



**T. C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PLASENTA YERLEŞİM VE ADEZYON ANOMALİLERİNDE  
HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN (E-Selektin, P-Selektin,  
ICAM-1, VCAM-1, LRG-1 ) SERUM DÜZEYLERİNİN VAJİNAL  
DOĞUMLU VE ESKİ SEZARYENLİ HASTALARLA  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Rutkay ERSUZ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:**

**DOÇ. DR. OYA SOYLU KARAPINAR**

**HATAY 2022**

**T. C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PLASENTA YERLEŞİM VE ADEZYON ANOMALİLERİNDE  
HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN (E-Selektin, P-Selektin,  
ICAM-1, VCAM-1, LRG-1 ) SERUM DÜZEYLERİNİN VAJİNAL  
DOĞUMLU VE ESKİ SEZARYENLİ HASTALARLA  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Rutkay ERSUZ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:**  
**DOÇ. DR. OYA SOYLU KARAPINAR**

**HATAY 2022**

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PLASENTA YERLEŞİM VE ADEZYON ANOMALİLERİNDE  
HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN (E-Selektin, P-Selektin,  
ICAM-1, VCAM-1, LRG-1 ) SERUM DÜZEYLERİNİN VAJİNAL  
DOĞUMLU VE ESKİ SEZARYENLİ HASTALARLA  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Rutkay ERSUZ**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....  
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ  
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....  
Doç. Dr. Oya Soylu KARAPINAR  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
2. Doç. Dr. Oya Soylu KARAPINAR
3. Doç. Dr. Neslihan Bayramoğlu Tepe

### III. İÇİNDEKİLER

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| III. İÇİNDEKİLER .....                             | iii  |
| IV. TABLO LİSTESİ.....                             | iv   |
| V. ŞEKİL LİSTESİ .....                             | v    |
| VI. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ .....         | vi   |
| VII. TEŞEKKÜR .....                                | viii |
| VIII. ÖZET.....                                    | ix   |
| IX. ABSTRACT.....                                  | x    |
| 2- GENEL BİLGİLER .....                            | 3    |
| 2.1. Plasenta.....                                 | 3    |
| 2.2. Plasenta Yerleşim ve Yapışma Anomalileri..... | 5    |
| 2.2.1. Plasenta Previa .....                       | 5    |
| 2.2.2. Plasenta Akreata Spektrumu .....            | 9    |
| 2.3. Hücre Adezyon Molekülleri .....               | 22   |
| 2.3.1. Tanım .....                                 | 22   |
| 2.3.2. İntegrinler.....                            | 23   |
| 2.3.3. İmmünglobulin Süpergen Ailesi .....         | 27   |
| 2.3.4. Selektinler .....                           | 30   |
| 2.3.5. Kaderinler .....                            | 32   |
| 2.3.6. LRG-1 .....                                 | 33   |
| 3- GEREÇ VE YÖNTEM.....                            | 34   |
| 3.1. P-Selektin.....                               | 35   |
| 3.2. E-Selektin.....                               | 35   |
| 3.3. VCAM-1 .....                                  | 35   |
| 3.4. ICAM-1.....                                   | 36   |
| 3.5. LRG-1 .....                                   | 36   |
| 4- BULGULAR.....                                   | 37   |
| 5- TARTIŞMA .....                                  | 41   |
| 6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....                       | 46   |
| 7- KAYNAKLAR .....                                 | 47   |
| EKLER.....                                         | 57   |

#### IV. TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. EW-AIP tarafından önerilen birleşik tanımlayıcı tablosu(46). ....                                                                                                                 | 16 |
| Tablo 2. PAS yönetimi için kanıt değerlerine göre oluşturulmuş tablo(42). ....                                                                                                             | 18 |
| Tablo 3. Operasyon öncesi kontrol listesi(28). ....                                                                                                                                        | 19 |
| Tablo 4. İntegrin çeşitleri, bağlandıkları ligandlar ve vücutta dağılımları(64). ....                                                                                                      | 24 |
| Tablo 5. İntegrinlerin ligandları, görevlerini gösteren tablo(9). ....                                                                                                                     | 24 |
| Tablo 6. İmmünoglobulin Süpergen Ailesinin Alt Grupları, Bağlandığı Reseptör Ve<br>Bulunduğu Hücre/Doku(69) .....                                                                          | 27 |
| Tablo 7. Selektin ailesini gösterir tablo(10).....                                                                                                                                         | 30 |
| Tablo 8. Hastaların Demografik Verileri .....                                                                                                                                              | 37 |
| Tablo 9. Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Karşılaştırılması .....                                                                                                                     | 38 |
| Tablo 10. Yenidoğanların Apgar skorları ve ağırlıkları.....                                                                                                                                | 38 |
| Tablo 11. Gebeler sezaryen geçmişleri ve maternal komplikasyonları .....                                                                                                                   | 39 |
| Tablo 12. Maternal Komplikasyonların Gruplara Göre Karşılaştırılması .....                                                                                                                 | 39 |
| Tablo 13. Gebelerin kan değerlerin gruplara göre karşılaştırılması.....                                                                                                                    | 39 |
| Tablo 14. Gruplar arasında anlamlı fark çıkan değerlerin ikili karşılaştırılması .....                                                                                                     | 40 |
| Tablo 15. İnvazyon anomalisi olan (inkreata, akreata) plasenta previa grubu (Grup 1) ile<br>adhezyon anomalisi olmadan plasenta previa olan hastaların (Grup 2)<br>karşılaştırılması ..... | 40 |

## V. ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Plasentadaki amnion, desidua basalis ve desidua paryetalisin şeması(19). ....                                                                                       | 4  |
| Şekil 2. Plasenta Previa Şematik Görünüm(5). ....                                                                                                                            | 6  |
| Şekil 3. Normal plasentasyon, akreata, inkreata, perkreata(36). ....                                                                                                         | 10 |
| Şekil 4. Yüksek sezaryen oranına sahip bir bölgedeki merkezde 1970-2000 yılları<br>arasında bir yapılan sezaryen(CS) ve plasenta akreata(PA) arasındaki ilişki<br>(43). .... | 12 |
| Şekil 5. Hastaların gruplara göre dağılımı. ....                                                                                                                             | 40 |



## VI. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

|                   |                                                     |
|-------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>        | : Amerika Birleşik Devletleri                       |
| <b>AFP</b>        | : $\alpha$ -fetoprotein                             |
| <b>APGAR</b>      | : Activity- Pulse- Grimace- Appearance- Respiration |
| <b>cffDNA</b>     | : Cell free fetal DNA                               |
| <b>CD</b>         | : cluster of differentiation                        |
| <b>FCS</b>        | : Sezaryen                                          |
| <b>DIC</b>        | : Dissemine İntravasküler Koagülasyon               |
| <b>EGF-Domain</b> | : epidermal büyüme faktörü-domain                   |
| <b>EMT</b>        | : epitelden mezenşime geçiş                         |
| <b>E-Selektin</b> | : endotelial lökosit adezyon molekülü               |
| <b>GH</b>         | : Growth hormon                                     |
| <b>GlyCAM-1</b>   | : glikolize hücre adezyon molekülü-1                |
| <b>HCG</b>        | : İnsan koryonik gonadotropin                       |
| <b>ICAM</b>       | : hücreler arası adezyon molekülü                   |
| <b>ICAM-1</b>     | : hücreler arası adezyon molekülü-1                 |
| <b>ICAM-2</b>     | : hücreler arası adezyon molekülü-2                 |
| <b>ICAM-3</b>     | : hücreler arası adezyon molekülü-3                 |
| <b>Ig</b>         | : immünoglobulin                                    |
| <b>IGF-1</b>      | : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1                  |
| <b>IUGR</b>       | : İntrauterin gelişme geriliği                      |
| <b>IL-1</b>       | : interleukin-1                                     |
| <b>INR</b>        | : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran               |
| <b>LFA</b>        | : lenfosit fonksiyon ilişkili antijen               |
| <b>MAC</b>        | : membran atak kompleksi                            |
| <b>Mac-1</b>      | : makrofaj antijen-1                                |
| <b>MadCAM-1</b>   | : mukozal addressin hücre adezyon molekülü-1        |
| <b>MoM</b>        | : multiples of the median                           |
| <b>MMR</b>        | : Maternal mortality rate (anne ölüm oranı)         |
| <b>MR</b>         | : manyetik rezonans                                 |
| <b>NCAM</b>       | : sinirsel hücre adezyon molekülü                   |

**NK hücreleri** : doğal öldürücü hücreler

**PA** : Plasenta akreata

**PAS** : Plasenta akreata spektrum

**PECAM** : (endoCAM): trombosit endotel adezyon molekülü

**PECAM-1** : trombosit endotel adezyon molekülü-1

**PT** : Protrombin Zamanı

**PTT** : Parsiyel Tromboplastin Zamanı

**SD** : Sezaryen doğum

**SGA** : Small for gestasional age (gebelik yaşına göre küçük)

**sICAM-1** : çözünür hücreler arası adezyon molekülü-1

**TNF** : tümör nekrozu faktörü

**VCAM** : vasküler hücre adezyon molekülü

**VCAM-1** : vasküler hücre adezyon molekülü-1

**VEGF** : vasküler endotelyal büyüme faktörü

**VLA** : very late activation

**WHO** : Dünya Sağlık Örgütü

**YD** : yenidoğan

## VII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisini esirgemeyen, her zaman en doğrusunu yapmamı isteyen ve beni bunun için teşvik eden değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi'ye saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Hasta hayatının her şeyden üstün olduğunu benimsemiş ve benimsetmiş, cerrahi gelişimimde en büyük katkıya sahip, zor vakalarla başa çıkabilmeyi öğreten, her zaman yanımda olup bana güvenen ve kendime güvenmemi sağlayan, sabrı ve özverisiyle her zaman örnek alacağım değerli Prof. Dr. Kenan S. Dolapçioğlu'na teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlık süreci boyunca her zorlukta yanımda hissettiğim, her şeyden önce iyi, adil, dürüst, saygın bir insan olmanın önemini öğreten ve hayatının her alanında da uygulayan, her daim yanımda olacağından hiç şüphem olmayan Prof. Dr. Arif Güngören'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Hasta takibinin ve mesleki disiplinin önemini öğreten, hastalar için en doğrusunun yapılmasını isteyen ve bu konuyu her zaman önemsememizi sağlayan değerli Prof.Dr. Ayşe Güler Okyay'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez yazım süreci başta olmak üzere, vakalarda olan desteği, zor vakalarda verdiği destekle vakaların altından kalkmamı sağlayan, teşvik edici tutumuyla cerrahiye daha fazla bağlanmamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Oya Soylu Karapınar'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan Özçil'e ve tıp fakültesine geldiğim ilk günden asistanlık sürecimin sonuna dek yanımda olan tüm hocalarıma özverileri ve katkıları için saygılarımı sunar ve çok teşekkür ederim.

Asistanlıktan uzmanlığa uzanan bu zorlu süreci kolaylaştıran, dayanışmanın ve iyi bir ekip olmanın değerini anlamamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakarlıkta bulunan ve bana güvenen her zor anımda yetişen annem Mürüvvet Ersuz'a, babam İbrahim Ersuz'a ve sevgili kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Cerrahi gibi bir zorlu yola girmemi teşvik eden, her anımda yanımda olan, desteğini her saniye hissettiğim, her düştüğümde beni kaldıran ve yola devam etmemi sağlayan, hastanede yaşanan ve istemeden eve taşıdığım her durumu yumuşatıp bana doğru yolu gösteren ve hayatımı kolaylaştıran, her sinirli anımı sabırla karşılayan ve her an her durumda yanımda olan çok sevgili eşim Özge Yoğurtçu'ya teşekkürü bir borç bilirim.

## VIII. ÖZET

### PLASENTA YERLEŞİM VE ADEZYON ANOMALİLERİNDE HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN (E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1) SERUM DÜZEYLERİNİN VAJİNAL DOĞUMLU VE ESKİ SEZARYENLİ HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Plasenta yerleşim ve adezyon anomalilerinde hücre adezyon moleküllerinin yeri araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, Mart 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasındaki hastalar alınmıştır. 18-50 yaş, 153 olgudan 56 hasta plasenta yapışma ve/veya yerleşim anomalisi grubunu oluştururken, plasenta yapışma anomalisi (plasenta invazyon anomalisi ve/veya previa patolojisi) bulunmayan 55 olgu sezaryen grubunu ve 42 olgu vajinal doğum kontrol grubunu oluşturdu. 153 hastanın demografik özellikleri, özgeçmişleri sorgulandı. I-CAM-1, V-CAM-1, E-Selektin, P-Selektin, LRG-1 düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında E-Selectin, P-Selectin, ICAM-1 ve LRG-1 değerlerinde anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

NVD ve PP grupları arasında E-Selectin açısından anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,038$ ). P-Selectin açısından ise C/S ve PP grupları arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ( $p=001$ ). P-Selectin PP grubunda daha yüksek izlendi. ICAM-1 açısından NVD, C/S grubu ( $p=0,041$ ) ve NVD, PP grubu ( $p=0,013$ ) arasında anlamlı fark izlendi, C/S ve PP grubu arasında anlamlı fark görülmedi. LRG-1 açısından ise her 3 grup arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Plasenta invazyon anomalilerinin altta yatan mekanizması halen belirsiz olmasına rağmen kronik inflamasyon, düşük maternal vasküler kan akımı ve hemoraji ile bağlantılı histopatolojik bir mekanizma ile ilgili olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bazı inflamasyon, invazyon ve adezyon moleküllerinin bu süreçte rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda V-CAM-1 hariç tüm adezyon molekülleri PP grubunda anlamlı yüksek saptandı. E-Selektin ve LRG-1 adezyon moleküllerinde ise normal doğuma göre C/S hastalarında dahi anlamlı yüksek saptandı. Sonuç olarak; bu adezyon molekülleri PP hastalarında bir marker olarak çalışılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Plasenta previa, Plasenta akreata, E-Selectin, P-Selectin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1

## IX. ABSTRACT

### COMPARISON OF SERUM LEVELS OF CELL ADHESION MOLECULES (E-Selectin, P-Selectin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1) IN PLACENTAL ADMINISTRATION AND ADHESION ANOMALIES WITH PATIENTS WITH VAGINAL DELIVERY AND FORMER CESAREAN

**Objective:** The effect of cell adhesion molecules on placental location and adhesion anomalies was investigated.

**Materials and Methods:** Patients between March 2020 and September 2021 were included in the study. While 56 patients aged 18-50 years, out of 153 cases formed the placental adhesion and/or localization anomaly group, 55 cases without placental adhesion anomaly (placental invasion anomaly and/or previa pathology) constituted the cesarean section group and 42 cases constituted the vaginal birth control group. Demographic characteristics and histories of 153 patients were questioned. I-CAM-1, V-CAM-1, E-Selectin, P-Selectin, LRG-1 levels were studied.

**Results:** There were significant differences in E-Selectin, P-Selectin, ICAM-1 and LRG-1 values between the groups ( $p < 0.05$ ).

There was a significant difference between the NVD and PP groups in terms of E-Selectin ( $p = 0.038$ ). In terms of P-Selectin, there was a significant difference between the C/S and PP groups ( $p = 0.001$ ). P-Selectin was higher in the PP group. There was a significant difference between the NVD, C/S group ( $p = 0.041$ ) and the NVD, PP group ( $p = 0.013$ ) in terms of ICAM-1, but there was no significant difference between the C/S and PP groups. In terms of LRG-1, there was a significant difference between all 3 groups ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Although the underlying mechanism of placental invasion anomalies is still unclear, it has been shown that it may be related to a histopathological mechanism associated with chronic inflammation, low maternal vascular blood flow and hemorrhage. Therefore, it is thought that some inflammation, invasion and adhesion molecules may play a role in this process.

In our study, all adhesion molecules except V-CAM-1 were found to be significantly higher in the PP group. E-Selectin and LRG-1 adhesion molecules were found to be significantly higher even in C/S patients compared to normal delivery. As a result; these adhesion molecules can be studied as a marker in PP patients.

**Key Words:** Placenta previa, Placenta accreta, E-Selectin, P-Selectin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Anne ölümlerinin en önde gelen sebebi kanamadır ve anne ölümlerinin %27,1'nin doğrudan nedenidir. Dünya Sağlık Örgütüne göre (WHO) 2017 yılında her gün 810 anne önlenebilir gebelik veya doğum komplikasyonu nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Anne ölümlerinin %94'ü düşük ve orta düşük gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. 2000-2017 yılları arasında dünya çapında yaklaşık % 38 azalmıştır (1). Hemoraji nedenli anne ölümleri Afrika ve Asya kıtasında anne ölümlerinin %30'undan fazlasının sebebidir. Bu oran gelişmiş ülkelerde %13 kadardır (2). Türkiye'de 2012 ve 2015 yılları arasında toplam 812 anne ölümü meydana gelmiş ve bunların %17,9'u hemoraji nedeniyle gerçekleşmiştir (3). Üçüncü trimester kanamalarının önde gelen sebepleri plasenta invazyon ve yerleşim anomalileridir.

Plasenta fetal gelişimi sağlamanın yanında anne sağlığı için de önem taşır. Plasenta fetüs için böbrek, karaciğer, solunum, gastrointestinal organlar gibi görev yapar(4). Normalde plasenta üst uterin segmente implante olur. Plasenta previa, iç servikal os'un üzerinde veya bunun yakınında bulunan bir plasentaya karşılık gelir. Geleneksel olarak plasenta previa 4 tipe ayrılmıştır.

- 1) Plasenta previa totalis; plasentanın iç servikal os'u tamamen kapattığı durumdur.
- 2) Plasenta previa parsiyalis; plasentanın iç servikal os'u parsiyel olarak kapattığı durumdur. Bu previa şekli ancak dilate olmuş serviks için kullanılabilir.
- 3) Plasenta previa marginalis; plasenta iç servikal os'a uzanır fakat os'u kapatmaz, os ucunda sonlanır.
- 4) Plasenta previa low-lying; plasenta servikal os'a doğru uzanım gösterir fakat os'u kapatmaz, os'un 2 santimetreye kadar uzağında sonlanır(5).

Plasenta akreata, inkreata, perkreata plasentanın myometriyuma anormal invazyonudur. Plasenta inkreata, koryonik villusların myometriyum içine kadar uzanması

durumudur. Plasenta perkreata, en şiddetli invazyon anomalisidir ve koryonik villuslar myometriyuma, uterin serozaya hatta sıklıkla komşu organlara invaze olur(6).

Plasentanın invazyonunda hücre adezyon molekülleri görev almaktadırlar. Prospektif vaka kontrollü bir çalışmada PAS tanısı alan 89 ve PAS tanısı olmayan 96 hastanın plasenta örneklerine immünohistokimyasal inceleme yapılmış. Çalışmada incelenen ICAM-1'in 89 PAS hastasının 72'sinde pozitif olarak boyandığı görülmüş. Çalışma sonucunda ICAM-1 ekspresyonunun arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucu bulunmuş(7).

Hücre adezyon molekülleri 4 majör sınıfa ayrılır. İntegrinler, immunglobulin süpergen ailesi, kaderinler ve selektinler(8).

İntegrinler: Ekstraselüler matriks ve intraselüler alan ilişkisini sağlarlar. (VLA, LFA, Sitoadezinler)(9).

Selektinler: Endotel hücresi ve lökositler üzerinde bulunan glikoproteinlerdir. (E-Selektin, P-Selektin, L-Selektin)(9).

İmmunglobulin Süpergen Ailesi: Morfogenez, inflamasyon, hemostaz, immunitede görev alırlar. ( ICAM, VCAM, PCAM)(10).

Kadherinler: Embriyojenik dokuların diferansiyasyonu ve stabilitesinde görev alırlar. (E-Kadherin, P-Kadherin, N-Kadherin, V-Kadherin)(10).

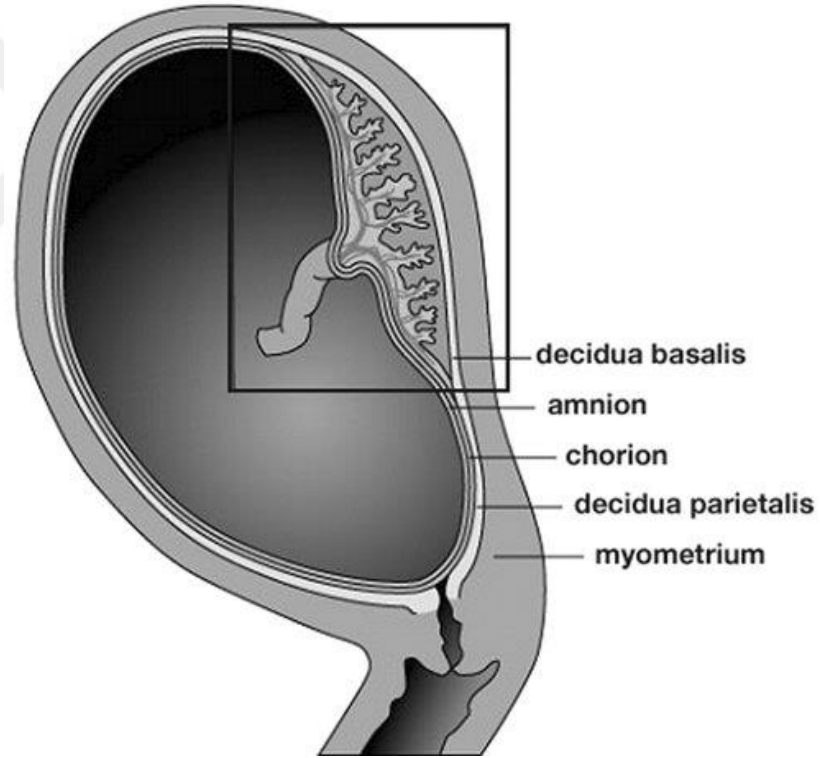
3. trimester kanamalarının ve anne ölümlerinin en önemli sebepleri olan plasenta yerleşim ve adezyon anomalilerinde hücre adezyon moleküllerinin kandaki seviyelerini ölçerek bu anomalilere sahip olmayan hastalarla karşılatırmayı ve anlamlı farklar bulunması durumunda kanamaya bağlı ölümlerin erken tanısına yardımcı olmayı, prognoz tahminlerini güçlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız sonucunda hücre adezyon moleküllerinin serum düzeylerinin plasental yapışma anomalisi olmayan gebeler ile anlamlı farkları olması halinde, plasental yapışma anomalilerin oluşmasında hücre adezyon moleküllerinin rolü olduğu ve bu durumda erken tanı ile anomalilere gerekli tedavi modalitelerinin geliştirilerek anne ölümlerinin azaltılmasına katkısı olması amaçlanmıştır.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1.Plasenta

Plasenta, hiçbir organ ile karşılaştıramayacak işlev çeşitliliğine sahip bir organdır(11). Endokrin, immün ve fizyolojik işlevler bunlardan bazılarıdır(12). Embriyonun implante olması, endometrial stromal hücrelerin desidualizasyonu ve fonksiyonel bir plasenta oluşumu, gebeliğin oluşması ve sürdürülmesi açısından kritik süreçlerdir(13). Fertilizasyon sonrası oluşan ovum ilerleyen süreçte morulaya dönüşür ki bu morula fetüs ve plasentayı oluşturur. Morula iç hücreleri embriyoblastları, dış hücreleri ise trofoblastları oluşturur. Fertilizasyondan sonraki yaklaşık 6. günde blastokist uterusu implante olmaya başlar(12). Uterusa implantasyonun anne ve fetüs arasında gaz, besin ve atık değişimi için önemi büyüktür. Bu fonksiyonların gerçekleşebilmesi için fetal plasental hücreler olan trofoblastların invaziv bir fenotipe ihtiyacı vardır. İnsan, fare gibi memeliler hemokoryal plasenta tipine sahiptir ve bu plasenta tipindeki trofoblastlar anne kanı ile direkt temas halindedir(4). Hemokoryal plasentasyonda en önemli adımlardan biri maternal perfüzyona ve fetal-maternal değişime izin veren fetal trofoblastların kapladığı vasküler kanallarla uterus dolaşımındaki anastomozdur. Bu durum insanlarda ekstrasitotrofoblastların hem desidualize stroma hem de plasentayı uterusu tutturması ve uterusdaki spiral arteriollerinin lümenini istila etmesi ile oluşur(14). Hemokoryal plasentada anneye ait kan, damar içinde değil villusların etrafında dolaşır. Kanın dolaştığı bu alan intervillöz alandır. İlk iki üç haftada spiral arterlerin lümenleri tıkalıdır, dolayısıyla bu alanda gerçek bir dolaşım olmaz, maternal kandan süzülen plazma mevcuttur(15). Dolaşımın erken dönemde bu şekilde olmasının birkaç sebebi bulunur, bunlardan ilki dolaşımın gücü ile gebelik ürününün zarar görmesini engellemektir. Bunun yanında yaklaşık 13. haftaya kadar gebelik ürününün düşük oksijen basınçlı hatta neredeyse oksijensiz ortamda gelişmesi sağlanmış olur. 10. hafta civarında tıkaçlar çözünür ve gerçek anlamda intervillöz mesafeye maternal kan akımı sağlanıp bu alandaki dolaşım şekli değişir(16). Sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlar, ekstraembriyonik mezodermle birlikte plasentayı oluşturan koryonun parçalarıdır(12). Sitotrofoblastlar

birincil villiyi oluşturmak için sinsityotrofoblastlara doğru büyür. Ekstraembriyonik mezoderm, splanknik ve somatik mezoderme ayrılır ve somatik mezoderm ikincil villiyi oluşturmak üzere birincil villiyeye doğru büyür(12). Üçüncül villus ise fonksiyonel olarak tamamlanmış ve fetal dolaşımın başladığı villustur. Gebeliğin üçüncü haftasından itibaren tüm villuslar üçüncül villus yapısındadır(17). İmplantasyon oluşması için blastokistte ve endometriumda genomik ve genomik olmayan değişiklikler gerçekleşir. Bu değişimler sonrası endometrium ve blastokist arasındaki kompleks iletişim ile implantasyon gerçekleşir. Endometrium ve embriyoya ait hücreler arasında otokrin, parakrin ve endokrin faktörlerle iletişim gerçekleşir. Bu faktörlerden bir kısmı, seks steroidleri, HCG, adezyon molekülleri, prostaglandinlerdir(18). Östrojen, progesteron ve blasttokistten salgılanan faktörler sonucunda endometriyumda desidual değişim gerçekleşir(17).



**Şekil 1.** Plasentadaki amnion, decidua basalis ve decidua paryetalisin şeması(19).

Blastokistin implantasyon alanının direkt olarak altında kalan kısmı decidua bazalisi oluşturur. Blastokisti büyüme sırasında çevreleyen ve en başta uterus boşluğundan ayıran kısım decidua kapsülaristir. İç kısımdaki damarsız decidua kapsülaris tabakası ekstraembriyonik fetal doku ile ilişkidir ve koryon leva adını alır. Uterusun

geri kalan kısmını örten yapı ise desidua parietalis adını alır. Kese yaklaşık 14-16. haftalar arasında uterus boşluğunu doldurur, desidua kapsülaris ve parietalis birleşir ve desidua vera oluşmuş olur(20). Tipik plasenta genellikle yuvarlak veya ovaldir ve terme ulaşmış gebelikte plasenta yaklaşık 18 cm ile 20 cm çapında, 1.5 cm ile 2.5 cm kalınlığındadır(21).

Plasental işlevler temel olarak 3 ana bileşene ayrılabilir; besinlerin ve atık ürünlerinin transferi, metabolik işlevler ve endokrin fonksiyonlar. Plasental transfer; basit difüzyon (oksijen, karbondioksit, üre vb.), kolaylaştırılmış difüzyon (glikoz, laktat vb.) ve aktif transport (aminoasit vb.) yolları ile gerçekleşir. Plasenta, metabolik işlev olarak aminoasit ve glikozdan laktat üretimini gerçekleştirir. GH, IGF-1 gibi hormonların yanında birçok steroid ve protein yapısında hormonları salgılar. Ayrıca sadece plasentaya özgü bazı sitokin, biyoaktif moleküller ve bunların reseptörlerini salgılar ki bunlar da plasentanın endokrin işlevlerinin bir kısmına örnektir(22).

## **2.2. Plasenta Yerleşim ve Yapışma Anomalileri**

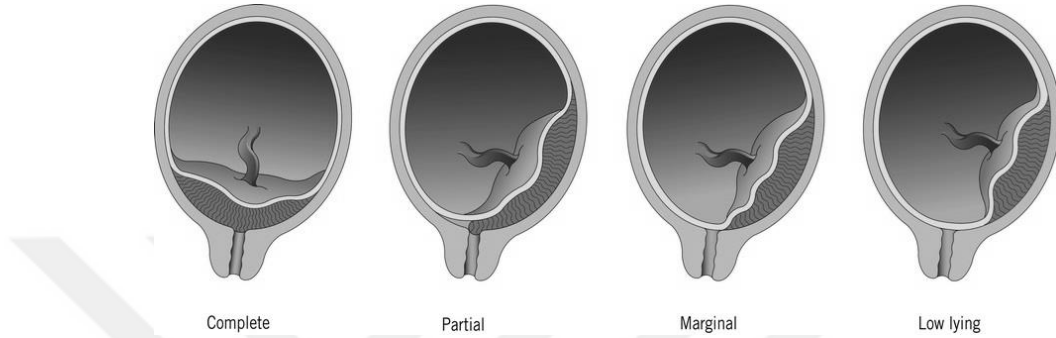
### **2.2.1. Plasenta Previa**

Plasenta previa, plasentanın alt uterin segmentte bulunduğu ve servikal osu değişen derecelerde kapladığı durumu ifade eder. Plasenta previa, 4 veya üzerinde sezaryen geçirmiş hastalarda yaklaşık 101/1000 insidansında, tüm hastalar içinde ise %0,3 oranında izlenir. İleri anne yaşı, geçirilmiş sezaryen gibi geçirilmiş myomektomi ve Ashermann Sendromu da uterin skarlaşmaya neden olacağından riski artıran durumlardandır(23).

Plasenta previa geçmişte, komplet, parsiyel, marjinal ve alçak yerleşimli olarak sınıflandırılmaktaydı. Transvajinal ultrasonografi kullanılmaya başlandıktan sonra marjinal ve parsiyel terimleri sınıflandırılmadan kaldırıldı(23). Eski sınıflandırmaya göre;

1. Plasenta Previa Totalis; plasentanın iç servikal os'u tamamen kapattığı durumdur.
2. Plasenta Previa Parsiyalis; plasentanın iç servikal os'u kısmi olarak kapattığı durumdur. Bu previa şekli ancak dilate olmuş serviks için kullanılabilir.

3. Plasenta Previa Marginalis; plasenta iç servikal os'a uzanır fakat os'u kapatmaz, os ucunda sonlanır.
4. Plasenta Preiva Low-Lying; plasenta servikal os'a doğru uzanım gösterir fakat os'u kapatmaz, os'un 2 cm'ye kadar uzağında sonlanır(5).



**Şekil 2. Plasenta Previa Şematik Görünüm(5).**

Eski sınıflandırma yerine, internal servikal osu herhangi bir derecede örten tüm plasentalara previa, servikal osa yakın fakat onu örtmeyen haller ise alçak yerleşimli plasenta (low lying) olarak sınıflandırıldı. Alçak yerleşimli plasenta görüldüğü takdirde mutlaka plasantanın servikal osa olan mesafesi belirtilmelidir(23).

Plasenta previanın görülme sıklığı 58 çalışmanın dahil edildiği bir analizde 1000 doğumda 2,8 ile 19,7 arasında bulunmuştur(24). Plasenta previa etiyolojisi büyük ölçüde belirsizdir. Fakat yapılan birkaç klinik ve epidemiyoloji çalışmada, ileri anne yaşı, erkek fetüs, multiparite, çoğul gebelik, önceki doğumların sezaryen ile olmuş olması, indüklenmiş veya spontan düşüklerin previa riskini artırdığı gösterilmiş(24). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada infertilite tedavisi almış olmak ve sigara içiciliğinin previa riskini artırdığı, hipertansif hastalık durumları ile previa arasında ise kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı sonucuna varılmıştır(25). Yapılan çalışmalarda previa olan hastalarda erkek fetüs görülme olasılığının arttığı izlenmiştir(26). Plasenta previa aynı zamanda plasenta akreata, peripartum histerektomi, ikinci trimester kanaması, maternal kan ihtiyacı, vasa previa, maternal sepsis, malprezentasyon, postpartum kanama gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla da ilişkilidir. Yüksek neonatal mortalite oranları, daha

düşük 1. ve 5. dakika APGAR skorları, intrauterin gelişme geriliği ve konjenital malformasyonlar ise plasenta previa hastalarında artmış perinatal sonuçlardır(25).

### **2.2.1. a. Tanı**

Plasenta previa hastaları klasik olarak üçüncü trimesterde ağrısız vajinal kanama ile başvururlar. Kanamaya sancı, karın ağrısı veya her ikisi de eşlik edebilir. Günümüzde çoğu kadın antenatal bakım sırasında transabdominal ultrasonografi ile muayene edilir ve muayene sırasında plasentanın yerleşimi rutin olarak incelenir. Şüphelenilen olgulara, tanı doğruluğunu arttıran ve teorik olarak kanama riskini arttırdığı düşünülse de güvenli bir muayene yöntemi olan transvajinal ultrasonografi yapılır. Transabdominal ultrasonografi ile yapılan taramada plasenta serviks mesafesinin 4,2 santimetre olarak alındığında duyarlılık %93,3 ve özgüllük %76,7 olarak bulunmuştur(27). Transvajinal ultrasonografi ile servikal os ve plasenta arasındaki ilişkiye yüksek doğruluk oranıyla ulaşılabilir(28). Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada plasental ucun servikal osa uzaklığı 1 santimetreden kısa olan hastaların %90,6'sının 35. haftada 2 santimetrenin üstüne çıkmadığı gözlenmiş, bu mesafenin 1 santimetrenin üzerinde olduğu hastalarda ise 35. haftada %88'inde mesafe 2 santimetreden uzun bulunmuştur(29). Yapılan başka bir çalışmada ise 20 ile 23. haftalar arasındaki ultrason muayenesinde servikal osa 25 milimetre ve daha yakın plasentaya sahip hastaların, %100 prediktivite ile gebeliğin sonunda vajinal doğum yapamayacaklarını saptamışlardır(30). Transperineal ultrasonografi kullanılarak internal servikal os görüntülenebilir ve previa hastalarını %90 pozitif öngörü, %100 negatif öngörü ile saptayabilir(31).

### **2.2.1.b. Plasenta previa nedeniyle artabilecek riskler**

- Plasenta akreta spektrumu
- Gebeliğe bağlı hipertansiyon
- Preeklampsi

- IUGR
- Dekolman
- Fetal ölüm
- SGA(32)
- Peripartum histerektomi
- Maternal kanama
- Malprezantasyon
- Vasa previa
- Maternal Sepsis
- Postpartum kanama(25)

### **2.2.1.c. Yönetim**

Plasenta previa sezaryen doğum için endikasyondur. Plasenta kenarının servikal osu 1 santimetreden yakın olan olgularda mutlak sezaryen endikasyonu bulunur. 2 santimetreden uzak yerleşimli plasentaya sahip hastaların %63 oranda vajinal doğum yapabildiği fakat bu hastalarda postpartum kanama riski yüksek olması nedeniyle uygun önlemlerin alınması gerekmektedir(33). Takip hastaya göre özelleştirilmelidir. Tanısı kesin olan olgularda doğum zamanlaması mümkünse 36 hafta ve sonrasına planlanmalıdır. 34. haftadan önce doğum olması durumunda doğum öncesi betametazon akciğer maturasyonu için yapılmalıdır. Kanama durumunda tokolitik tedavisinde tartışmalar bulunmaktadır. Tokolitik tedavisinin gebeliği uzattığı fakat kanama miktarına etki etmediği düşünülmektedir. Kanama nedeniyle başvuran hastalarda, hastane yatış süresi kanama olmaksızın en az 2 gündür. Kanaması, sancısı olmayan, evde yeterli desteğe sahip, herhangi bir durumda hastaneye ulaşımı kolay olan asemptomatik hastalar evden takip edilebilirler(34). Plasenta previa olguları yüksek morbidite ve mortaliteyle

ilişkilidir, dolayısıyla bu hastaların deneyimli ekipler tarafından yönetilmesi gerekmektedir. Bu hastaların mutlaka 2. düzey yoğun bakımı olan, ihtiyaç halinde kan ürünleri replasmanının rahat yapılabilirdiği, multidisipliner takibe uygun bir merkezde doğum yapması önerilir(35).

### **2.2.2. Plasenta Akreata Spektrumu**

Plasenta akreata spektrumu kanama, multiorgan yetmezliği, DIC, yoğun bakım ihtiyacı, histerektomi hatta ölüm ile sonuçlanabilmesi nedeniyle gebeliğin en tehlikeli durumudur(36).

Önceleri anormal şekilde yapışık plasenta olarak bilinen plasenta akreata spektrumu plasenta akreata, inkreata ve perkreatayı da içeren plasentanın patolojik yapışma aralığını ifade eden terimdir(28). Plasenta akretanın ilk vaka serisi 1937'de Irving ve Hertig tarafından yayınlandı. Doğumdan sonra uterus duvarına kısmen veya tamamen anormal yapışması ve histolojik olarak desidua bazalisinin kısmen veya tamamen yokluğu olarak tanımladıkları 18 vakayı yayınladılar(37). Trofoblastların myometriyuma invazyonunun derinliğine bağlı olarak, patologlar tarafından üç alt tip ayırt edilmiştir:

Plasenta Akreta (plasenta kreta, vera veya adherenta olarak da adlandırılır): Villus miyometriyuma doğrudan bağlanır, istila etmez.

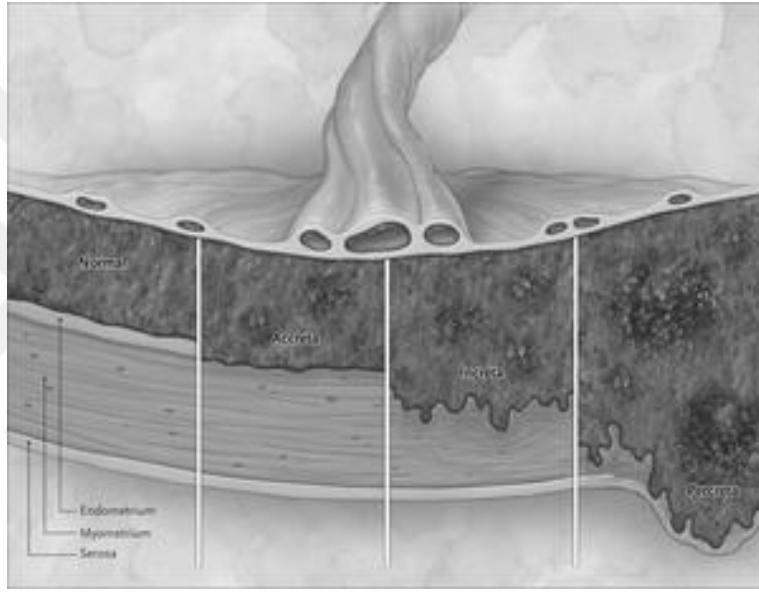
Plasenta İnkreata: Villus, miyometriumu dış tabakaya kadar istila eder.

Plasenta Perkreat: Villöz doku uterus serozasına ulaşır ve sıklıkla geçip komşu organları invaze eder(38).

Plasenta akreata yaklaşık %63, inkreata %15, perkreat ise yaklaşık %22 oranında görölmektedir(39). Yaklaşık 5,7 milyon doğumu içeren bir çalışmadan prevelans yaklaşık olarak %0,17 olarak bulunmuştur(39).

1937 yılında ilk olarak Irving ve Hertig tarafından yayınlanmış olan kohortta plasenta akretanın sebebinin plasental villusların doğrudan miyometriuma invaze olmasından kaynaklandığı ve plasenta akretanın plasentanın doğum sonrasında kısmi veya total yapışık olması olarak tanımlamışlardır. Plasenta akreata plasantasyonunun patolojik temelinin, villus dokusunun yüzeysel miyometriyuma doğrudan bağlanması izin veren desidua bazalis'in tam veya kısmi yokluğu olduğunu varsaymışlardır. Uzun

yıllar boyunca bu kohorta göre tanımlanma devam etmiştir. 2019-2020 yılları arasında yapılan bir çalışmada 32 ile 37 haftalık gebeler ultrason ile taranmış ve PAS hastalarının sezaryen-histerektomi operasyonu sonrası spesmenleri incelenmiş. Çalışmanın sonucunda PAS için Irving ve Hertig çalışmasındaki villus invazyonu ve desidua yokluğunun tek durum olmadığı görülmüştür. Akreata alanlarına yönelik yapılan bu histopatolojik çalışmada, villuslar ile skarlı miyometrium arasında villus varlığından bağımsız olarak oluşan dens fibrinoid kümelerinin görülmüştür. Bunların sonucunda 1937’den beri süregelen PAS tanısının sadece villöz invazyon ile açıklanamayacağı sonucuna varılmıştır(40).



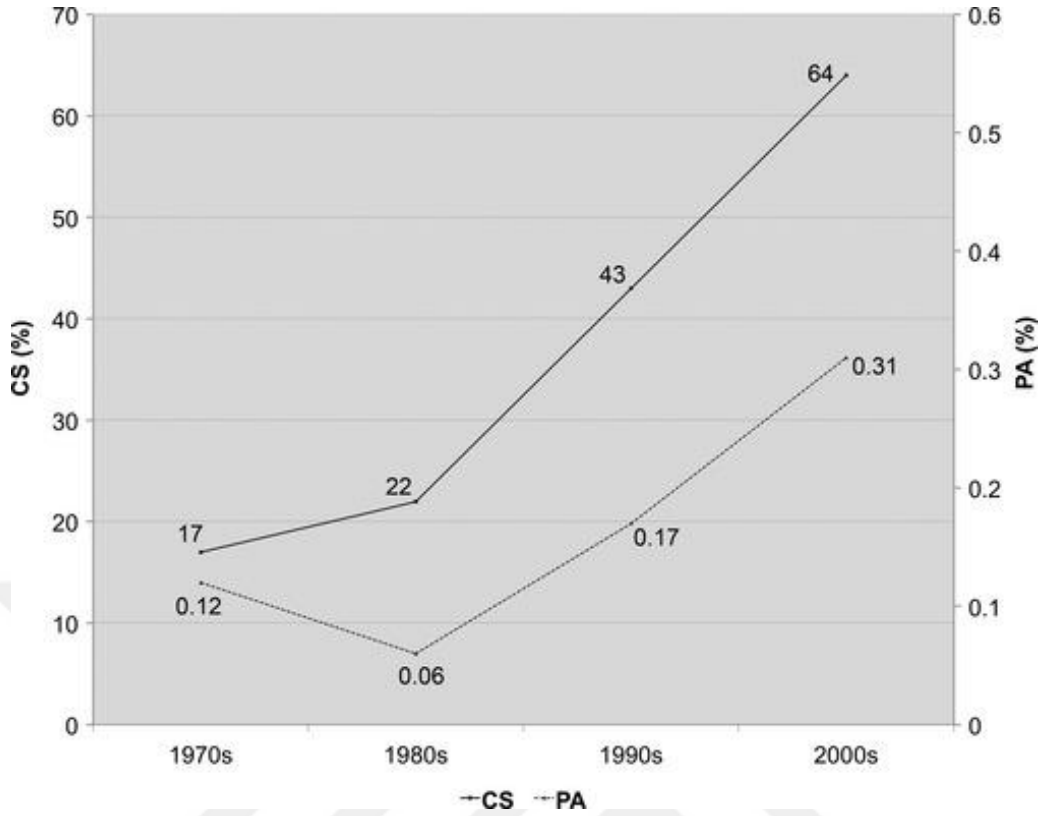
Şekil 3. Normal plasentasyon, akreata, inkreata, perkreata(36).

#### 2.2.2.1a. Risk faktörleri

Plasenta akreata spektrum bozuklukları için en önemli risk faktörü, vakaların yaklaşık olarak yarısında bildirilen plasenta previa’dır(38). Daha önce sezaryen geçirmiş olma ve uterin cerrahi prosedürü öyküsü en önemli plasenta akreata risk faktörleridir. ABD’deki büyük çalışmalarda akreata görülme olasılığı 540 ile 2500 doğumda 1 olarak bulunmuştur(41). Doğrudan klinik sonuçların kullanıldığı Nordic Obstetric Surveillance Study (NOSS), sezaryen doğum veya laparotomi sonrasında plasenta akreata spektrum prevalansını 10000 doğumda 3,4 olarak bulundu(38). Endometrit, plasentanın manuel

olarak çıkarılması, histereskopi öyküsü, ivf prosedürü, endometrial rezeksiyon, miyomektomi, cerrahi olarak abortus öyküsü, intrauterin cihaz yerleştirme, uterin küretajlar ve bikornu uterus durumları da plasenta akreata için risk faktörleri olarak bildirilen durumlardır(41). Yapılan sistematik derlemede daha önce 1 kere sezaryen geçirmiş olan kadınlar PAS görülme oranı %0,3 iken, 5 ya da daha fazla sezaryen geçirmiş kişilerde bu oran %6,74'e yükselmiştir. Plasenta previası olan ve daha önce 1 veya daha fazla sezaryen öyküsü olan kadınlar PAS riski ciddi şekilde yükselir. Plasenta previası olan hastalarda, plasenta akreata riski 1., 2., 3., 4., 5. sezaryenlerde sırasıyla %3, %11, %40, %61 ve %67 şeklindedir(42).

Plasental biyobelirteçlerdeki değişiklikler PAS için risk faktörüdür. Plasental biyobelirteç olarak maternal serumda alfa fetoprotein, gebelik ilişkili plazma protein-A, B tip natriüretik peptid, troponin ve plasental laktojen kullanılmıştır. Maternal serumda bakılan alfa fetoprotein dışındakilerin hiçbirisi klinik kullanım açısından yeterince spesifik sonuçlar vermemiştir. Alfa fetoproteinindeki anormal yükselme, plasenta akreata ile ilişkili olarak risk faktörünü gösterse de zayıf prediktör ve klinik kullanım için yararlı olacak kadar doğru değildir(42).



**Şekil 4.**Yüksek sezaryen oranına sahip bir bölgedeki merkezde 1970-2000 yılları arasında bir yapılan sezaryen(CS) ve plasenta akreata(PA) arasındaki ilişki (43).

#### 2.2.2.1b. Teşhis

Plasenta akreata spektrumu için risk faktörü bulunan kadınların, tanısal değerlendirmesinin ayrıntılı olarak uzman hekimler tarafından yapılması gerekmektedir. Gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde yapılan obstetrik ultrasonografi antenatal tanı için temel değerlendirmedir ve PAS düşündürülen anomaliler iyi tanımlanmıştır(36). PAS için altın standart modalite histopatolojidir ama geriye dönük yapılan tanı, klinik ve/veya patolojik derecelendirme ile hastanın yaşamı üzerine doğrudan ya da uzun süreli bir katkı sağlamaz. PAS klinik tanımı ‘plasentanın elle, zor çıkarılması, bimanuel muayene, oksitosin kullanımı, kordonun kontrollü traksiyonu, doğum sonrası 20-30 dakika içinde plasenta ayrışmaması, sezaryen sonrası plasenta çıkarılması ve plasentasyon yerinde ciddi kanama olması’ gibi kriterler içerir. Bu kriterlerin büyük kısmı sekonder uterin atoni veya akreata olmayan plasenta retansiyonu ile karışabilecek klinik kriterlerdir(44). Bu karışıklıkların giderilmesi uluslararası bir derecelendirme sistemi geliştirilmeye başlandı

ve oluşturulan şema FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel tarafından incelendi.

### **Derece 1: Anormal şekilde yapışık plasenta (plasenta adherenta veya kreta)**

#### **Klinik kriterler**

- Vajinal doğumda
  - Kontrollü kordon çekilmesi ve oksitosin verilmesine rağmen ayrılma olmaması
  - Plasentanın manuel olarak çıkarılmaya çalışılması sonrası plasenta implantasyon yerinden mekanik veya cerrahi prosedürler gerektiren ağır kanamanın olması.
- Laparotomi gerekiyorsa (sezaryen doğum dahil)
  - Yukarıdaki klinik kriterler dahil
  - Makroskopik olarak, uterus plasenta yatağında belirgin bir gerilme göstermez (plasental "şişkinlik"), uterus yüzeyini istila eden plasental doku görülmez ve neovaskülerite yoktur veya çok azdır

#### **Histolojik kriterler**

- Histerektomi numunesinden alınan plasental yatak örneklerinin mikroskopik incelemesinde villöz doku ile miyometriyum arasında, doğrudan yüzeysel miyometriuma bağlanmış plasental villus ile genişlemiş desidua alanlarının gösterilmesi.
- Tanı, yeni teslim edilen plasenta dokusunda veya plasental yatağın rastgele biyopsilerinde konulamaz.

### **Derece 2: Anormal invazif plasenta (Artış)**

#### **Klinik kriterler**

- Laparotomide
  - Plasental yatak üzerinde anormal makroskopik bulgular: mavimsi / mor renk, şişkinlik (plasental "şişkinlik")
  - Önemli miktarlarda hipervaskülerite (uterus serozasında kraniokaudal olarak paralel uzanan damarlardan oluşan yoğun karışık yatak veya birden fazla damar)

- Plasental doku uterin serozayı invaze etmemiştir.
- Kordonun nazıkçe çekilmesi, uterusun plasentadan ayrılmadan içe doğru çekilmesine neden olur (sözde çukur işareti)

#### Histolojik kriterler

- Histerektomi numunesi veya inkret alanın kısmi miyometriyal rezeksiyonu, kas lifleri içinde ve bazen derin uterin damar sisteminin lümeninde (radyal veya kavisli arterler) plasental villuslar gösterilir.

### **Derece 3: Anormal invazif plasenta (Percreta)**

#### Derece 3a: Uterin serozayla sınırlıdır

##### Klinik kriterler

- Laparotomide
  - Uterus serozal yüzeyinde (yukarıdaki gibi) anormal makroskopik bulgular ve uterus yüzeyinden invaze ettiği görülen plasental dokusu
  - Mesanenin arka duvarı da dahil olmak üzere başka herhangi bir organa invazyon olmaması (mesane ve uterus arasında net bir cerrahi düzlem tanımlanabilir)

##### • Histolojik kriterler

- Uterin serozanın içindeki villöz dokuyu gösteren histerektomi örneği

#### Derece 3b: Mesane invazyonu ile

##### Klinik kriterler

- Laparotomide
  - Plasental villusların mesaneye girdiği görülüyor ancak başka organ yok
  - Mesane ve uterus arasında net cerrahi düzlem tanımlanamaz

##### Histolojik kriterler

- Uterin serozayı aşan ve mesane duvarı dokusunu veya ürotelyumu işgal eden villöz dokuyu gösteren histerektomi örneği

#### Derece 3c: Diğer pelvik doku / organların istilasına ile

##### Klinik kriterler

- Laparotomide
  - Plasental villusların geniş bağ, vajen duvarı, pelvik yan duvar veya başka herhangi bir pelvik organı (mesaneye invazyonla veya olmaksızın) istila ettiği görülüyor.

#### Histolojik kriterler

- Uterin serozayı aşan villöz doku ve pelvik dokuları / organları invaze eden histerektomi örneği (mesane invazyonu olsun veya olmasın)(44).

Antenatal tanı için kullanılan ilk yöntem ultrasonografidir. Akreataya özgü özellikler ilk trimesterden itibaren görülmeye başlanabilir, tanı sıklıkla ikinci ve üçüncü trimesterde konulur(42). PAS bozukluğu riski taşıyan 3707 hastayı kapsayan bir meta analizde ultrasonografinin %90,7 duyarlı ve %96,9 özgüllüğü olduğu bulunmuştur(45). PAS için en önemli ultrasonografik ilişki plasenta previa olan hastalardır. PAS tanısı konulan hastaların yaklaşık %80'inde previa görülmüştür(42). Ultrasonografi sırasında PAS'tan şüphelenilmesi için gri skalaya ait belirteçler bulunur. Bu gri ölçekli anomaliler; plasenta içinde lakünlerin bulunması, plasenta ve myometrium arasındaki hipoekoik alanın kaybı, azalmış retroplasental myometrium kalınlığı (1 milimetreden küçük) ve uterin seroza mesane anomalileridir(42). Anormal invaziv plasentanın ultrasonografi belirteçleri için çeşitli çalışmalar yapılmış fakat bu çalışmalar arasında aynı belirteçler kullanılmasına rağmen belirteç performansında ciddi farklılıklar görülmüştür. Örneklemin sınırlı genişliği, öznel görüşe dayanan teşhis tekniğinin kullanılmasından ötürü operatörün yorumunun da teşhise eklenmesi ve aynı terimin farklı durumlar için kullanılması gibi nedenlerden dolayı belirteçler arasında ciddi değişkenlikler görülmüştür. Bu değişkenliklerin önüne geçmek için 'Anormal İnvazif Plasenta Üzerine Avrupa Çalışma Grubu(EW-AIP)' tarafından standardizasyon için çalışma gerçekleştirildi(46).

**Tablo 1. EW-AIP tarafından önerilen birleşik tanımlayıcı tablosu(46).**

| Ultrason bulgusu                   | EW - AIP standartlaştırılmış tanım                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2D gri tonlama                     |                                                                                                                                                                                                                               |
| 'Temiz alan' kaybı                 | Plasental yatak ile miyometriyum arasında hipoeoik düzlem kaybı veya düzensizlik ('temiz bölge')                                                                                                                              |
| Anormal plasental lakün            | Bazıları büyük ve düzensiz (Finberg Derece 3) dahil olmak üzere çok sayıda lakün varlığı, genellikle gri tonlamalı görüntülemeye görülebilen türbülanslı akış içerir                                                          |
| Mesane duvarı kesintisi            | Parlak mesane duvarının kaybı veya kesintisi (uterin seroza ile mesane lümeni arasındaki hiperekoik bant veya 'çizgi')                                                                                                        |
| Myometrial incelme                 | Plasentanın üstünü örten miyometriyumun <1 mm'ye kadar incelmesi veya saptanamaz olması                                                                                                                                       |
| Plasental şişkinlik                | Plasental dokunun komşu organa, tipik olarak mesaneye anormal şişkinliğinin neden olduğu, beklenen düzlemde uterin serozanın sapması; uterus serozası sağlam görünür, ancak ana hat şekli bozuktur                            |
| Odak ekzofitik kütle               | Plasental doku uterin serozayı kırarak onun ötesine uzanır; en sık dolu mesane içinde görülür                                                                                                                                 |
| 2D renkli Doppler                  |                                                                                                                                                                                                                               |
| Uterovezikal hipervaskülarite      | Myometrium ile mesanenin arka duvarı arasında görülen ciddi miktarda renkli Doppler sinyali; bu işaret muhtemelen o bölgede çok sayıda, sıkışık, dolambaçlı damarları gösterir (çok yönlü akışı ve örtüşme durumunu gösterir) |
| Subplasental hipervaskülarite      | Plasental yatakta görülen çok miktarda renkli Doppler sinyali; bu işaret muhtemelen o bölgede çok sayıda, sıkışık, dolambaçlı damarları gösterir (çok yönlü akışı ve örtüşme halini gösterir)                                 |
| Köprüleşmiş damarlar               | Plasentadan miyometriyum boyunca ve serozanın ötesinde mesane veya diğer organlara uzanıyor gibi görünen damarlar; genellikle miyometriuma dik olarak akım gösterir                                                           |
| Plasental lakün besleyici damarlar | Miyometriyumdan plasental lakünlere giden ve girişte türbülansa neden olan yüksek hızlı kan akışına sahip damarlar                                                                                                            |
| 3D ultrason ± güçlü Doppler        |                                                                                                                                                                                                                               |
| İntraplasental hipervaskülarite    | Çok sayıda plasental damarın karmaşık, düzensiz düzenlemesi, kıvrımlı seyirler ve değişken kalibreler sergiler                                                                                                                |
| Plasental şişkinlik                | (2D'deki gibi)                                                                                                                                                                                                                |
| Odak ekzofitik kütle               | (2D'deki gibi)                                                                                                                                                                                                                |
| Uterovezikal hipervaskülarite      | (2D'deki gibi)                                                                                                                                                                                                                |
| Köprüleme gemileri                 | (2D'deki gibi)                                                                                                                                                                                                                |

2D: 2 boyutlu, 3D: 3 boyutlu

İlk trimester veya 20 haftalık öncesi gebeliklerde plasenta akreata tanısı konulduğuna dair izole vakalar mevcuttur ama bu tanılar için ilk trimester ultrasonografinin prediktif değeri tartışmalıdır. İlk trimesterde plasenta akreata tanısı ya da dışlanması için ultrasonografi önerilmez(47).

Plasenta akreata tanısı veya dışlanması için manyetik rezonans (MR) kullanılan çalışmalar yapılmıştır fakat bu çalışmaların sonuçları çelişkili çıkmıştır. MR'nin kullanılmasının gebelik sonuçlarını iyileştirdiğine dair kanıtlar yetersizdir. MR görüntüleme, ultrasonografinin sonuçsuz olduğu veya plasentanın parametrium, çevre organ yayılımından şüphelenilen durumlarda yardımcı olabilir. Sistemik bir meta analizde MR görüntülemenin %75-100 duyarlılığa ve %65-100 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur fakat bu verilerin yorumlanmasına dikkat edilmelidir. Şayet MR görüntülemedeki seçim yanlılığı ultrasonografiye göre daha yüksektir. Bunun nedeni ise sadece ultrasonografi muayenesi belirsiz olan veya PAS riski çok yüksek hastaların MR görüntülemeye tabi tutulmasıdır. Ayrıca MR görüntülemenin maliyetli olması, yaygın olmaması ve yorumlanması için ek uzmanlığa ihtiyaç gerektirmesi ciddi dezavantajlarıdır(42). MR görüntülemede akreatadan şüphelenilen durumlar:

- İncelmiş veya kaybolmuş myometrium
- Uterin şişkinlik
- T2 ağırlıklı görüntülerde koyu intraplasental bantların varlığı şeklinde sıralanabilir(48).

PAS bozukluklarında trizomi taramalarında kullanılan biyobelirteçlerin konsantrasyonlarında farklılık olduğu tespit edilmiştir. 14-22. haftalar arasındaki previası olan hastalarda  $\beta$ -HCG ve AFP'nin medyanın 2,5 MoM üstünde olması PAS için risk faktörü oluşturmaktadır. PAS bozukluğuna sahip hastalarda cffDNA düzeylerinde bir değişiklik olmadığı da tespit edilmiştir. Fakat cffDNA ve biyobelirteçlerdeki bu farklılıkların PAS bozuklukları için daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır(45).

#### **2.2.2.1c. Yönetim**

Antenatal olarak PAS tanınması hasta sağlığı ve sonuçların optimizasyonu açısından oldukça kritik öneme sahiptir. Erken tanı ve takip bu hastaların deneyimli ekip ve donanımlı merkezlerde tedavisini ve kötü sonuçların minimize edilmesine olanak

sağlar(42). Optimal yönetim, PAS tanı ve tedavisine aşina olan, standartize edilmiş yönetime sahip bir merkezde multidisipliner bir yaklaşımı gerekli kılar. Sağlıklı bir yönetim için deneyimli bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, ileri düzeyli eğitime sahip pelvik cerrah (jinekolog onkolog), ürolog, girişimsel radyolog, obstetrik anestezi uzmanı, genel cerrah, neonatolog, yoğun bakım uzmanı gibi personellerin merkezde bulunması gerekir. Bu ekibe ek olarak postpartum kanamayı yönetmeye alışkın olan bir merkez, yüksek miktarlarda transfüzyonu sağlayabilecek bir kan bankası, deneyimli hemşirelik yönetimine sahip bir hastane olmalı(42). Eller ve ark. yaptıkları bir çalışmada multidisipliner bir hastanede yapılan plasenta akreata vakalarında standart bir hastaneye göre erken morbiditenin %50 daha az olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda daha az yeniden operasyon ve çok daha az kan transfüzyon ihtiyacı olduğu görüldü(49).

**Tablo 2.** PAS yönetimi için kanıt değerlerine göre oluşturulmuş tablo(42).

| Yönetim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Optimal yönetim, PAS yönetimine alışmış kapsamlı bir multidisipliner bakım ekibi ile standart bir yaklaşımı içerir.                                                                                                                                                                                                                              | 1B Güçlü öneri, orta kalitede kanıt   |
| Stabil bir hastada hafifletici nedenlerin olmadığı planlanmış sezaryen doğum veya histerektomi için tercih edilen gebelik yaşı olarak 34 0 / 7–35 6/7. Gebelik haftasında doğum önerilmektedir. Kalıcı kanama, preeklampsi, doğum eylemi, membran rüptürü, fetal uzlaşma veya gelişen maternal komorbidite durumlarında erken doğum gerekebilir. | 1A Güçlü öneri, yüksek kaliteli kanıt |
| Kanama durumunda, diğer cerrahi disiplinlerden elde edilen veriler, 1: 1: 1 ila 1: 2: 4 aralığında paketlenmiş kırmızı kan hücreleri stratejisinin kullanımını desteklemektedir: taze donmuş plazma: trombositler.                                                                                                                               | 1A Güçlü öneri, yüksek kaliteli kanıt |
| Konservatif yönetim veya bekleyen yönetim, riskler, belirsiz faydalar ve etkililik hakkında ayrıntılı danışmanlık yapıldıktan sonra yalnızca dikkatle seçilmiş PAS vakaları için düşünülmeli ve araştırmaya yönelik olarak düşünülmelidir.                                                                                                       | 2C Zayıf öneri, düşük kaliteli kanıt  |

Kısaltmalar: *MRI*, manyetik rezonans görüntüleme; *PAS*, plasenta akreata spektrumu.

### **Planlanan Plasenta Akreta Spektrumunda Vaka Optimizasyonu için Hususlar Preoperatif**

- Preoperatif hemoglobin değerlerinin yükseltilmesi
- Planlanan doğumun uygun şekilde zamanlanması
- Tam doğum yerinin tanımlanması
- Gerekli preoperatif konsültasyonların gerçekleştirilmesi
- Plasenta akreta spektrum açısında tam teşekkülü bir merkeze geçici olarak taşınan hasta ve ailenin ihtiyaçlarının dikkate alınması

### **İntraoperatif**

- İlgili veya mevcut cerrahi uzmanlığın uygun tamamlayıcısının veya her ikisinin doğrulanması
- Her vakayı optimize etmek için kaynakların intraoperatif kullanılabilirliği (Örneğin, otolog kan kurtarma, intraoperatif bakım noktası testi , yeterli cerrahi tepsiler ve gerekli ürolojik ekipman gibi)
- İlgili hizmetlerin gerektiği gibi kullanılabilirliğinin doğrulanması (örneğin, girişimsel radyoloji)
- Kan bankası ile vakanın zamanlaması

### **Ameliyat sonrası**

- Yoğun bakım hizmetlerinin ameliyat sonrası bakım için devreye alındığına ve kullanılabilir olduğuna dair güvence
- Postoperatif bakımdan sorumlu birincil hizmetin belirlenmesi ihtiyacının belirlenmesi(42).

**Tablo 3.** Operasyon öncesi kontrol listesi(28).

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Anamnez                                                                                  |
| • Fizik muayane                                                                            |
| • Onamlar                                                                                  |
| • Aneztezi ekibi ile oryantasyon                                                           |
| • Girişimsel radyologlar ile iletişim                                                      |
| • Hemşirelerin bilgilendirilmesi                                                           |
| • Erişkin ve yeni doğan yoğun bakım ünitesilerinin bilgilendirilmesi                       |
| • Kan bankası ile koordinasyon ve gerekli kan hazırlığının yapılması                       |
| • Hemogram ve kanama parametrelerinin kontrolü (APTT, INR, PT)                             |
| • Ultrason muayenesi ile plasentanın lokalizasyonunun belirlenmesi                         |
| • Bakri balon, uterotonikler, sistoskopi, stent gibi ekipmanların kontrolü ve hazırlanması |
| • Geniş ve birden fazla damar yolu açılması                                                |
| • Venöz tromboemboli yönünden profilaksi planlaması                                        |
| • Gerekli antibiyotiklerin hazırlanması                                                    |

Peripartum histerektomiye neden olabilen akreataya sahip hastalarda, planlı doğumların daha kısa ameliyat sürelerine ve düşük miktarlarda transfüzyon sıklığına, komplikasyonlara ve erişkin yoğun bakım ünitesine yatışlara neden olduğu görülmüştür. Gebelik yaşı ilerledikçe kanama riskinde artış meydana gelir. Dolayısıyla kanama riskini azaltmak açısından doğumun erken döneme planlanması gerecektir. Fakat doğumun çok erken döneme planlanması da yenidoğan komplikasyonlarında artışlara neden olacaktır. Dolayısıyla doğum planlaması acil doğum komplikasyonlarını ve yenidoğan komplikasyonlarını en aza indirecek şekilde tarihlendirilmelidir(28). PAS bozukluklarında kortikosteroid kullanımı sonrası 34. haftada gerçekleştirilen doğum ile daha az kan transfüzyon ihtiyacı, daha düşük erişkin yoğun bakım ihtiyacı, daha az yenidoğan komplikasyonu ve daha kısa operasyon süresi olduğu görülmüştür(50).

Temel olarak PAS bozukluğu için literatürde 4 farklı konservatif yönetim tanımlanmıştır. Bunlar ekstirpatif yöntem, plasentanın yerinde bırakılıp beklenmesi yöntemi, tek adımlı konservatif cerrahi ve triple-p yöntemi(51).

Ekstirpatif yönetim plasentanın zorla doğurtulması yöntemidir. Bu yönetim çoğu zaman ciddi postpartum kanama ve histerektomi ilişkilidir. Plasentanın zorla doğurtulması PAS bozukluklarında çoğunlukla gönüllü bir girişim değildir. Antepartum veya peripartum tanı alamamış PAS bozukluklarında kullanılır(52).

Plasentanın yerinde bırakılıp bekleme yönetim, bebeğin doğumu sonrası plasentanın yerinde bırakılması ve zamanla uterusun, parametrial dokuların ve plasentanın kanlanması azalması, dolayısıyla villöz dokuların sekonder nekrozu ile sonuçlanması ardından da plasentanın invaze ettiği uterus ve komşu organlardan ayrılacağı teorisine dayanmaktadır. PAS bozukluklarında yeterince deneyimi olmayan hekimlerin PAS bozukluğu ile karşılaştıklarında bu yöntemi kullanması önerilir. Bu yönetim tarzında morbiditeyi azaltmak ve plasental rezorbsiyonu hızlandırmak için bazı ek prosedürler de uygulanabilir. Metotreksat kullanımı, embolizasyon, damar ligasyonu, internal iliak balon oklüzyonu veya histeroskopik rezeksiyon gibi ek yöntemler mevcuttur. Metotreksat tedavisi kontrol grubu içermeyen çok küçük vaka serileri ve vaka sunumlarında raporlanmış olmasından dolayı etkililiği ve güvenilirliği hakkında yeterli kanıt içermez ve kullanımı da önerilmez. Radyolojik olarak damar oklüzyonları histerektomide veya sekonder kanamaların oluşmasında önleyici veya azaltıcı etki

gösterebilir, plasental rezorpsiyonu da hızlandırabilir. Kanamayı azaltmak için bilateral uterin veya hipogastrik arterin cerrahi ligasyonu, iliak arter embolizasyonu veya balon oklüzyonu gibi şiddetli doğum sonu kanamanın tedavisinde de kullanılan cerrahi veya girişimsel radyoloji prosedürleri kullanılabilir. Fakat aynı metotreksat tedavisinde olduğu gibi bu yönetim şeklinde de yeterli büyüklük ve kalitede randomize kontrollü çalışmaların eksikliği güvenilirlik ve etkinliği şüpheli kılmaktadır. Plasentanın yerinde bırakılıp izleme yöntemi nedeniyle hastalarda sepsis, septik şok, koagülopati, uterin nekroz, komşu organ yaralanması, postpartum uterin rüptür, fistül, tromboflebit, pulmoner emboli ve maternal ölüm gibi sonuçlar görülmüştür. Bu yönetimin deneyimli, kan ürünlerine ulaşımın kolay olduğu yakın takibi mümkün kılan merkezlerde ve doğurganlığını korumak isteyen kişilere yapılması önerilmektedir(51).

Palacios-Jaraquemada tarafından tarif edilen tek adımlı konservatif cerrahi; plasentanın ve plasenta tarafından işgal edilen alanların rezeksiyonu ve rekonstriksiyonunu içerir(51). Bu teknik uterusun ön yüzünün %50'sinden azı plasenta ile invaze olduğu durumlarda kullanıldı. Tekniğin önemli ön koşullarından biri yeni oluşan damarların diseke edilip ligasyon ile kontrol alınması gerekliliğidir. Eksize edilen myometriyum daha sonra yatay dikişler ve emilebilir mesh ile onarılır. Yapılan operasyon sonrası hastaların %26 kadarına histerektomi gerekmiştir. Mesh kullanımı, ilerdeki gebeliklerin güvenliği hakkında yeterli bilgi olmaması bu yöntemin eksiklikleridir(53).

Triple-P prosedürü masif kanama ve histerektomiye önlemek için uygulanmaya başlanmış üç aşamalı bir yöntemdir. Bu yöntemde plasentanın üst sınırı operasyon önce transabdominal ultrasonografi ile belirlenir. Girişimsel radyologlar tarafından operasyon öncesi her iki iliak artere oklüzyon için balon kataterler yerleştirilir. Fetüs üst sınırın hemen üzerinden yapılan kesi ile doğurtulur. İliak arterlerdeki balonlar şişirilir. Daha sonra myometrial eksizyon ve uterus rekonstriksiyonu yapılır. Eğer perkreata durumu mevcut ise mesaneye invaze olan kısım eksize edilmez, o bölgeye hemostatik toz uygulanır. Bu yöntemde hiçbir şekilde plasentanın ayrılması için uğraşılmaz. Perkreata nedeniyle plasentanın o kısmının yerinde bırakıldığı hastalarda mutlaka transvajinal ultrasonografi ile takip yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda bu teknik ile postpartum kanama, histerektomi ve hastane yatış sürelerinde iyileşme olduğu görülmüştür fakat bulguların doğrulanması için daha büyük çalışmalara ve ileri dönük sonuçlara ihtiyaç vardır(54).

Plasenta akreata spektrum bozukluklarında oluşan ürolojik komplikasyonlara yönelik yapılan bir çalışmaya 292 hasta dahil edilmiş. Bu hastaların 58'inde ürolojik bir komplikasyon gelişmiş. Bu hastalar kendi içlerinde karşılaştırıldığında, perkreatası olan hastalarda inkreata ve akreataya nazaran daha fazla ürolojik morbidite geliştiği görülmüş. Histopatolojik olarak invazyon derinliği ile ürolojik morbidite oranlarında artma izlenmiş fakat operasyon öncesi yapılacak üreteral stent ve sistoskopinin faydasının net olmadığını daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir(55).

PACCRETA çalışmasında PAS bozukluğu olan hastalar, sezaryen-histerektomi ve konservatif tedavi grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Konservatif tedavi uygulanan 86 hastanın plasentası kısmi ya da bütün olarak bırakılmıştır. Çalışmaya 148 hasta dahil edilmiştir. Konservatif tedavi grubunda 86, sezaryen-histerektomi grubunda ise 62 hasta dahil edilmiştir. Gruplar, eritrosit transfüzyon ihtiyacı, primer ve gecikmiş histerektomi, endometrit, hastaneye yeniden yatış, tromboflebit, komşu organ yaralanması gibi sonuçlar yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, konservatif tedavi alan grubunun daha az eritrosit transfüzyon ihtiyacı, daha az kanama, daha düşük doğum sonu kanama nedeniyle maternal morbidite olduğu görüldü. Fakat sezaryen-histerektomi grubuna nazaran daha yüksek oranlarda yeniden yatış, endometrit ve emboli hadiseleri izlendi. Konservatif tedavi ve sezaryen-histerektomi açısından kararın hekimler tarafından hasta seçimine dikkat edilerek ve PAS bozukluğu olan hastalarla tartışarak verilmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir(56).

### **2.3. Hücre Adezyon Molekülleri**

#### **2.3.1. Tanım**

Hücre adezyon molekülleri, yeni doku yapısı ve fonksiyonunda, morfogenez, embriyogenez, organogenez, yara iyileşmesi ve immünolojik fonksiyonlar gibi çok çeşitli süreçlere katılırlar. Hücreler arası ve hücre ile ekstraselüler matriks arasındaki iletişimi sağlarlar. Temel olarak dört ana gruptan oluşurlar(57). Endotel yüzeyinde bulunanlar ve lökositler tarafından eksprese edilenler olarak kabaca sınıflandırılabilir. Endotel yüzeyinde bulunanlar; endotelyal lökosit adezyon molekülü (E-selektin), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), trombosit endotel adezyon molekülü (PECAM), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1). Lökositler tarafından eksprese edilenler;

integrinler (CD-11 gibi), lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1). Vertebralılarda altı adet hücre adezyon molekülü ailesi tanımlanmıştır. Her aileyi karakterize eden özel yapışma hızlandırıcı alanlar mevcuttur ve her hücre adezyon molekülünün yapısal profilindeki bu alanlara göre sınıflandırılması yapılmıştır. İntegrinler, kadherinler, immünglobulin süper ailesi, selektinler, hücre yüzey müsinleri ve hücre yüzey proteoglikanları(58).

### 2.3.2. İntegrinler

İntegrinler, hücre dışında bulunan yapışma molekülleri ve hücre içindeki aktinler arasında dinamik bağlantı sağlayan, alfa ve beta heterodimerik reseptör ailesidir. Çok hücreli tüm hayvanlar tarafından eksprese edilirler fakat türler arasında ciddi farklılıklar bulunur(59). İntegrinlerin ekspresyon paternleri blastokist gelişimi, implantasyonu ve plasenta gelişimi ile ilişkilidir. Rat uteruslarında integrin alt birimlerinin değişken ekspresyonları bu proteinlerin normal plasentasyon sürecine ve implantasyon sürecine dahil olduklarını göstermektedir. Preimplante ve implante olmuş fare embriyolarının trofoblast hücrelerinde alfa-1, alfa-2, alfa4-7, beta-1, beta-3 integrin alt birimleri tanımlanmıştır. Alfa-4, alfa-v ve beta-1 integrin alt ünitelerinin anormal ekspresyonlarının plasental gelişim bozuklukları ve implantasyon başarısızlıklarına sebep olabileceği görülmüştür (60). Farklı hücrelerde tirozin fosforilasyonu, fosfolipaz C-D aktivasyonu, intraselüler pH artışı, kalsiyum bağımlı proteaz aktivasyonu gibi integrin bağımlı olarak biyokimyasal reaksiyonlar gelişir. İntegrin ile ligand birleşimi hücrenin morfolojisi, fagositozu, migrasyonu ve sağ kalımında önemli değişikliklere sebep olur(61). Arginin-glisin-aspartik asit (RGD) aminoasit dizisi integrinler için genel bağlanma motifi olarak tanımlanmıştır. Farklı integrinler farklı protein ligandları için spesifik olabilirler. İntegrinler, hücre dışı matris ve hücre yüzey ligandlarını tanıyan transmembran bir hücre yapışma reseptör süper ailesidir. Alfa ve beta alt birimlerden oluşurlar ve homoloji olmaksızın tamamen farklıdırlar(62). İnsanlarda 18 alfa ve 8 beta alt birim olmak üzere 24 heterodimer tanımlanmıştır. Sınıflandırılırken alt birimleri veya ligand bağlama özellikleri kullanılır(63). İntegrinlerin ligandlara bağlanması iki değerli katyonlarla ilişkilidir ki bunlar kalsiyum ve mangandır. Bu iki değerlikli katyonlar ligandlara bağlanmanın afinitesini ve özgüllüğünü etkileyebilir(64). Önemli integrinlerden bazıları aşağıdaki tabloda listelenmiştir.

**Tablo 4.** İntegrin çeşitleri, bağlandıkları ligandlar ve vücutta dağılımları(64).

| İNTEGRİN                  | LİGAND                      | DAĞILIM                |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------|
| $\alpha_5\beta_1$         | Fibronektin                 | Tüm vücutta            |
| $\alpha_6\beta_1$         | Laminin                     | Tüm vücutta            |
| $\alpha_7\beta_1$         | Laminin                     | Kas                    |
| $\alpha_L\beta_2$ (LFA-1) | Ig_süperailesi reseptörleri | Beyaz kan hücreleri    |
| $\alpha_2\beta_3$         | Fibrinojen                  | Trombositler           |
| $\alpha_6\beta_4$         | Laminin                     | Epitelyal hemidesmozom |

Hücre Adezyon Molekülleri\*

**Tablo 5.** İntegrinlerin ligandları, görevlerini gösteren tablo(9).

| ADEZYON MOLEKÜLLERİ | CD    | AİLE     | LİGAND                          | DAĞILIM                                                                    | FONKSİYON                       |
|---------------------|-------|----------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| VLA-1               | CD49a | İNTEGRİN | KOLLOJEN LAMİNİN                | ENDOTEL HÜCRELER<br>MAKROFAJLAR<br>MONOSİTLER<br>AKTİVE OLMUŞ T/B HÜCRELER | HÜCRE-MATRİKS ADEZYONU          |
| VLA-2               | CD49b | İNTEGRİN | KOLLOJEN LAMİNİN                | ENDOTEL HÜCRELER<br>EPİTEL HÜCRELER<br>AKTİVE T HÜCRELER                   | HÜCRE-MATRİKS ADEZYONU          |
| VLA-3               | CD49c | İNTEGRİN | FİBRONEKTİN<br>KOLLOJEN LAMİNİN | EPİTEL HÜCRELER<br>ENDOTEL HÜCRELER                                        | HÜCRE-MATRİKS ADEZYONU          |
| VLA-4               | CD49d | İNTEGRİN | FİBRONEKTİN<br>VCAM-1<br>ICAM-2 | LÖKOSİTLER                                                                 | HÜCRE-VE HÜCRE-MATRİKS ADEZYONU |

**Tablo 5.** İntegrinlerin ligandları, görevlerini gösteren tablo(9). (Devamı)

| ADEZYON MOLEKÜLLERİ | CD | AİLE | LİGAND | DAĞILIM | FONKSİYON |
|---------------------|----|------|--------|---------|-----------|
|---------------------|----|------|--------|---------|-----------|

|                           |                |          |                                                                            |                                                                              |                                                  |
|---------------------------|----------------|----------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| VLA-5                     | CD49e          | İNTEGRİN | FİBRONEKTİN<br>İNVAZİYON                                                   | LENFOSİTLER<br>MONOSİTLER<br>MAKROFAJLAR<br>ENDOTEL VE<br>EPİTEL<br>HÜCRELER | HÜCRE-<br>MATRİKS<br>ADEZYONU                    |
| VLA-6                     | CD49f          | İNTEGRİN | LAMİNİN                                                                    | MAST<br>HÜCRELER<br>T LENFOSİTLER<br>ENDOTEL VE<br>EPİTEL<br>HÜCRELER        | HÜCRE-<br>MATRİKS<br>ADEZYONU                    |
| LFA-1                     | CD11a/C<br>D18 | İNTEGRİN | ICAM-1<br>ICAM-2<br>ICAM-3                                                 | LÖKOSİTLER                                                                   | LÖKOSİTLERİN<br>EPİTELYAL<br>HÜCREYE<br>ADEZYONU |
| MAC-1                     | CD11b/C<br>D18 | İNTEGRİN | C3bi<br>CD54<br>FAKTÖR X<br>FİBRİNOJEN                                     | MONOSİTLER<br>MAKROFAJLAR<br>LANGERHANS<br>HÜCRELER<br>GRANÜLOSİTLER         | LÖKOSİTLERİN<br>EPİTELYAL<br>HÜCREYE<br>ADEZYONU |
| gp150/95                  | CD11c/C<br>D18 | İNTEGRİN | C3bi                                                                       | MONOSİTLER<br>MAKROFAJLAR<br>LANGERHANS<br>HÜCRELER<br>GRANÜLOSİTLER         | LÖKOSİTLERİN<br>EPİTELYAL<br>HÜCREYE<br>ADEZYONU |
| Vibronectin ve<br>gp2b/3a | CD41/CD<br>61  | İNTEGRİN | FİBRİNOJEN<br>FİBRONEKTİN<br>VİTRONEKTİN<br>VON<br>WİLLEBRANA<br>ND FAKTÖR | ENDOTEL<br>HÜCRELER<br>PLATELET                                              | HÜCRE-<br>MATRİKS<br>ADEZYONU                    |

\*Kısaltmalar: CD: cluster of differentiation, VLA: very late activation antigen proteins, ICAM: intercellular adhesion molecules, VCAM: vascular cell adhesion molecules

İntegrinlerin fonksiyon gösterebilmesi için iki alt birime de ihtiyacı vardır. Bağlanma özgülüğünü sağlayan alt birimin beta alt birimi olduğu düşünülmektedir(65).

İntegrinler hücre hücre dışı matriks iletişimini hücre dışı matriks proteinlerine bağlanarak gerçekleştirirler. Hücre dışında entaktin, çeşitli kollajenler, laminin, fibrin, fibrinojen, tenasin, von willebrand faktör, trombospondin gibi ligandlar ile iletişimi sağlarlar. Bir kısım integrinler hücre hücre yapışmasına karşı reseptörler ile aracılık ederler. LFA-1(CD-11a/CD-18 veya  $\alpha_L\beta_2$ ) için ICAM-1 ICAM-2 ve  $\alpha_4\beta_1$  için VCAM-1 karşı reseptörlerdir. ICAM-1, ICAM-2 ve VCAM-1 çoğu yapışma proteini olan Ig süperailesinin üyeleridir(66). Dolaşımda lökositlerin damar endoteline yapışıp sonrasında da inflamasyon alanına göç etmelerinde rol oynarlar. Bazı büyüme faktörleri için reseptör görevi görürler; VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor ve EGF; Epidermal Growth Factor gibi. Beta alt birimlerine göre beta-1, beta-2, beta-3 integrinler olarak ayrılırlar. Lenfosit yüzeyinde aktivasyon ardından yaklaşık 2-4 hafta ortaya çıkan en geniş grup beta-1 grubudur ve geç ortaya çıkmaları nedeniyle Very Late Antigen Proteins (VLA) olarak da adlandırılırlar. Renal hücreler, periferik sinirler ve lenfositlerde bulunurlar. En sık görülen integrin grubu da beta-1 integrinlerdir. Hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanmasıyla ilişkili olup vasküler hücre adezyonu (VCAM-1) bu integrinlerin ligandıdır. Beta-1 ve beta-3 grupları; fibronektin, laminin ve kollajeni kapsayan ekstraselüler komponentlerle gerçekleşen adezyondan sorumludurlar ayrıca yara iyileşmesinde görev alırlar. Beta-1 grubu, HIV tip 1 gibi bazı virüslerin ve bakterilerin memeli vücuduna girmelerini de kolaylaştırır(65).

Beta-2 integrinler özellikle lökositlerde bulunduklarından lökosit integrinleri olarak da bilinirler ve 4 üyeleri mevcuttur. Lökositlerin inflamasyon alanına göçünde ve NK ile sitotoksit T lenfositlerin hedef hücreleri öldürmesinde immünglobulin süpergen ailesinden ICAM molekülü ile birleşen LFA-1 önem taşımaktadır. Beta-2 integrinlerin ortak zinciri CD18'dir ve bu gendeki mutasyonlarda molekülün eksikliği ortaya çıkar sonucunda da hayati tehlike yaratan lökosit adezyon defekti hastalığı oluşur(61).

Beta-3 integrinler aynı zamanda sitoadezinler olarak da adlandırılırlar. Vitronektin reseptörü içerenler mezenşimal hücrelerde yer alırken glikoprotein 2b/3a kompleksi içerenler megakaryositler ve trombositlerde bulunur. Bu moleküldeki genetik eksiklik sonucunda Glanzman trombastenisi ortaya çıkar(65).

### 2.3.3. İmmünglobulin Süpergen Ailesi

Omurgalı immün sisteminde bağlanma, adezyon ve tanıma fonksiyonlarına aracılık eden çözünebilir molekül ve hücre yüzey moleküllerinin aminoasit dizilerinin bir miktarı ve üçüncül yapıları immünglobulin ağır ve hafif zincirlerle benzerlik gösterirler. İmmün sistem dışında bulunup aynı özellikleri taşıyan molekül topluluğu immünglobulin süpergen ailesi üyeleridirler. Ortak prekürsör genden farklı değişimler sonucu meydana geldikleri düşünülmektedir(67). Bu aile lökosit fonksiyon antijeni-2 (LFA-2 veya CD2), lökosit fonksiyon antijeni-3 (LFA-3 veya CD58), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekülleri (ICAMs), platelet-endoteliyal hücre adezyon molekülü-1 (PE-CAM-1), mukosal adresin cell adhesion molecule-1 (Mad-CAM-1) üyelerinden oluşur(9). CAM, PECAM, ICAM, VCAM immünglobulin süpergen ailesi üyeleri lökositler ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimlere aracılık ederek immün yanıt ve inflamasyonda önemli rol alırlar(68).

**Tablo 6.** İmmünoglobulin Süpergen Ailesinin Alt Grupları, Bağlandığı Reseptör Ve Bulunduğu Hücre/Doku(69)

| ADEZYON MOLEKÜLÜ | RESEPTÖRÜ                         | BULUNDUĞU HÜCRE/DOKU                                                                         |
|------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ICAM-1/CD54      | LFA-1, Mac-1 reseptörü            | Aktive lenfosit, monosit, histiosit, fibroblast, endotel, epitel ve malign melanom hücreleri |
| ICAM-2, ICAM-3   | LFA-1 reseptörü                   | Endotel, lenfosit ve monosit                                                                 |
| LFA-2/CD2        | CD58 reseptörü                    | Lenfositte                                                                                   |
| LFA-3/CD58       | CD2 reseptörü                     | Makrofaj, endotel, T ve B lenfosit                                                           |
| VCAM-1           | VLA4 reseptörü                    | Endotel                                                                                      |
| N-CAM/CD56       | N-CAM ve heparan sülfat reseptörü | Nöral hücrelerde                                                                             |
| PECAM/CD31       | Reseptörü bilinmiyor              | Trombosit ve endotel                                                                         |
| CD3/Tcr          | MHC-I ve MHC-II reseptörü         | T-lenfosit                                                                                   |
| CD4              | MHC-II ve Gp 120 reseptörü        | T-lenfosit farklılaşmasında (timüs)                                                          |
| CD8              | MHC-I reseptörü                   | T-lenfosit                                                                                   |
| MHC class I      | CD-8 reseptörü                    | NK hücresi ve viral protein                                                                  |
| MHC class II     | CD-4 reseptörü                    | T-lenfosit                                                                                   |
| Tp44/CD28        | B7 reseptörü                      | T-hücresi ve plazma hücresin                                                                 |
| CR2 (CD21)       | C3d ve EBV reseptörü              | B lenfosit                                                                                   |
| CR1 (CD35)       | C3b ve C4B) reseptörü             | Eritrosit, nötrofil, monosit, lenfosit ve makrofaj                                           |
| DCC              | Kolorektal kanser reseptörü       | Kolorektal karsinom hücrelerinde                                                             |
| CEA              | Kollajen reseptörü                | Kolon karsinom hücrelerinde                                                                  |

ICAM-1(Inter cellular adhesion molecule)(CD 54), vasküler endotel, yüksek endotel venüller, lenfositler, epitelyal hücreler, makrofajlar ve dendritik hücrelerde bulunan bir immünglobulin süpergen ailesi üyesidir(70). ICAM-1, 5 hücre dışı immünglobulin, bir transmembran ve kısa bir sitoplazmik alandan oluşur. Moleküler ağırlığı glikolizasyon derecesine göre 60 ile 114 kilodalton arasında değişir. ICAM-1, hücre yüzey glikoproteinidir ve dolaşımdan imflamasyon bölgesine lökosit alımını düzenleyen en iyi bilinen yapışma reseptörüdür. İnflamatuvar uyarıya cevap olarak immün hücrelerde ve epitelde ICAM-1 ekspresyonu güçlü olarak indüklenir. Yeni yapılan fonksiyonel çalışmalarda, doğal ve adaptif immün cevapta, tümorogenezi ve epitelyal hasar çözülme tepkimelerinde yeni rolleri tanımlanmıştır(71). ICAM-1 hem çözünür hem de ligand bağlantılı ligandlara sahiptir. Lökositler tarafından eksprese edilen, beta-2 alt ailesine ait LFA-1 ve Mac-1 olan integrinlere bağlanır. Lökositler ve plateletler tarafından eksprese edilen CD43 (sialoporin) de ICAM-1'e ait bir membran reseptörüdür. Fakat bu membran reseptörünün ICAM-1 aracılığı yapışmaya ne ölçüde katkıda bulunduğu yeterince aydınlatılamamıştır. ICAM-1 hücre-hücre adezyonu yanında çözünebilir fibrinojen ve hücre matriks faktörü hyaluronan için ve koksaki a13 tipi virüs ve rinovirüs için de reseptör görevi görür. İmmunohistokimyasal çalışmalar ICAM-1'in endotel, epitel hücreleri, timus, makrofaj, fibroblast benzeri hücreler, dendritik hücreler, lenf nodları, deri, böbrek ve karaciğerde, intestinal sistemde eksprese edildiğini göstermiştir(72). Bu hücrelerde ICAM-1 düşük seviyelerde eksprese edilirler. İnterlökin-1, tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interferon gama gibi inflamatuvar sitokinler ve lipopolisakkaritler ICAM-1 ekspresyonunu arttırırlar(73). Çalışmada ICAM-1 farelerde etkisiz hale getirilmiş, buna rağmen farelerin normal olarak yaşayıp, geliştiği gözlenmiş. Farelerde nötrofil sayısı azalmış fakat lökositlerin sayısı ve inflamasyon alanına göçü azalmış ve düşük inflamatuvar yanıt olduğu gözlenmiş. Bununla beraber bu farelerde lökosit ve endotel etkileşimi de azalmış ve sonucunda lipopolisakkarit bağımlı septik şok tablosundan korundukları izlenmiş. Böylece ICAM-1'in immünolojik işlevlerinin yanında septik şok patofizyolojisinde de önemli rol oynadığı bulunmuştur(72). T hücrelerinden kaynaklı savunma mekanizmasının çalışması ve inflamatuvar yanıtın oluşması ICAM-1 ve onun karşı reseptörü LFA-1 arasındaki etkileşim ile sağlanır. Plazma hücreleri, B lenfositler, yardımcı ve bellek T hücreleri immün sistem savunması için ICAM-1 eksprese ederler(72).

Anjiogenez patolojik süreçler sonrası ortaya çıkan yeni kan damarları oluşumudur. Yara iyileşmesi, diyabetik nöropati, solid tümörler, kronik inflamasyon gibi durumlarda anjiogenez ile inflamasyon bölgesine besin, oksijen taşınması sağlanarak inflamasyonun regülasyonu sağlanır. İnflamatuar bölgelerde polimorfonükleer lökositler aktive olur ve endotel hücrelere yapışırlar ve bu yapışmaya ICAM-1 ve E-selektin gibi yapışma molekülleri aracılık eder. Daha önceleri yapılan çalışmalarda bu adezyon moleküllerinin sadece vasküler endotel hücreleri ve lökositler arasındaki adezyonda görev aldığı düşünülmüş fakat son çalışmalar bu moleküllerin aynı zamanda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırdığı ve nükleer transkripsiyon faktörü aktivasyonu da dahil olmak üzere fizyolojik değişikliklere sebep oldukları gösterilmiştir. Çalışmada anti-ICAM-1 ile polimorfonükleer lökositlerin endotele yapışmayı engelleyip anjiogenezi önlediği görülmüş(74). ICAM-1'in çözünebilir formu olan soluble ICAM-1(sICAM-1) serebrospinal sıvıda ve plazmada prezente edilir. Keratinositler, mononükleer hücreler, hepatositler, endotel hücreleri ve melanom hücrelerin sICAM-1 ihtiva ederler. Birçok çalışmada malign durumlarda ve inflamatuvar yanıtın olduğu durumlarda dolaşımdaki sICAM-1 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Böbrek yetmezliği, non-hodgkin lenfoma, melanom, mesane ve böbrek tümörleri, over ve meme kanserlerinde, akut enfektif mononükleoz, alkolik siroz, ekstrinsik alerjik alveolit, diyabet ve multiple sklerozis gibi durumlarda serebrospinal sıvıda sICAM-1 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür(72).

Lökosit fonksiyonu ilişkili adhezyon molekülü 1 (LFA-1), hücre yüzeyi ligandlarıyla etkileşime giren ve diğer hücrelere yapışmalarına aracılık ederek lökositlerin davranışını modüle eden ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir integrindir(75). ICAM-1, -2, -3 ile etkileşime girer ve inflamasyon cevabındaki yolakta önemli birkaç adıma aracılık eder. Lökositlerin ekstrasvazasyonu, antijen sunumu ve T hücre fonksiyonlarının büyük kısmında LFA-1 aracılık eder. LFA-1 monoklonal antikorlar ile T ve B hücre agregasyonuna, karışık lenfost-it tepkilerine, antijen ve mitojenlerin proliferasyonuna, lökositlerin endotele yapışmasına ve T hücre aracılı hedef hücre öldürülmesinde görev alırlar. LFA-1 hücre yüzeyinde hareketsiz veya inaktif durumda bulunurlar. Aktiflenmeleri iki yolla olur; T hücre reseptörlerinin kümelenmesi sonucu oluşan avidite değişikliği ve LFA-1 ligandındaki affinite değişiklikleri(76). LFA-

1, hücresel ligandları olan ICAM-1-3 üzerinden kan damarlarının endotel hücreleri ile lenfosit yapışmasını, lenfosit göçünü ve hücre-hücre stabilizasyonunu sağlar(77).

Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), CD106 olarak da bilinir, bazı vasküler stromal hücrelerde ve endotel hücrelerde eksprese edilir. VCAM-1 erken embriyonik gelişimde kritik bir rol oynar. VCAM-1 eksikliği olan farelerde ciddi plasental bozukluklar ve erken ölüm olduğu görülmüştür. Çözünebilir VCAM-1 (sVCAM-1), farelerde kornea anjiyogenezinde ve inflamasyona bağlı anjiyogenezde de rol oynar. Yapılan son çalışmalarda VCAM-1'deki aşırı ekspresyonun mide karsinomu, meme ve böbrek kanserini gibi tümör anjiyogenezlerinde de rolü olduğu görülmüştür(78).

#### 2.3.4. Selektinler

Selektinler sialillenmiş ve fukosillenmiş, glikoprotein ligandlara bağlanan, lökosit, endotel hücreler, lökositler ve trombositlerde bulunan karbonhidrat bağlayan moleküllerdir(79). Selektinlerin lektin kısmı hücre dışında, yanında epidermal büyüme faktörüne (EGF) benzer kısım ve onun yanında da 60 aminoasitlik tekrarlayan diziler bulunur. Bu tekrarlayan diziler kompleman regülatuar proteinlerinde bulunur. Membranı geçen ve sitoplazmik kısımları bulunur. Molekülün gene yapısını koruyan yapı EGF benzeri kısımdır. Lektin kısmı ise ligand ile bağlanan kısımdır(67). Adezyon zincirinde lökositler postkapiller venüller boyunca yuvarlanır sonrasında durdurulur ve endotel hücreler arasından perivasküler alana girerler. Selektinler bu süreçteki yuvarlanma adımına aracılık ederler. Çok adımlı adezyon paradigmasında selektinlere bağlı yuvarlanma, lökositlerin lökosit integrinlerini aktive eden kemokinlerle karşılaşmasını sağlar. Dolayısıyla selektinler patolojik veya fizyolojik olan inflamasyonda ve hemostazda çok hücreli yapışma ve sinyal olaylarını başlatırlar(80).

**Tablo 7. Selektin ailesini gösterir tablo(10)**

| <b>Selektinler</b>                                                                                                                                                                                                                                              |                           |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| <b>Üyeler</b>                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Ligand</b>             | <b>Bulunduğu Hücre</b> |
| P-Selektin                                                                                                                                                                                                                                                      | sLE, PSGL-1               | Endotel, Trombosit     |
| L-Selektin                                                                                                                                                                                                                                                      | Gly-CAM-1, CD34, MadCAM-1 | Lökosit                |
| E-Selektin                                                                                                                                                                                                                                                      | sLE, CLA, ESL-1           | Endotel                |
| GlyCAM-1: Glikozile hücre adezyon molekülü-1; MAdCAM-1: Mukozal adresin hücre adezyon molekülü-1; sLE: Sialil Lewis (syalize-fukosilize laktoz aminlerden); CLA: Kutanöz lenfosit antijen, PSGL-1: P-Selektin glikoprotein ligand-1; ESL-1: E-Selektin ligand-1 |                           |                        |

P-selektin trombin ile aktive olan trombositler ve endotel hücrelerin üzerindeki lökositler için yapışma reseptörüdür(81). P-selektin trombositlerin alfa granüllerinde, endotel hücrelerinin Weibel-Palade gövdelerinde ve plazmada çözünür halde bulunurlar. 140 kilodalton boyutu ile selektinlerin en büyüğüdür(82). P-selektin ligandları endotel ve trombositlerin yüzeyinde bulunur. PSGL-1, glikoprotein GPIb sülfatidleri ve CD34 p-selektin ligandlarından bazılarıdır. PSGL-1 nötrofil, trombosit ve monosit yüzeylerinde bulunur. Transmembran proteindir ve trombositlerde lökositlere oranla daha az bulunur. GPIb ise trombositlerde baskındır ve trombositlerin hasarlı endotele yapışması ve trombositlerin yuvarlanmasına aracılık eder. P-selektin tromboz, hemostaz ve enflamasyon durumlarında hücre yapışma süreçlerini aktive eder(83).

L-selektin ilk olarak 1983 yılında farelerde tanımlanmış, lenf nodlarının yüksek endotelial venüllerinde gösterilmiştir. L-selektin, hafıza T hücreleri ve doğal öldürücüler (NK) dışında hematopoietik hücrelerde bulunurlar(84). L-selektinin üç tane tanımlanmış glikoprotein ligandı bulunmuştur. Bunlar, glikosilasyona bağımlı hücre yapışma molekülü (GlyCAM-1), CD34 ve mukozal vasküler hücre yapışma molekülüdür (MAdCAM-1)(85). Başlarda l-selektinin sadece lenfoid dokuya yönelen lenfositlerle ilişkili olduğu düşünülmüş fakat daha sonraki çalışmalarda l-selektinin enflamasyon ve enfeksiyon bölgelerine lökosit ve immünoisit yönlendirilmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür(84). Paradoksal olarak sepsis durumlarında çözünebilir l-selektinde düşüş görülür. Bu düşüş, sepsis sırasında vasküler lümen ligandlarının up-regülasyonuna bağlı olarak absorpsiyonlarının artması ve çözünebilir l-selektinin ölçülen kısmının az olmasına sebep olabilir. L-selektinler ateroskleroz patogenizinde de etkilidiler. Erken dönemde aterosklerotik alana l-selektin aracılı lökosit alımının koruyucu fakat ilerleyen hastalıktan bu durumun patojenik olabileceği gösterilmiştir(86). Sitotrofoblastlarda selektin ailesinin araştırılması açısından yapılan çalışmada, 5., 20. ve termde alınan plasental örneklerden yapılan immünoanaliz çalışmasında sitotrofoblastlarda güçlü şekilde l-selektini ifade eden boyanma izlenmiştir(87).

E-selektin, tetrasakkarit Sialil Lewis(x) içeren glikoproteinlere bağlanıp erken inflamatuvar yanıtta esansiyel lökosit yuvarlanmasını destekleyen vasküler endotelin hücre yapışma molekülüdür(88). İmmün inflamatuvar yanıtın ilk birkaç saatinde eksprese olan en önemli hücre adezyon moleküllerinden biridir. İnterlökin-1, tümör nekrozis faktör alfa, interferon gama ile aktive edilerek endotelial hücrelere yapışmayı sağlarlar(9).

Selektinler ve selektin ligand eksikliği olan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, selektinlerin inflamasyon, hemostaz, yara onarımı, bağışıklık gibi süreçlerde önemli fonksiyonlara sahip oldukları gösterilmiştir. Hipertansiyon, diyabet, kanser ve hiperlipidemi gibi durumlarda da yüksek seviyelere çıktığından kardiyovasküler hastalıklarda da rol oynadığı düşünülmektedir. Sağlıklı deneklerle, Kawasaki, Gullian-Barre sendromu, Graves, alerjik ve atopik dermatit, bronşiyal astım ve akut iskemik inmeye sahip hastalar karşılaştırıldığında e-selektin ve çözünür e-selektin seviyelerinin bu hastalığı olan kişilerde daha yüksek olduğu görülmüştür(89). E-selektinler, lökositlerin damar duvarında yavaş yuvarlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda lökositlerin daha sağlam olarak mikrovasküler endotele yapışmasını sağlarlar. Enflamasyonun yanında hematopoez ve anjiyogenez gibi fizyolojik süreçlerde de yer alırlar. Yapılan çalışmada fetal-maternal vasküler arayüzde bulunan sekonder trofoblast dev hücrelerinde, merkezdeki arteri kaplayan trofoblastta ve murin plasentasının içine uzanan hücre alt popülasyonlarında e-selektinler gösterilmiştir(14).

### **2.3.5. Kaderinler**

Kaderinler, 120.000-140.000 arasında değişen molekül ağırlıkları olan, fonksiyonları için kalsiyuma bağımlı transmembran proteinlerdir(90). Üzerinde bulundukları dokulara göre isimlendirilmişlerdir. E-kaderin(epitel hücrelerinde eksprese edilirler), P-kaderin(plasentada bulunurlar), V-kaderin(endotel hücrelerinde eksprese olurlar),N-kaderin(nöral ve kas dokularında) ve H-kaderin(kalp kasında) şeklinde isimlendirilirler(90). Kaderinler, mikrotübüller, aktin mikrofilamentleri ve ara filamentlerden oluşan hücre iskeleti ile ilişkilidir. Yapısal proteinlerden oluşan bu dinamik ağların, özellikle de hücre mimarisinin korunmasında, hücrelerin hareketinde, hücrelerin birbirine ve ekstraselüler matrikse bağlanmasında rol oynarlar. Klasik olarak kaderinler üç yapısal bölümden meydana gelirler. Yapışmaya aracılık eden 110 aminoasitlik bir hücre dışı alan, transmembran alan ve kaderinleri aktin hücre iskeletine bağlayan kateninlerle iletişime giren sitoplazmik alan. Kaderinler kalsiyum bağımlıdır. Hücre-hücre yapışması, tanıma, apoptozun inhibisyonu, bölünme kontrolü, morfogenez, embriyo implantasyonu gibi biyolojik süreçlerde rol oynarlar. Birinci ve ikinci trimesterde erken koryonik villus sitotrofoblastlarında E-kaderin ekspresyonu rapor edilmiş. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, E-kaderinin sitotrofoblastların

istilacı potansiyelini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada da insan plasentasında E-kaderinin villöz trofoblast zarında oluştuğu ve üçüncü trimesterde e-kaderinde azalma olduğu gösterilmiştir(91).

### 2.3.6. LRG-1

Lösin bakımından zengin alfa-2-glikoprotein-1 (LRG-1), ilk kez 1977’de insan serumundan izole edilmiştir. Lösin bakımından zengin tekrar (LRR) ailesinin de kurucu üyesidir. LRG-1’in son zamanlarda yapılan çalışmalarda patojenik anjiyogeneze yeni bir düzenleyici ve yeni bir onkogen ilişkili protein olduğu gösterilmiştir(92). Nötrofiller, intestinal epitel, hepatositler, makrofajlar tarafından üretilir. İmmün yanıt, hücre göçü ve proliferasyonu ve apoptozunda ve anjiogeneze rol alır(93, 94). LRG-1 endotelial büyüme faktörü düzenleyici beta(TGF- $\beta$ ) sinyalini modüle ederek anjiyogenezi destekler(95). LRG-1, 34 ile 36 kilodalton arasında değişen bir moleküler ağırlığa sahip, normal plazma konsantrasyonu ise yaklaşık 21 ile 50 $\mu$ g/ml’dir. Granülosit farklılaşmasında rol almasının yanında hücre sağ kalımı üzerine etkisini sitokrom c üzerinden gösterir(96).

Anjiyogeneze, sadece fizyolojik değil patolojik olan kanser durumları veya ateroskleroz gibi durumlarda da görülür. Fare modellerinde yapılan bir çalışmada, vasküler patoloji gösteren, retinal hastalığa sahip farelerde retinalar izole edilmiş ve mikrodamarlanmalar araştırılmış. Patojenik olan retinal damarlarda LRG-1’in aşırı ekspresyonu gösterilmiştir(97). Maligniteye sahip bazı hastaların kan ve idrar incelemelerinde artmış LRG-1’e rastlanmıştır. LRG-1’in ekspresyonunun anjiyogenezi destekleyerek tümör hücrelerinde büyümeye sebep olduğu düşünülmektedir(98).

### 3- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Mart 2020 ile Eylül 2021 tarihleri arasında doğum yapmış hastaları kapsayan prospektif, vaka kontrollü bir çalışmadır. Çalışmanın etik kurul onayı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurul'undan 03.09.2020 tarih ve 2020/107 protokol karar numarası ile alındı. Çalışma süresince hastanemizde toplam 2628 doğum gerçekleşti. Doğumların hiçbirisi müdahaleli doğum olmamak üzere 385 vajinal ve 2243 tanesi sezaryen ile gerçekleşti. Bu doğumların 56'sı plasenta yapışma ve/veya yerleşme anomalisi tanısı aldı. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 18-50 yaş arasında doğum (vajinal doğum veya sezaryen doğum) yapmış, çalışmaya katılmayı kabul eden 153 olgu dahil edildi. Yapılan tetkiklerden sonra tanısı konulan (Voluson P6) ve operasyon öncesi doğrulanan 56 hasta plasenta yapışma ve/veya yerleşim anomalisi (10 plasenta previa perkreat ve 5 plasenta previa inkreat) olarak hasta grubunu oluştururken, plasenta yapışma anomalisi (plasenta invazyon anomalisi ve/veya previa patolojisi) bulunmayan, geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olan 55 olgu sezaryen kontrol grubunu ve uterin cerrahi öyküsü bulunmayan 42 olgu vajinal doğum kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya, hastanede doğum yapan ve tekil gebeliği olan hastalar dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri olarak başka hastanede doğum yapanlar, kronik hastalığı olanlar, preeklampsi olan ve çoğul gebelikler olarak belirlendi. Çalışmaya dahil olan 153 hastanın demografik özellikleri (yaş, gravide, parite, abort, yaşayan), plasenta tanısı, kronik hastalık, geçirilmiş operasyon öyküsü, I-CAM, V-CAM ve E-Selektin, P-Selektin, LRG-1 düzeyleri, maternal komplikasyon (histerektomi olan ve olmayan) ve kan-kan ürünleri transfüzyonu değerleri kaydedildi. Yenidoğan (YD) açısından gebelik haftası, ağırlığı, 1. dakika ve 5. dakika apgar skorları kayıt altına alındı.

Çalışmaya katılan bireylerden venöz kan örnekleri sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alındı. Pıhtılaşma için 30 dakika beklendi ve sonrasında 4000 devirde 10 dakika

süreyle santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum örnekleri ependorf tüplerine konularak çalışma gününe kadar -80 °C’de saklandı.

ELISA yöntemiyle ölçülen parametreler Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD ELISA Laboratuvarı’nda Thermo Fisher Scientific Multiscan Go (Finland) cihazında çalışıldı.

### **3.1. P-Selektin**

Serum P-selektin ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience P-Selektin ELİSA Kit, Cat. No: E-EL-H0917) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logistik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Analiz aralığı 0.16-10 ng/mL ve hassasiyet 0.1 ng/mL’dir. Presizyon, intra-assay CV<%10, inter-assay CV<%10’ dur. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi.

### **3.2. E-Selektin**

Serum E-selektin ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience E-Selektin ELİSA Kit, Cat. No: E-EL-H0876) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logistik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Analiz aralığı 78.13-5000 pg/mL ve hassasiyet 46.88 pg/mL’dir. Presizyon, intra-assay CV<%10, inter-assay CV<%10’ dur. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi.

### **3.3. VCAM-1**

Serum VCAM-1/CD106 ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience VCAM-1/CD106 ELİSA Kit, Cat. No: E-EL-H5587) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logistik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Analiz aralığı 1.56-100 ng/mL ve hassasiyet 0.94 ng/mL’dir. Presizyon, intra-assay CV<%10, inter-assay CV<10’ dur. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi.

### 3.4. ICAM-1

Serum ICAM-1 ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience ICAM-1 ELİSA Kit, Cat. No: E-EL-H6114) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logistik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Analiz aralığı 0.31-20 ng/mL ve hassasiyet 0.19 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<%10, inter-assay CV<%10' dur. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi.

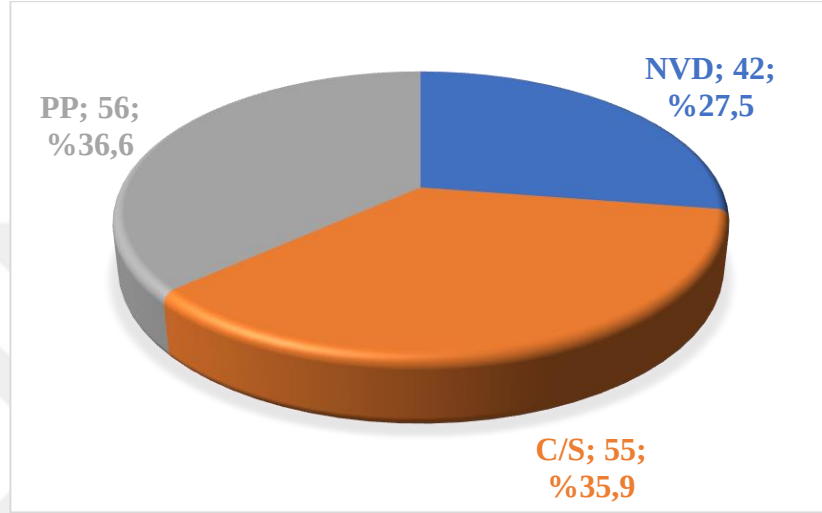
### 3.5. LRG-1

Serum LRG-1 ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience LRG-1 ELİSA Kit, Cat. No: E-EL-H6067) ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logistik kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Analiz aralığı 0.63-40 ng/mL ve hassasiyet 0.38 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<%10, inter-assay CV<%10' dur. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi.

Araştırma için elde edilen hastaların verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 istatistik paket programına girildi ve verilerin analizleri bu programda yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama değer, ortanca değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Bağımsız nitel verilerin analizinde Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Bağımsız nicel verilerin analizinde One Way Anova testi kullanıldı. Post-hoc analizinde ise Tamhane testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'ten daha küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4- BULGULAR

Çalışmamıza Mustafa Kemal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum kliniğinde takip edilen 153 hasta dâhil edildi. Hastalar 3 gruba ayrılmış olup dağılımı **Şekil 5**'te görülmektedir.



**Şekil 5.** Hastaların gruplara göre dağılımı

Araştırmamızdaki hastaların yaş ortalaması  $31,3 \pm 5,6$  idi (**Tablo 8**). Hastaların gravide ortalaması ise  $4,6 \pm 2,0$ 'dır. Araştırmamızdaki hastaların %64,7 (99)'sinde abortus öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların %26,8 (41)'i 38 haftalık, %22,2 (34)'si 36 haftalık gebedir.

**Tablo 8.** Hastaların Demografik Verileri

|         | Ort $\pm$ SS   | Min-Max |
|---------|----------------|---------|
| Yaş     | 31,3 $\pm$ 5,6 | 20-45   |
| Gravide | 4,6 $\pm$ 2,0  | 2-15    |
| Parite  | 3,0 $\pm$ 1,9  | 0-13    |
| Abortus | 0,6 $\pm$ 1,0  | 0-5     |
| Yaşayan | 3,0 $\pm$ 1,7  | 0-13    |

Çalışmamızdaki gruplar **Tablo 9’da** demografik veriler açısından karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmanın sonucunda demografik özellikler bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

**Tablo 9.** Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

|         |     | Ortalama | SS  | p*    |
|---------|-----|----------|-----|-------|
| Yaş     | NVD | 30,4     | 5,5 | 0,420 |
|         | C/S | 31,6     | 5,6 |       |
|         | PP  | 31,8     | 5,6 |       |
| Gravide | NVD | 4,1      | 2,4 | 0,086 |
|         | C/S | 5,0      | 1,8 |       |
|         | PP  | 4,7      | 1,6 |       |
| Parite  | NVD | 2,6      | 2,0 | 0,052 |
|         | C/S | 3,4      | 1,6 |       |
|         | PP  | 2,9      | 1,3 |       |
| Abortus | NVD | 0,5      | 1,1 | 0,623 |
|         | C/S | 0,7      | 1,1 |       |
|         | PP  | 0,6      | 1,0 |       |
| Yaşayan | NVD | 2,6      | 2,0 | 0,065 |
|         | C/S | 3,4      | 1,6 |       |
|         | PP  | 2,9      | 1,3 |       |

\*Tamhane analizi kullanılmıştır.

Araştırmamızdaki yenidoğanların apgar skorları ve ağırlıkları **Tablo 10’da** incelenmektedir. Yenidoğanların ağırlık ortalamaları  $3043,8 \pm 465,0$  gr iken en düşük ağırlık 1945 gram, en yüksek ağırlık 4660 gramdır.

**Tablo 10.** Yenidoğanların Apgar skorları ve ağırlıkları

|                    | Ort±SS                | Min-Max      |
|--------------------|-----------------------|--------------|
| <b>1. Dk Apgar</b> | $7,7 \pm 1,2$         | 0-9          |
| <b>5. Dk Apgar</b> | $8,9 \pm 1,1$         | 0-10         |
| <b>Ağırlığı</b>    | $3043,8 \pm 465,0$ gr | 1945-4660 gr |

Araştırmamızdaki gebelerin %66,0’ında sezaryen geçmişi bulunmaktadır. Sezaryen geçmişi olanlarda ortalama sezaryen sayısı  $2,7 \pm 1,0$  olup en fazla 5’tir. Transfüzyon ihtiyacı olan 28 hastanın 12(%42,8)’sine 2 ünite kan verildi. Çalışmamızdaki gebelerde kronik bir hastalık bulunmamaktadır.

**Tablo 11.**Gebeler sezaryen geçmişleri ve maternal komplikasyonları

|                     | Sayı | Yüzde |
|---------------------|------|-------|
| <b>Sezeryan</b>     | 101  | 66,0  |
| <b>Histerektomi</b> | 19   | 12,4  |
| <b>Transfüzyon</b>  | 28   | 18,3  |

**Tablo 12.**Maternal Komplikasyonların Gruplara Göre Karşılaştırılması

|            | Histerektomi |           |        | Transfüzyon ihtiyacı |           |        |
|------------|--------------|-----------|--------|----------------------|-----------|--------|
|            | Var          | Yok       | p      | Var                  | Yok       | p      |
| <b>NVD</b> | 0(0,0)       | 42(100,0) | <0,001 | 0(0,0)               | 42(100,0) | <0,001 |
| <b>C/S</b> | (0,0)        | 55(100,0) |        | 0(0,0)               | 55(100,0) |        |
| <b>PP</b>  | 19(33,9)     | 37(66,1)  |        | 28(50,0)             | 28(50,0)  |        |

Maternal komplikasyonlar açısından gruplar **Tablo 12’de** karşılaştırılmış ve NVD ile C/S gruplarında transfüzyon ihtiyacı ve histerektomi görülmemiştir. Çalışmamızdaki PP grubunun ise %33,9’una histerektomi yapılmış ve %66,1’ine transfüzyon verilmiştir.

Araştırmamızdaki gebelerin kan değerlerin gruplara göre karşılaştırılması **Tablo 13’te** incelenmektedir. Gruplar arasında E-Selectin, P-Selectin, ICAM-1 ve LRG-1 değerlerinde anlamlı farklılıklar olduğu tespit edildi (**p<0,05**). VCAM-1 değerinde PP grubunda yer alanlarda daha yüksek ortalama değer olmasına rağmen anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi.

**Tablo 13.** Gebelerin kan değerlerin gruplara göre karşılaştırılması

|            |       | Ortalama | SS     | p*           |
|------------|-------|----------|--------|--------------|
| E-Selectin | NVD   | 2808,4   | 1478,6 | <b>0,024</b> |
|            | C/S   | 2967,2   | 1571,2 |              |
|            | PP    | 3636,5   | 1744,4 |              |
|            | Total | 3168,6   | 1642,8 |              |
| P-Selectin | NVD   | 8,4      | 2,5    | <b>0,001</b> |
|            | C/S   | 9,4      | 2,4    |              |
|            | PP    | 7,4      | 1,5    |              |
|            | Total | 8,4      | 2,3    |              |
| VCAM-1     | NVD   | 129,7    | 53,0   | 0,900        |
|            | C/S   | 132,3    | 80,1   |              |
|            | PP    | 135,8    | 57,4   |              |
|            | Total | 132,9    | 65,1   |              |
| ICAM-1     | NVD   | 12,7     | 8,9    | <b>0,008</b> |
|            | C/S   | 17,2     | 8,7    |              |
|            | PP    | 17,6     | 7,3    |              |
|            | Total | 16,1     | 8,5    |              |
| LRG-1      | NVD   | 29,9     | 1,1    | <b>0,001</b> |
|            | C/S   | 33,0     | 0,7    |              |
|            | PP    | 34,8     | 0,7    |              |
|            | Total | 32,8     | 2,1    |              |

\*One Way Anova analizi kullanılmıştır.

Anlamli fark çıkan kan değerlerinin gruplar arasında ikili karşılaştırılmalarının yapıldığı **Tablo 14**'de NVD ve PP grupları arasında E-Selectin açısından anlamli fark olduğu görüldü (**p=0,038**). P-Selectin açısından ise C/S ve PP grupları arasında anlamli bir fark olduğu belirlendi (**p=001**). LRG-1 açısından ise her 3 grup arasında anlamli bir fark olduğu tespit edildi (**p<0,05**). ICAM-1 açısından NVD, C/S grubu (**p=0,041**) ve NVD, PP grubu (**p=0,013**) arasında anlamli fark izlendi, C/S ve PP grubu arasında anlamli fark görülmedi.

**Tablo 14.** Gruplar arasında anlamli fark çıkan değerlerin ikili karşılaştırılması

|                   | <b>İkili Karşılaştırma</b> |     | <b>p*</b>    |
|-------------------|----------------------------|-----|--------------|
| <b>E-Selectin</b> | NVD                        | C/S | 0,941        |
|                   |                            | PP  | <b>0,038</b> |
|                   | C/S                        | PP  | 0,104        |
| <b>P-Selectin</b> | NVD                        | C/S | 0,114        |
|                   |                            | PP  | 0,091        |
|                   | C/S                        | PP  | <b>0,001</b> |
| <b>ICAM-1</b>     | NVD                        | C/S | <b>0,041</b> |
|                   |                            | PP  | <b>0,013</b> |
|                   | C/S                        | PP  | 0,990        |
| <b>LRG-1</b>      | NVD                        | C/S | <b>0,001</b> |
|                   |                            | PP  | <b>0,001</b> |
|                   | C/S                        | PP  | <b>0,001</b> |

\*Tamhane analizi kullanılmıştır.

**Tablo 15.** İnvazyon anomalisi olan (inkreata, akreata) plasenta previa grubu (Grup 1) ile adhezyon anomalisi olmadan plasenta previa olan hastaların (Grup 2) karşılaştırılması

|                   | <b>Grup 1 (Ort±SS)</b> | <b>Grup 2(Ort±SS)</b> | <b>p</b> |
|-------------------|------------------------|-----------------------|----------|
| <b>E-Selectin</b> | 3412,6±1697,2          | 4248,6±1782,1         | 0,113    |
| <b>P-Selectin</b> | 7,5±1,5                | 7,0±1,6               | 0,272    |
| <b>VCAM-1</b>     | 137,0±60,5             | 132,6±49,4            | 0,806    |
| <b>ICAM-1</b>     | 17,8±7,7               | 17,2±6,6              | 0,794    |
| <b>LRG-1</b>      | 34,7±0,7               | 34,9±0,5              | 0,356    |

Plasenta previa ve adhezyon anomalisi olan grup ile adhezyon anomalisi olmadan sadece yerleşim anomalisi olan grupların karşılaştırılmasında, hiçbir parametre için anlamli bir fark bulunamamıştır.

## 5- TARTIŞMA

Modern obstetrimin en önemli sorunlarından olan plasenta previa ve plasenta akreata spektrum durumu artan sezaryen ve anne yaşı nedeniyle daha büyük sorun olmaya devam etmektedir. Her iki durum da yüksek oranda maternal ve fetal mortalite ve morbidite görülür(99).

Sezaryen ile doğum ve diğer uterin cerrahilerin PAS için risk faktörü olup olmadığının araştırıldığı bir metaanalizde, uterin cerrahi öyküsü olan kadınları içeren 16 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalardan birinde daha önce myomektomi geçiren 176 hasta, klasik sezaryenle doğum yapan 455 ve alt segment transvers kesi ile 43 sezaryen doğum yapan 13273 kadın PAS ve rüptür riskleri değerlendirilmiştir. PAS, myomektomi geçiren kadınların hiçbirinde görülmemiş ve dolayısıyla myomektominin PAS gelişimi ile ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Bakılan diğer bir çalışmada da 16. gebelik haftasına kadar küretajdan bağımsız olarak gerçekleşen abortların PAS oluşumunu 1,16 kat arttırdığı fakat bu riskin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur(100).

Gebelik komplikasyonları açısından maternal serumda taranıp, öngörü sağlayacak ve riskleri minimize edecek biyomarkerlar her dönemde araştırılmıştır. Biyokimyasal marker düzeyleri ile potansiyel riskler, komplikasyonlar, yan tesirler belirlenip erken dönemde önlemler alınabilir, daha etkin merkezlere sevkı sağlanarak riskler azaltılabilir. Bu amaçlarla literatürde plasenta previa ve plasenta akreata spektrum bozukluklarında bazı markerların maternal serumda düzeyleri incelenmiştir.

Güngören ve arkadaşlarının 51 plasenta previa ve 40 plasenta yapışma ve invazyon anomalisi olmayan hastayla yaptıkları çalışmada, hastalardan operasyon öncesi kan alınmış ve hastaların CA-125 düzeyleri ölçülmüş. Plasenta previa hastalarında CA-125 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş. Çalışmanın sonucunda CA-125 düzeylerinin plasenta previa hastalarında prognostik faktör olarak anlamlı ve tanısal belirteç olarak umut verici bir marker olduğu sonucuna varılmıştır(101).

15-20. haftalar arasında anne serum alfa fetoprotein düzeyi ve ultrason ile bakılan gebeleri kapsayan bir çalışmada, bu haftalarda ultrason ile teyitli hastalarda yüksek

maternal alfa fetoproteininin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda 1 MoM altında kalan düzeylerdeki hastalarda ise %65 oranında risk azalması gösterilmiş. Yapılan çalışmada 15-20 haftalar arasında gebelerde maternal serum alfa fetoproteininin değerinin negatif prediktivite açısından yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır(102).

Ekstravillöz trofoblastlar maternal desiduaı istila eder ve preeklampsi ve plasenta akreata spektrum durumları erken dönem trofoblastik invazyonla ilişkili durumlardır. Bu ekstravillöz trofoblastlardaki eksik invazyon preeklampsi, aşırı invazyon ise PAS sebebidir. PAPP-A metalloproteinaz süper ailesine ait olan ve hamile kadınların serumundan elde edilmiştir. F. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PAPP-A ile PAS arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmaya, 35 previa-akreata, 30 akreatası olmayan previa ve 112 kontrol grubu olmak üzere 177 hasta dahil edilmiştir. Previa-akreata grubunda medyan PAPP-A MoM değeri 1,39, akreata olmayan previa grubunda 0,89 ve kontrol grubunda 0,98 olan MoM olarak sonuçlanmıştır. Çalışma sonucunda ilk trimesterde bakılan PAPP-A değerinin yükselmesi, plasenta akreata spektrum ile anlamlı ve pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu PAPP-A yükselmesini anormal vaskülarizasyon ile plasental belirteçlerin maternal dolaşıma geçişini değiştirmesine bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Dolayısıyla erken dönemde hastalarda PAPP-A bakılmasının PAS gelişebilecek hastaların risk değerlendirmesinde kıymetli bir belirteç olabileceği ve bu hastalara yakın, üst basamak ve özel takip ve tedavi ile fayda sağlanabileceğini belirtmişlerdir(103).

İmmotil epitel hücrelerinin migratuar mezenkimal hücrelere dönüşmesi epitelden mezenkime geçiş (EMT) olarak adlandırılır. Aktive olduğunda adezyonun azalması ve mobilitenin artması ile sonuçlanır. İmplantasyon ve erken plasental gelişimde önemli rol oynamaktadır. Geç 1. trimester ve 2. trimesterde desidual stromadaki trofoblastların toplanmasına ve implantasyon işlemi tamamlandıktan sonra EMT işlemi biter. EMT, epitel hücrelerinde invazivliği arttıran bir durumdur. E-kaderin'in kaybı EMT sürecinin bir göstergesidir. Duzyj CM ve arkadaşları histolojik olarak tanı almış invaziv plasentası olan hastaların plazma ve plasentasında E-kaderin ekspresyon düzeylerinin bakıldığı bir çalışma yapmışlardır(104). Gebe olmayan 15, plasentasyon anomalisi olmayan 25 gebe, 21 previa ve 23 PAS (5 akreata, 7 inkreata ve 11 perkreata) olmak üzere 83 hasta dahil edilmiş ve serum ve histolojik örnekler incelenmiştir. 25 normal plasentasyonlu gebeden alınan serumlarda çözünebilir E-kaderin düzeylerini gebelik yaşı regülasyonuna göre değerlendirme ayrıca bu düzeyler kontrol amacıyla kullanılmıştır. Plasentasyon anomalisi

bulunan hastaların serumunda bulunan çözünebilir E-kaderin ile plasentasyonu normal olan hastalarda bulunan çözünebilir E-kaderin fragmanlarında fark saptanmamıştır. Histolojik incelemede ise plasental-miyometriyal yüze yakın ekstravillöz trofoblastlarda, miyometriyumun iç kısımlarında bulunan trofoblastlardan E-kaderin boyanmasının daha az olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda E-kaderinin, ekstravillöz trofoblastlarda plasental invazyon fenotipini kontrol eden bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür(104).

Preeklampsii gelişme riski olan kadınlarda erken teşhiste tanısal belirteç olarak endotel adhezyon moleküllerinin araştırıldığı bir çalışmada, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1, E-Selektin ve P-Selektin molekülleri maternal plazmada ölçülmüş. Preeklampsinin patogenezi hala net olarak ortaya konulamamış olmasına rağmen, bozulmuş endotel fonksiyonunun preeklampsii patogenezinde primer neden olabileceği düşünülmektedir. VCAM-1 ve P-Selektinin preeklampsili kadınların dolaşımında arttığının gösterildiği çalışmalar, endotel hasarının ve/veya aktivasyonun preeklampsinin karmaşık patogenetik kaskadının altında yatan sebep olabileceğini desteklemektedir. Çalışmanın sonucunda VCAM-1 ve P-Selektinin patogeneze katkıda bulunduğu görülmüş, fakat P-Selektin değerlerinde trombosit degranülasyonundan kaynaklı büyük varyasyonlar görülmesi nedeniyle analizlerin dışında tutulmuş. Preeklampsili kadınların kanında ICAM-1, E-Selektin ve PECAM-1 değerleri önemli ölçüde yüksek bulunmuş. Çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 konsantrasyonu sağlıklı gebeler ve preeklampitik gebelerin ayırımının yapılması için yüksek özgüllüğe sahip moleküller olarak görülmüş ve bu yüksekliğin temel nedeninin endotelial hasardan ziyade endotelial hücrelerin aktivasyonundan kaynaklandığı sonucuna varılmıştır(105).

Çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 moleküllerinin prediktif değerinin ölçüldüğü bir başka çalışmada 1543 gebe incelenmiş. Gebelerden 22 ve 29'uncu haftalar arasında kanları alınmış ve çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 değerleri incelenmiş. Komplike olmayan gebeliklerde adezyon moleküllerinin değerlerinin normal aralıklarda dağıldığı görülmüş. Komplike olan gebeliklerin 54'ünde çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 değerlerinin eşik değerin üzerinde olduğu görüldü. Gebelik sürecinde komplikasyon geliştirilen gebelerin ise çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 değerlerinin, gebeliklere ait komplikasyonların gelişmesinden haftalar önce eşik değerin üzerinde olduğu görülmüş. Çalışmanın sonucunda çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 ölçümlerinin

duyarlılıkları preeklampsi ve yüksek karaciğer enzimleri ve düşük trombosit (HELLP) sendromu için %66, gebelik hipertansiyonu için %42, fetal retardasyon için %50, erken doğum için %46, gestasyonel diyabetes mellitus için %50, gestasyonel proteinüri için %67 ve gebelik sırasında enfeksiyonlar için %70 olarak bulunmuş. Birlikte ele alındığında, rutin doğum öncesi bu adezyon moleküllerinin ölçümlerinin genel tahmin değeri %64'tür(106).

20 gebe olmayan, 100 komplikasyonu olmayan ve 55 preeklamptik gebe ile çözünür E-Selektin, çözünür P-Selektin, ICAM-1, VCAM-1 ve PECAM-1 moleküllerine bakılmış. Komplikasyonu olmayan gebelik, çözünür P-Selektin'in maternal plazma konsantrasyonunda önemli bir artış, çözünür L-selektin'de bir azalma ve çözünür E-selektin, çözünür VCAM-1, çözünür ICAM-1 ve çözünür PECAM-1'de değişiklik olmaması ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık, preeklampsi, çözünür P-selektin, çözünür E-selektin ve çözünür VCAM-1'de önemli bir artış, çözünür L-selektin'de bir azalma ile ilişkilendirildi, ancak çözünür ICAM-1 ve çözünür PECAM-1 konsantrasyonlarında hiçbir değişiklik olmadığı görülmüştür(107).

Gizem Durmaz'ın 2019 ve 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 18-45 yaş arasında bulunan 49 plasenta previa, 26 PAS ve kontrol grubu olarak 75 plasenta yerleşim ve invazyon anomalisi olmayan hasta ile yaptığı çalışmada, hastaların plasentaları doğum sonrası toplanmış ve P-Kaderin durumları patolojik olarak incelemek amacıyla boyanmış. Çalışma sonucunda P-kaderinlerin etyolojideki rollerinin bulunması amaçlanmıştır. Çalışmanın kısıtlılıkları olsa da sonucunda P-Kaderin düzeylerinin kontrol grubuna göre previa grubunda daha düşük olduğu sonucuna varılmış. Previa ve PAS grubu karşılaştırıldığında ise PAS grubunda P-Kaderin düzeylerinin previa grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. İnvazyon derecesinin artmasıyla P-Kaderin ekspresyonunun ters orantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Trofoblastik istila, implantasyon ile başlayıp plasantasyon ile devam eden hücre adezyon molekülleri ve çeşitli proteinlerin sorumlu olduğu karmaşık bir süreçtir. Villöz ve ekstrasvillöz trofoblastlar plasentayı oluşturan yapılardır ve preeklampsi, fetal büyüme geriliği, erken gebelik kayıpları, açıklanamayan infertilite ve anormal plasantasyonda önemli etyolojik faktör olarak kabul edilmektedirler. Hücrelerin yapışması, göçü,

embriyojenik gelişim için gerekli olan hücre adezyon molekülleri aynı zamanda tümör istilası için de gereklidirler. Maternal damarlardaki trofoblastik invazyonun sınırlı olması neticesinde preeklampsi, fetal büyüme geriliği gibi durumlar ortaya çıkarken, aşırı invazyonu sonucunda da invaziv mol, koryokarsinom ve plasenta akreata hastalıklarının olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Troblastik invazyonun bozulduğu ve erken gebelik kayıplarının etyolojisinde sorumlu tutulduğu in vitro yapılan bir çalışmada E-kaderin arttığı bulunmuştur(108).

2014 yılında Harran Üniversitesinde yapılan çalışmada, 22 plasenta perkreat ve 22 plasental anomali olmayan gebe E-Kaderin ekspresyonları açısından karşılaştırılmış. Çalışmanın sonucunda plasenta akreata grubundaki E-Kaderin seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulunmuş. Örneklem genişliğinin dar olmasına rağmen, E-Kaderin ekspresyonun plasenta perkreat etyopatogenezinde önemli bir rolü olabileceği sonucuna ulaşmış(109).

## 6- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sezaryen histerektomilerin en yaygın sebepleri arasında plasenta previa ve plasental invazyon anomalileri yer almaktadır. Plasental invazyon anomalilerinin altta yatan patolojik mekanizması halen belirsiz olmasına rağmen kronik inflamasyon, düşük maternal vasküler kan akımı ve hemoraji ile bağlantılı histopatolojik bir mekanizma ile ilgili olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik inflamasyon varlığı, maternal fetal yüzeyde anormal immun cevaba ve bu kronik inflamasyon, trofoblastik dokunun ilerlemesinde veya plasenta invazyonunun kontrolünde rol oynayabilir. Aynı zamanda trofoblastların kanser hücreleri ile proliferasyon, migrasyon ve invazyon açısından benzerlik gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenledir ki bazı inflamasyon, invazyon ve adezyon moleküllerinin bu süreçte rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Hücre adezyon molekülleri, yeni doku yapısı ve fonksiyonunda, morfogenez, embriyogenez, organogenez, yara iyileşmesi ve immünolojik fonksiyonlar gibi çok çeşitli süreçlere katılırlar. Endotel yüzeyinde bulunan, endotelyal lökosit adezyon molekülü (E-selektin), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), Lösin bakımından zengin alfa-2-glikoprotein-1 (LRG-1), trombin ile aktive olan trombositler ve endotel hücrelerin üzerindeki lökositler için yapışma reseptörü olan P-selektin molekülleri değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda VCAM-1 hariç tüm adezyon molekülleri previa/perkreat(pp) grubunda anlamlı yüksek saptandı. E-selektin ve LRG-1 moleküllerinde ise normal doğuma göre c/s hastalarında dahi anlamlı yüksek saptandı. Sonuç olarak; bu adezyon molekülleri pp hastalarında bir marker olarak çalışılabilir.

## 7- KAYNAKLAR

1. Organization WH. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. 2019.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
3. Gulumser C, Engin-Ustun Y, Keskin L, Celen S, Sanisoglu S, Karaahmetoglu S, et al. Maternal mortality due to hemorrhage: population-based study in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(23):3998-4004.
4. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta*. 2014;35(5):303-4.
5. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):927-41.
6. Lax A, Prince MR, Mennitt KW, Schwebach JR, Budorick NE. The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magnetic resonance imaging*. 2007;25(1):87-93.
7. Korkmazer E, Nizam R, Arslan E, Akkurt Ö. Relationship between intercellular adhesion molecule-1 and morbidly adherent placenta. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47(1):45-9.
8. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(23):1526-9.
9. Elangbam C, Qualls Jr C, Dahlgren R. Cell adhesion molecules—update. *Veterinary pathology*. 1997;34(1):61-73.
10. Terekeci MH, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *EVALUATION*. 2008;33:38.
11. Burton GJ, Jauniaux E. What is the placenta? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):S6. e1-S6. e4.
12. Herrick EJ, Bordoni B. Embryology, Placenta. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*; 2019.

13. Dimitriadis E, Robb L, Liu Y, Enders A, Martin H, Stoikos C, et al. IL-11 and IL-11R $\alpha$  immunolocalisation at primate implantation sites supports a role for IL-11 in placentation and fetal development. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1(1):1-10.
14. Milstone DS, Redline RW, O'Donnell PE, Davis VM, Stavrakis G. E-selectin expression and function in a unique placental trophoblast population at the fetal-maternal interface: Regulation by a trophoblast-restricted transcriptional mechanism conserved between humans and mice. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2000;219(1):63-76.
15. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI*. 2004;11(6):342-52.
16. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *The American journal of pathology*. 2003;162(1):115-25.
17. Madazlı R. *Plasenta: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2008.
18. Dey S, Lim H, Das SK, Reese J, Paria B, Daikoku T, et al. Molecular cues to implantation. *Endocrine reviews*. 2004;25(3):341-73.
19. In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem cells*. 2004;22(7):1338-45.
20. Corton MM, Leveno KJ, Bloom SL, Hoffman BL. *Williams Obstetrics 24/E (EBOOK)*: McGraw Hill Professional; 2014.
21. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, Mancini E. Practice guideline for examination of the placenta. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1997;121(5):449.
22. Bauer M, Harding J, Bassett N, Breier B, Oliver M, Gallaher B, et al. Fetal growth and placental function. *Molecular and cellular endocrinology*. 1998;140(1-2):115-20.
23. Shevell T, Malone FD, editors. *Management of obstetric hemorrhage. Seminars in perinatology*; 2003: Elsevier.

24. Faiz A, Ananth C. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2003;13(3):175-90.
25. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(1):47-51.
26. Demissie K, Breckenridge MB, Joseph L, Rhoads GG. Placenta previa: preponderance of male sex at birth. *American journal of epidemiology*. 1999;149(9):824-30.
27. Quant HS, Friedman AM, Wang E, Parry S, Schwartz N. Transabdominal ultrasonography as a screening test for second-trimester placenta previa. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;123(3):628-33.
28. Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;126(3):654-68.
29. Alouini S, Megier P, Fauconnier A, Huchon C, Fievet A, Ramos A, et al. Diagnosis and management of placenta previa and low placental implantation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;33(19):3221-6.
30. Becker R, Vonk R, Mende B, Ragosch V, Entezami M. The relevance of placental location at 20–23 gestational weeks for prediction of placenta previa at delivery: evaluation of 8650 cases. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;17(6):496-501.
31. Hertzberg B, Bowie J, Carroll B, Kliwer M, Weber T. Diagnosis of placenta previa during the third trimester: role of transperineal sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;159(1):83-7.
32. Baumfeld Y, Herskovitz R, Niv ZB, Mastrolia SA, Weintraub AY. Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;56(3):331-5.
33. Bhide A, Thilaganathan B. Recent advances in the management of placenta previa. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2004;16(6):447-51.
34. Rao KP, Belogolovkin V, Yankowitz J, Spinnato JAI. Abnormal Placentation: Evidence-Based Diagnosis and Management of Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012;67(8):503-19.

35. No G-tG. Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management. London: RCOG. 2011:1-26.
36. Silver RM, Branch DW. Placenta accreta spectrum. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(16):1529-36.
37. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(1):75-87.
38. Allen L, Jauniaux E, Hobson S, Papillon-Smith J, Belfort MA, Tikkanen M. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: nonconservative surgical management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018.
39. Jauniaux E, Bunce C, Grønbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;221(3):208-18.
40. Jauniaux E, Hussein AM, Elbarmelgy RM, Elbarmelgy RA, Burton GJ. Failure of placental detachment in accreta placentation is associated with excessive fibrinoid deposition at the utero-placental interface. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(2):243. e1-. e10.
41. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta*. 2012;33(4):244-51.
42. Cahill AG, Beigi R, Heine RP, Silver RM, Wax JR, Obstetricians ACo, et al. Placenta accreta spectrum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(6):B2-B16.
43. Morlando M, Sarno L, Napolitano R, Capone A, Tessitore G, Maruotti GM, et al. Placenta accreta: incidence and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(4):457-60.
44. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S, Diagnosis FPA, et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;146(1):20-4.
45. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;140(3):274-80.

46. Collins S, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff-Roos J, Morel O, et al. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). Wiley Online Library; 2016.
47. Belfort MA, Committee P, Medicine SfM-F. Placenta accreta. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;203(5):430-9.
48. Riteau A-S, Tassin M, Chambon G, Le Vaillant C, de Laveaucoupet J, Quere M-P, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. PLoS One. 2014;9(4):e94866.
49. Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, Masheter C, Soisson AP, Dodson M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. Obstetrics & Gynecology. 2011;117(2):331-7.
50. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. Obstetrics & Gynecology. 2010;116(4):835-42.
51. Sentilhes L, Kayem G, Chandrachan E, Palacios-Jaraquemada J, Jauniaux E, Diagnosis FPA, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: conservative management. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018;140(3):291-8.
52. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Diagnosis FPA, Panel MEC, Duncombe G, Klaritsch P, et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: introduction. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2018;140(3):261-4.
53. Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D, Secord AA, Lee P, Turan OM, et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. American journal of obstetrics and gynecology. 2015;213(6):755-60.
54. Vinas MT, Belli A, Arulkumaran S, Chandrachan E. Prevention of postpartum hemorrhage and hysterectomy in patients with morbidly adherent placenta: a cohort study comparing outcomes before and after introduction of the Triple-P procedure. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2015;46(3):350-5.
55. Erfani H, Salmanian B, Fox KA, Coburn M, Meshinchiasl N, Shamshirsaz AA, et al. Urologic morbidity associated with placenta accreta spectrum surgeries: Single-center experience with a multidisciplinary team. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021.

56. Sentilhes L, Seco A, Azria E, Beucher G, Bonnet M-P, Branger B, et al. Conservative management or cesarean hysterectomy for placenta accreta spectrum: the PACCRETA prospective study. American journal of obstetrics and gynecology. 2021.
57. Makrilia N, Kollias A, Manolopoulos L, Syrigos K. Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer. Cancer investigation. 2009;27(10):1023-37.
58. Terekeci MH, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. ASSESSMENT. 2008;62:70.
59. Humphries M. Integrin structure. Biochemical Society Transactions. 2000;28(4):311-40.
60. Bowen JA, Hunt JS. Expression of cell adhesion molecules in murine placentas and a placental cell line. Biology of reproduction. 1999;60(2):428-34.
61. Adezyon H. Molekülleri.
62. Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. Genome biology. 2007;8(5):1-9.
63. Barczyk M, Carracedo S, Gullberg D. Integrins. Cell and tissue research. 2010;339(1):269-80.
64. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Integrins. Molecular Biology of the Cell 4th edition: Garland Science; 2002.
65. ŞENSOY E, ÖZNURLU Y. Hücre adezyon molekülleri. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi. 2009;4(1):57-68.
66. Ruoslahti E. Integrins. The Journal of clinical investigation. 1991;87(1):1-5.
67. Güç D. Adezyon Molekülleri. ANKEM Derg 2004; 18 (Ek 2):158-163. 2004.
68. Joseph-Silverstein J, Silverstein RL. Cell adhesion molecules: an overview. Cancer investigation. 1998;16(3):176-82.
69. TAÇYILDIZ N, ÇAVDAR AO. ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE METASTAZ. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 1995;48(2).
70. Goksu Erol AY, Nazli M, Elis Yildiz S. Significance of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expressions in preeclamptic placentae. Endocrine. 2012;42(1):125-31.

71. Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *Journal of leukocyte biology*. 2020;108(3):787-99.
72. Van de Stolpe A, Van der Saag P. Intercellular adhesion molecule-1. *Journal of molecular medicine*. 1996;74(1):13-33.
73. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free radical biology and medicine*. 2000;28(9):1379-86.
74. Yasuda M, Shimizu S, Ohhinata K, Naito S, Tokuyama S, Mori Y, et al. Differential roles of ICAM-1 and E-selectin in polymorphonuclear leukocyte-induced angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2002;282(4):C917-C25.
75. Zimmerman T, Blanco FJ. Inhibitors Targeting the LFA-1/ICAM-1 Cell-Adhesion Interaction: Design and Mechanism of Action. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;14(22):2128-39.
76. Woska Jr JR, Shih Dt, Taqueti VR, Hogg N, Kelly TA, Kishimoto TK. A small-molecule antagonist of LFA-1 blocks a conformational change important for LFA-1 function. *Journal of leukocyte biology*. 2001;70(2):329-34.
77. Krauss K, Altevogt P. Integrin leukocyte function-associated antigen-1-mediated cell binding can be activated by clustering of membrane rafts. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(52):36921-7.
78. Du W, Li X, Chi Y, Ma F, Li Z, Yang S, et al. VCAM-1+ placenta chorionic villi-derived mesenchymal stem cells display potent pro-angiogenic activity. *Stem cell research & therapy*. 2016;7(1):1-13.
79. McEver RP. Selectins. *Current opinion in immunology*. 1994;6(1):75-84.
80. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovascular Research*. 2015;107(3):331-9.
81. Ushiyama S, Laue TM, Moore KL, Erickson HP, McEver RP. Structural and functional characterization of monomeric soluble P-selectin and comparison with membrane P-selectin. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(20):15229-37.
82. André P. P-selectin in haemostasis. *British journal of haematology*. 2004;126(3):298-306.

83. Polek A, Sobiczewski W, Matowicka-Karna J. P-selektyna i jej rola w niektórych chorobach P-selectin and its role in some diseases. *Postepy Hig Med Dosw(online)*. 2009;63:465-70.
84. Rainer TH. L-selectin in health and disease. *Resuscitation*. 2002;52(2):127-41.
85. Zöllner O, Lenter MC, Blanks JE, Borges E, Steegmaier M, Zerwes H-G, et al. L-selectin from human, but not from mouse neutrophils binds directly to E-selectin. *The Journal of cell biology*. 1997;136(3):707-16.
86. Ivetic A, Hoskins Green HL, Hart SJ. L-selectin: a major regulator of leukocyte adhesion, migration and signaling. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1068.
87. Prakobphol A, Genbacev O, Gormley M, Kapidzic M, Fisher SJ. A role for the L-selectin adhesion system in mediating cytotrophoblast emigration from the placenta. *Developmental biology*. 2006;298(1):107-17.
88. Preston RC, Jakob RP, Binder FP, Sager CP, Ernst B, Maier T. E-selectin ligand complexes adopt an extended high-affinity conformation. *Journal of molecular cell biology*. 2016;8(1):62-72.
89. Hill CAS. Interactions between endothelial selectins and cancer cells regulate metastasis. *Frontiers in bioscience*. 2011;16(8):3233-51.
90. Dicle G. Adezyon Molekülleri. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2004;2:95-102.
91. Kokkinos MI, Murthi P, Wafai R, Thompson E, Newgreen D. Cadherins in the human placenta–epithelial–mesenchymal transition (EMT) and placental development. *Placenta*. 2010;31(9):747-55.
92. Ban Z, He J, Tang Z, Zhang L, Xu Z. LRG-1 enhances the migration of thyroid carcinoma cells through promotion of the epithelial-mesenchymal transition by activating MAPK/p38 signaling. *Oncology reports*. 2019;41(6):3270-80.
93. Serada S, Fujimoto M, Terabe F, Iijima H, Shinzaki S, Matsuzaki S, et al. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(11):2169-79.
94. Zhong D, Zhao S, He G, Li J, Lang Y, Ye W, et al. Stable knockdown of LRG1 by RNA interference inhibits growth and promotes apoptosis of glioblastoma cells in vitro and in vivo. *Tumor Biology*. 2015;36(6):4271-8.
95. Amer R, Tiosano L, Pe'er J. Leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein-1 (LRG-1) expression in retinoblastoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2018;59(2):685-92.

96. Andersen JD, Boylan KLM, Jemmerson R, Geller MA, Misemer B, Harrington KM, et al. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 is upregulated in sera and tumors of ovarian cancer patients. *Journal of Ovarian Research*. 2010;3(1):21.
97. Wang X, Abraham S, McKenzie JA, Jeffs N, Swire M, Tripathi VB, et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF- $\beta$  signalling. *Nature*. 2013;499(7458):306-11.
98. Hong Q, Zhang L, Fu J, Verghese DA, Chauhan K, Nadkarni GN, et al. LRG1 Promotes Diabetic Kidney Disease Progression by Enhancing TGF- $\beta$ -Induced Angiogenesis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(4):546-62.
99. Darcia SÁ, Moya TA, Soriano JO. Generalidades sobre placenta previa y acretismo placentario. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica*. 2016;6(3):11-20.
100. De Mucio B, Serruya S, Alemán A, Castellano G, Sosa CG. A systematic review and meta-analysis of cesarean delivery and other uterine surgery as risk factors for placenta accreta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;147(3):281-91.
101. Güngören A, Bastacı FS, Gözükarı İ. Increased CA-125 levels in Placenta Previa. *Sylwan*. 2021;165:225-35
102. Koster E, Dashe J, McIntire D, Ramus R. Association of maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein with persistent placenta previa. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2004;16(1):3-7.
103. Wang F, Chen S, Wang J, Wang Y, Ruan F, Shu H, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021:1-8.
104. Duzyj C, Buhimschi IA, Motawea H, Laky C, Cozzini G, Zhao G, et al. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin. *Placenta*. 2015;36(6):645-51.
105. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(2):443-9.
106. Krauss T, Emons G, Kuhn W, Augustin HG. Predictive value of routine circulating soluble endothelial cell adhesion molecule measurements during pregnancy. *Clinical chemistry*. 2002;48(9):1418-25.

107. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim Y, Park K, et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. 2002;12(1):19-27.
108. Şahin H, Akpak YK, Berber U, Gün İ, Demirel D, Ergür AR. Expression of P-cadherin (cadherin-3) and E-selectin in the villous trophoblast of first trimester human placenta. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2014;15(1):13.
109. Incebiyik A, Kocarslan S, Camuzcuoglu A, Hilali NG, Incebiyik H, Camuzcuoglu H. Trophoblastic E-cadherin and TGF-beta expression in placenta percreta and normal pregnancies. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016;29(1):126-9.



## EKLER

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                            |                  |                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI      |                  | Plesenta yerleşim ve adezyon anomalilerinde hücre adezyon moleküllerinin (E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1) serum düzeylerinin vajinal doğumlu ve eski sezaryenli hastalarla karşılaştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                  | 2020/107                                                                                                                                                                                                    |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ       | ETİK KURULUN ADI | MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                                                                                                                                         |
|                            | AÇIK ADRESİ:     | MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY                                                                                                                                                                            |
|                            | TELEFON          |                                                                                                                                                                                                             |
|                            | FAKS             |                                                                                                                                                                                                             |
|                            | E-POSTA          |                                                                                                                                                                                                             |

|                               |                                                     |                                           |                                 |                                        |  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ             | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI   | Doç.Dr.Oya Soylu KARAPINAR                |                                 |                                        |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI   | Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı |                                 |                                        |  |
|                               | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi      |                                 |                                        |  |
|                               | DESTEKLEYİCİ                                        |                                           |                                 |                                        |  |
|                               | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                    |                                           |                                 |                                        |  |
|                               | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ                           | FAZ 1                                     | <input type="checkbox"/>        |                                        |  |
|                               |                                                     | FAZ 2                                     | <input type="checkbox"/>        |                                        |  |
|                               |                                                     | FAZ 3                                     | <input type="checkbox"/>        |                                        |  |
|                               |                                                     | FAZ 4                                     | <input type="checkbox"/>        |                                        |  |
|                               |                                                     | Gözlemsel ilaç çalışması                  | <input type="checkbox"/>        |                                        |  |
|                               | İlaç dışı klinik araştırma                          | <input type="checkbox"/>                  |                                 |                                        |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>                 | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>     | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/> |  |

Etik  
Unv  
İmz

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                            |                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI      | Plesenta yerleşim ve adezyon anomalilerinde hücre adezyon moleküllerinin (E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1) serum düzeylerinin vajinal doğumlu ve eski sezaryenli hastalarla karşılaştırılması |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2020/107                                                                                                                                                                                                    |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tarihi                   | Versiyon Numarası | Dili                                                                                                         |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 03/06/2020-64            | 1                 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                          | 1                 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          | 1                 | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
|                                | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          |                   | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>            |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Açıklama                 |                   |                                                                                                              |
|                                | SİGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> |                   |                                                                                                              |
| DİĞER:                         | <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                   |                                                                                                              |
| KARAR BİLGİLERİ                | Karar No: 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tarih: 03/09/2020        |                   |                                                                                                              |
|                                | <b>KARAR 16-</b> Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Oya Soylu KARAPINAR'ın "Plasenta yerleşim ve adezyon anomalilerinde hücre adezyon moleküllerinin (E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1) serum düzeylerinin vajinal doğumlu ve eski sezaryenli hastalarla karşılaştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) çalışmanın maddi olarak desteklendiğine dair alınan belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. |                          |                   |                                                                                                              |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | PROF.DR.NAZAN SAVAŞ                                                       |

| Unvanı/Adı/Soyadı      | Uzmanlık Alanı           | Kurumu                   | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişkisi                                           | Katılım                                                          | İmza |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| Prof.Dr..Nazan SAVAŞ   | Halk Sağlığı             | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Aydiner KALACI | Ortopedi ve Travmatoloji | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Burçin ÖZER    | Tıbbi Mikrobiyoloji      | MKÜ T.A.S.               |                                                                  |                                                                  |                                                                  |      |
|                        |                          | MKÜ T.A.S.               |                                                                  |                                                                  |                                                                  |      |

HATAY MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                     |                 |                                                                                                                                                                                                             |     |     |     |     |     |  |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI               |                 | Plasenta yerleşim ve adezyon anomalilerinde Hücre adezyon moleküllerinin (E-Selektin, P-Selektin, ICAM-1, VCAM-1, LRG-1) serum düzeylerinin vajinal doğumlu ve eski sezaryenli hastalarla karşılaştırılması |     |     |     |     |     |  |
| ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU          |                 | 2020/107                                                                                                                                                                                                    |     |     |     |     |     |  |
| Doç.Dr.Erhan YENGİL                 | Aile Hekimliği  | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                                    | E ✓ | K □ | E □ | H ✓ | E ✓ |  |
| Av.Nefise Yeşil YILDIZ              | Hukuk           | MKÜ Hukuk Müşavirliği                                                                                                                                                                                       | E ✓ | K □ | E □ | H ✓ | E □ |  |
| Gül Ayşe GÜLPINAR                   | Öğretmen        | Milli Eğitim Bakanlığı<br>Hacılar İlköğretim Okulu                                                                                                                                                          | E □ | K ✓ | E □ | H ✓ | E ✓ |  |
| İbrahim PARA                        | Bilgisayar      | Esnaf                                                                                                                                                                                                       | E ✓ | K □ | E □ | H ✓ | E ✓ |  |
| Hakan BORAZAN                       | Öğretmen        | Milli Eğitim Bakanlığı<br>İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu                                                                                                                                               | E ✓ | K □ | E □ | H ✓ | E ✓ |  |
| Dr. Öğr. Üyesi Muge ÖZSAN<br>YILMAZ | İç Hastalıkları | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                                    | E □ | K ✓ | E □ | H ✓ | E ✓ |  |
| Doç. Dr. Mehmet Hanifi<br>KOKAÇYA   | Ruh Sağlığı     | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                                    | E ✓ | K □ | E □ | H ✓ | E ✓ |  |
| Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK             | Adli Tıp        | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                                    | E ✓ | K □ | E ✓ | H □ | E ✓ |  |
| Dr. Öğr. Üyesi İbrahim<br>KAHRAMAN  | Fizyofizik      | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                                    | E ✓ | K □ | E ✓ | H □ | E □ |  |
| Dr.Öğr. Üyesi Umut<br>BAKKALOĞLU    | Fizyoloji       | MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi                                                                                                                                                                                    | E ✓ | K □ | E □ | H ✓ | E ✓ |  |

\*:Toplantıda Bulunma

AS  
Enver  
EUB

Etik  
Unv  
İmza