757. doi:10.7863/ultra.33.5.745
37. Oppenheimer L, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. RETIRED: Diagnosis and management of placenta previa. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2007;29(3):261-266. doi:10.1016/S1701-2163(16)32401-X
 38. Saitoh M, Ishihara K, Sekiya T, Araki T. Anticipation of uterine bleeding in placenta previa based on vaginal sonographic evaluation. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(1):37-42. doi:10.1159/000064695
 39. Zaitoun MM, El Behery MM, Abd El Hameed AA, Soliman BS. Does cervical length and the lower placental edge thickness measurement correlates with clinical outcome in cases of complete placenta previa? *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(4):867-873. doi:10.1007/s00404-010-1737-1
 40. Grobman WA, Gersnoviez R, Landon MB, et al. Pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the number of prior cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*. 2007;110(6):1249-1255. doi:10.1097/01.AOG.0000292082.80566.cd
 41. Gemer O, Segal S. Incidence and contribution of predisposing factors to transverse lie presentation. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1994;44(3):219-221. doi:10.1016/0020-7292(94)90169-4
 42. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):330.e1-5. doi:10.1016/j.ajog.2010.05.014
 43. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):299-306. doi:10.1016/s0029-7844(01)01413-2
 44. Crane JM, van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):541-544. doi:10.1016/s0029-7844(98)00480-3
 45. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):49.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2007.11.061
 46. Fan D, Xia Q, Liu L, et al. The Incidence of Postpartum Hemorrhage in Pregnant Women with Placenta Previa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2017;12(1):e0170194. doi:10.1371/journal.pone.0170194
 47. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A. Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S78-90. doi:10.1016/j.ajog.2015.05.058
 48. Ononeze BO, Ononeze VN, Holohan M. Management of women with major placenta praevia without haemorrhage: a questionnaire-based survey of Irish obstetricians. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2006;26(7):620-623. doi:10.1080/01443610600903297
 49. Shin JE, Shin JC, Lee Y, Kim SJ. Serial Change in Cervical Length for the Prediction of Emergency Cesarean Section in Placenta Previa. *PloS One*. 2016;11(2):e0149036. doi:10.1371/journal.pone.0149036
 50. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e151-e155. doi:10.1097/AOG.0000000000003083

51. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of bleeding in the late preterm period. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):B2-B8. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.019
52. Goodnough LT, Daniels K, Wong AE, Viele M, Fontaine MF, Butwick AJ. How we treat: transfusion medicine support of obstetric services. *Transfusion (Paris)*. 2011;51(12):2540-2548. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03152.x
53. Blood components - UpToDate. Accessed June 28, 2023. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=HME%2F53854&topicKey=OBGYN%2F6809&search=placenta%20previa&source=see_link
54. Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, et al. The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(2):167-170. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.11.025
55. Al Wadi K, Schneider C, Burym C, Reid G, Hunt J, Menticoglou S. Evaluating the safety of labour in women with a placental edge 11 to 20 mm from the internal cervical Os. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2014;36(8):674-677. doi:10.1016/S1701-2163(15)30508-9
56. Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I, et al. Placenta previa: distance to internal os and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 2009; 201:266.e1.77.
57. Irving C, Hertig AT. A study of placenta accreta. *Surg Gynec Obst*, 1937;64:178-200.
58. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN, editors. Pathology of the Human Placenta. 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012.
59. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta accreta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta*. 2008;29(7):639-645. doi:10.1016/j.placenta.2008.04.008
60. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta*. 2012;33(4):244-251. doi:10.1016/j.placenta.2011.11.010
61. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):75-87. doi:10.1016/j.ajog.2017.05.067
62. Stotler B, Padmanabhan A, Devine P, Wright J, Spitalnik SL, Schwartz J. Transfusion requirements in obstetric patients with placenta accreta. *Transfusion (Paris)*. 2011;51(12):2627-2633. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03205.x
63. Baldwin HJ, Patterson JA, Nippita TA, et al. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated With Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):227-233. doi:10.1097/AOG.0000000000002434
64. Silver RM, Fox KA, Barton JR, et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):561-568. doi:10.1016/j.ajog.2014.11.018
65. 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(4):66-69.
66. Buca D, Liberati M, Cali G, et al. Influence of prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta on maternal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(3):304-309. doi:10.1002/uog.19070

67. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis - PubMed. Accessed June 30, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23943408/>
68. Palacios-Jaraquemada JM, Bruno CH, Martín E. MRI in the diagnosis and surgical management of abnormal placentation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(4):392-397. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01527.x
69. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet Gynecol*, 2018; 132:e259.
70. Resnik R, Robert M Silver. Clinical features and diagnosis of placenta accreta spectrum (placenta accreta, increta, and percreta). www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-placenta-accreta-spectrum, 2018.
71. Collins SL, Alemdar B, van Beekhuizen HJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):511-526. doi:10.1016/j.ajog.2019.02.054
72. Lilker SJ, Meyer RA, Downey KN, Macarthur AJ. Anesthetic considerations for placenta accreta. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(4):288-292. doi:10.1016/j.ijoa.2011.06.001
73. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of bleeding in the late preterm period. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):B2-B8. doi:10.1016/j.ajog.2017.10.019
74. Baird SM, Troiano NH, Kennedy MBB. Morbidly Adherent Placenta: Interprofessional Management Strategies for the Intrapartum Period. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016;30(4):319-326. doi:10.1097/JPN.000000000000209
75. Palacios-Jaraquemada JM. Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27(2):221-232. doi:10.1016/j.bpobgyn.2012.10.003
76. Silver RM, Levelle DJ. Placenta accreta spectrum Protocol for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach page 571-580.
77. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstetrics and gynecology.* 2012;120(1):207-211.
78. Kwee A, Bots ML, Visser GHA, Bruinse HW. Emergency peripartum hysterectomy: A prospective study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;124(2):187-192. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.06.012
79. Eller AG, Porter TF, Soisson P, Silver RM. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(5):648-654. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x
80. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):65-69. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c4f12a
81. Wright JD, Devine P, Shah M, et al. Morbidity and mortality of peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1187-1193. doi:10.1097/AOG.0b013e3181df94fb
82. Toğrul C BE, Özdal B , Tayfun Güngör Management of postpartum hemorrhage Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2012;36(36):1502-058.
83. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem.* 1999;274(31):21491-21494. doi:10.1074/jbc.274.31.21491

84. Werb Z. ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology. *Cell*. 1997;91(4):439-442. doi:10.1016/s0092-8674(00)80429-8
85. de Coignac AB, Elson G, Delneste Y, et al. Cloning of MMP-26. A novel matrilysin-like proteinase. *Eur J Biochem*. 2000;267(11):3323-3329. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01363.x
86. Park HI, Ni J, Gerkema FE, Liu D, Belozarov VE, Sang QX. Identification and characterization of human endometase (Matrix metalloproteinase-26) from endometrial tumor. *J Biol Chem*. 2000;275(27):20540-20544. doi:10.1074/jbc.M002349200
87. Uría JA, López-Otín C. Matrilysin-2, a new matrix metalloproteinase expressed in human tumors and showing the minimal domain organization required for secretion, latency, and activity. *Cancer Res*. 2000;60(17):4745-4751.
88. Marchenko GN, Ratnikov BI, Rozanov DV, Godzik A, Deryugina EI, Strongin AY. Characterization of matrix metalloproteinase-26, a novel metalloproteinase widely expressed in cancer cells of epithelial origin. *Biochem J*. 2001;356(Pt 3):705-718. doi:10.1042/0264-6021:3560705
89. Zhang J, Cao YJ, Zhao YG, Sang QXA, Duan EK. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 in human normal cytotrophoblast cells and a choriocarcinoma cell line, JEG-3. *Mol Hum Reprod*. 2002;8(7):659-666. doi:10.1093/molehr/8.7.659
90. Li Q, Wang H, Zhao Y, Lin H, Sang QA, Zhu C. Identification and specific expression of matrix metalloproteinase-26 in rhesus monkey endometrium during early pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2002;8(10):934-940. doi:10.1093/molehr/8.10.934
91. Soyama H, Miyamoto M, Ishibashi H, et al. Placenta previa may acquire invasive nature by factors associated with epithelial-mesenchymal transition and matrix metalloproteinases. *J Obstet Gynaecol Res*. Published online September 13, 2020. doi:10.1111/jog.14485
92. Kocarslan S, Incebiyık A, Guldur ME, Ekinci T, Ozardali HI. What is the role of matrix metalloproteinase-2 in placenta percreta? *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(7):1018-1022. doi:10.1111/jog.12667