



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**PLASENTA PREVİA TANISI OLAN HASTALARIN
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN PLASENTA YAPIŞMA ANOMALİSİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÜLSÜM KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.ÖĞR. ÜYESİ M. SAİT İÇEN

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2019



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**PLASENTA PREVİA TANISI OLAN HASTALARIN
HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN PLASENTA YAPIŞMA ANOMALİSİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÜLSÜM KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.ÖĞR. ÜYESİ M. SAİT İÇEN

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2019

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Talip Gül, Prof. Dr. Ahmet Yalınkaya, Doç. Dr. Mehmet Sıddık Evsen, Doç. Dr. Elif Ağaçayak, Doç. Dr. Senem Yaman Tunç, Dr. Öğr. Üyesi. Fatih Mehmet Fındık bilgi ve birikimlerini paylaşan tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi. M. Sait İçen'e katkılarından dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim. Asistanlık sürecimin acı tatlı günlerini birlikte paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde ve polikliniklerde beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimimin her aşamasında büyük emekleri geçen annem ve babama, bu zorlu ve yorucu süreçte her zaman yanımda olan, beni destekleyen ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim biricik eşim M. Şirin Kaya'ya, neşe kaynağım kızım Fatma Cemre'ye canı gönülden teşekkür ederim.

Dr. Gülsüm Kaya

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı 2013-2017 yılları arasında hastanemize başvuran plasenta previa tanılı hastaların hematolojik parametrelerinin plasental yapışma anomalileri ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal–Metot: Bu çalışmada Ocak 2013 –Aralık 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran, plasenta previa tanısı konulup doğumu kliniğimizde gerçekleştirilen vakalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Geçirilmiş uterin cerrahisi olmayan plasenta previa tanılı 257 (%33) hasta grup 1'i; geçirilmiş uterin cerrahisi olan 396 (%51) hasta grup 2'yi; kliniğimize sancı veya su gidişi şikayetleri ile başvuran ek hastalığı olmayan 120 (%16) hasta grup 3'ü oluşturmaktadır. Hastalara ait demografik veriler, jinekolojik ve obstetrik öyküleri, doğum anındaki gebelik haftaları, doğum şekli (sezaryen/vajinal doğum), vakanın alınma şekli (acil/elektif), intraoperatif veya postoperatif yapılan kan transfüzyon tipleri ve miktarları, anestezi şekli (genel/spinal), operasyon sırasında veya operasyon sonrası yapılan ek cerrahi işlemler, yenidoğan cinsiyet, ağırlık, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum yılı, doğum öncesi hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit, mpv, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit /lenfosit oranları değerlendirildi. Veriler hastanenin elektronik arşiv veri tabanından, hasta dosya bilgilerinden ve ameliyat notlarına ulaşılarak temin edildi.

Bulgular: Çalışma hastalarının ortalama yaşları grup 1'de 30.96 ± 6.25 ; grup 2'de 32.34 ± 5.3 ; grup 3'de 28.58 ± 6.7 olarak bulundu. Kliniğimizde plasenta previa insidansının 2013-2017 yılları arasında arttığı tespit edildi. Çalışma gruplarının hemoglobin (HGB) düzeyi, hematokrit düzeyi (HCT), lenfosit sayısı (LYM), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışma gruplarının platelet lenfosit oranı (PLR) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Çalışma grupları ortalama platelet volümü (MPV) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Çalışmadaki Grup 1 hastaların %74'ü (190 hasta) acil, %26'sı (67 hasta) elektif olarak operasyona alınmıştır. Grup 2 hastaların %74'ü (292 hasta) acil, %26'sı (104 hasta) elektif olarak operasyona alınmıştır. Grup 1 hastaların %32,7'sine genel anestezi; %67,3'üne de spinal anestezi uygulanırken; Grup 2 hastaların %39,9 oranında genel

anestezi , %60,1'ine ise spinal anestezi uygulanmıştır. Çalışmamız oluşturan gebelerin doğurdukları bebeklerin doğum ağırlığı arasında her üç grupta anlamlı fark tespit edilmezken 1. ve 5. dakika apgar değerleri grup 1 ve grup 2'de anlamlı düşük tespit edildi($p<0.05$). Grup 1'i oluşturan hastaların bebeklerinin %42'sinin kız cinsiyete, %58'sinin erkek cinsiyet olduğu, Grup 2'yi oluşturan hastaların bebeklerinin %49'nun kız cinsiyet, %51'nin erkek cinsiyet olduğu görülmüştür. Grup 3'ün bebeklerinin %45'i kız cinsiyete, %55'i ise erkek cinsiyet sahipti. Çalışma grupları arasında transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Plasenta previa hastalarının %96,2'sinde komplikasyon izlenmezken %3,8'inde komplikasyon saptanmıştır. Komplikasyon gelişen hastalar grup 2 hastalar olup, bu hasta sayısı 25 idi. Bu 25 hastanın %88'inde (22 hasta) mesane hasarı, %8'inde (2 hasta) mesane+üreter yaralanması, %4'ünde (1 hasta) sol hipogastrik arter yaralanması olduğu görülmüştür. Kliniğimizdeki plasenta previalı hastaların % 95,1'inde (621 hasta) fertilite koruyucu cerrahi uygulanırken %4,9'na (32 hasta) histerektomi yapılmıştır. Histerektomi yapılan hastalarda sadece 1 tanesi grup 1 olup geriye kalan hastalar grup 2 hastaları idi. Plasenta previa hastalarından relaparotomi sadece grup 2'de % 1,26 (5 hasta) olarak bulundu.

Sonuç: Morbidite ve mortalite açısından önemli bir hastalık olan plasenta previa insidansının arttığı tespit edildi. Plasenta previanın ileri yaş, artmış doğum ve sezaryen sayısı ile ilişkili olduğu tespit edildi. Plasenta previa hastalarında ortalama doğum haftası $35,2 \pm 2.7$ olarak bulundu. Plasenta previa hastalarında erkek cinsiyet oranı daha fazla idi. Plasenta previa ile kan parametreleri ilişkisi incelendiğinde her üç grup arasında ortalama MPV düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her üç grup karşılaştırıldığında PLR grup 2 hastalarında anlamlı farklı iken, NLR düzeyleri açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi. Plasenta previa tanılı olguların acil sezeryan oranının elektif sezeryan oranından bariz yüksek olduğu ve plasenta previa hastalarına spinal anestezi oranının, genel anestezi oranından daha yüksek olduğu tespit edildi. Plasenta previa tanılı hastalarının %4,9'una histerektomi, %95'ine fertilite koruyucu cerrahi yapıldığı görüldü. Plasenta previa hastalarına yapılan operasyonlarda çok az komplikasyon geliştiği ve gelişen komplikasyonlar içinde mesane yaralanmasının en fazla orana sahip olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Plasenta previa, MPV, PRL, NRL

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the relationship of haematological parameters of the patients who presented to our hospital between 2013 and 2017 and diagnosed with placenta previa with placental attachment anomalies.

Material and Method: This is a retrospective study that aimed to investigate the cases who presented to the Clinic of the Gynaecology and Obstetrics Department of Dicle University's Faculty of Medicine between January 2013 and December 2017 and were diagnosed with placenta previa, delivering their children in our clinic. The patients were grouped in three groups: While Group 1 consisted of 257 patients (33%) diagnosed with placenta previa and who previously had no uterine surgery, Group 2 comprised 396 patients (51%) with a history of uterine surgery. Group 3, on the other hand, consisted of 120 patients (16%) who presented to our clinic with complaints of pain or water discharge. The data of the patients subjected to evaluation were demographic data, their gynaecologic and obstetrics stories, weeks of pregnancy at the time of delivery, delivery mode (Caesarean/vaginal delivery), admittance of the case (as emergency/selective case), types and quantities of blood transfusion in the intra-operative or post-operative period, type of anaesthesia (general/spinal), additional surgical interventions undertaken during or after the surgery, sex and weight of the newborns, Apgar scores recorded at 1 and 5 minutes after the delivery, birth year, values of haemoglobin, haematocrit, thrombocyte, leucocyte, mpv and rates of neutrophil/lymphocyte and thrombocyte/lymphocyte recorded before the delivery. The data were obtained from the electronic archive data base, information in patients' files and file notes taken during the surgery available in the hospital.

Findings: The mean ages of the patients were 30.96 ± 6.25 in Group 1, 32.34 ± 5.3 in Group 2 and 28.58 ± 6.7 in Group 3. The study found that placenta previa incidence in our clinic increased between 2013 and 2017. The study found no statistically significant difference between the groups' haemoglobin (HGB) level, haematocrit level (HCT), number of lymphocytes (LYM), erythrocyte distribution width (RDW) and platelet distribution width (PDW) ($p > 0.05$). A statistically significant difference was found between the groups' platelet lymphocyte rates (PLR) (< 0.05). Comparing the groups with respect to mean platelet volumes (MPV) and neutrophil lymphocyte rates (NLR), the study found no statistically

significant difference ($p>0.05$). In Group 1, 74 % (190) of the patients were operated as emergency case and 26% (67 patients) on selective basis. In Group 2, 74 % (292) of the patients had to be urgently operated, and 26% (104 patients) were operated on selective basis. While in Group 1 32,7% of the patients were operated under general anaesthesia and 67.3% under spinal anaesthesia, the same rates were 39.9% and 60.1% respectively in Group 2. While the study found no statistically significant difference between the birth weights of the newborns in three groups delivered by the prospective mothers comprising the sample of our study, significantly low Apgar scores at 1 and 5 minutes after delivery were found in Group 1 and 2 ($p<0.05$). While in Group 1 42% of the newborns were female and 58% male, it was 49% and 51% respectively in Group 2. In Group 3, on the other hand, 45% of the newborns were female and 55% male. With respect to transfusion needs, the study found a significant difference between the working groups. While 96.2% of the patients with placenta previa had no complications, complications were recorded in 3.8% of the patients. The patients, in whom a complication developed, 25 in number, were all in Group 2. Of these 25 patients, 88% (22 patients) suffered an injury at bladder, 8% (2 patients) injury at bladder + ureter and 4% (1 patient) injury at the left hypogastric artery. While fertility sparing surgery was applied in 95.1% (621) of the patients diagnosed with placenta previa in our clinic, 4.9% (32 patients) underwent hysterectomy. Only one of the patients who underwent hysterectomy was in Group 1, whereas all others were in Group 2. Of the patients diagnosed with placenta previa, 1.26% (5 patients) only in Group 2 had relaparotomy.

Conclusion: The study found that the incidence of placenta previa, which is an important disorder with respect to morbidity and mortality, has increased. It was also found that placenta previa is correlated with old age and higher number of deliveries and Caesarean interventions. The average birth week in patients with placenta previa was $35,2 \pm 2.7$. The rate of male newborns was found to be higher. Examining the relationship between placenta previa and blood parameters, no statistically significant difference was found between the three groups with respect to mean MPV levels. While the study found a significantly different PLR in patients in Group 2, no difference was found between groups in respect of NLR levels. The rate of the cases who delivered under urgent Caesarean section was significantly higher than those who delivered under selective Caesarean delivery. On the other hand, the rate of spinal anaesthesia application was higher than the rate of general anaesthesia. Of the patients diagnosed with placenta previa, 4.9% had to undergo hysterectomy and 95% fertility sparing

surgery. The study provided evidence that surgical interventions performed on patients with placenta previa give rise to very few complications, the most frequent of which is the bladder injury.

Key words: Placenta previa, MPV, PRL, NRL



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Plasentanın Genel Özellikleri Ve Embriyolojisi.....	3
2.1.1.Term plasentanın makroskopik özellikleri	3
2.1.2. Plasentanın yapısal özellikleri	4
2.1.3. İmplantasyon ve plasentanın meydana gelişi.....	6
2.1.4. Ovumun fertilize olması ve zigotun bölünmesi.....	6
2.1.5. İmplantasyon.....	7
2.1.6. Desidua	9
2.1.7.Trofoblast farklılaşması	13
2.1.8.Villus yapısı	15
2.1.9. İntervillöz dolaşım	16
2.1.10.Olgun plasentada maternal ve fetal kan dolaşımı	17
2.2.Fetal Dolaşım	18
2.3.Maternal Dolaşım	18
2.4. Plasenta Previa.....	19
2.4.1.İnsidans	21
2.4.2.Etiyoloji ve risk faktörleri	21
2.4.2.1. Maternal yaş.....	22
2.4.2.2. Parite.....	22
2.4.2.3. Önceki gebelikte plasenta previa öyküsü.....	22
2.4.2.4. Çoğul gebelikler.....	22
2.4.2.5. Sigara	23
2.4.2.6. Kokain.....	23
2.4.2.7. Geçirilmiş küretaj ve /veya sezeryan doğum öyküsü.....	23
2.4.2.8. Fetüs cinsiyeti.....	23
2.4.2.9. Etnik köken.....	23
2.4.2.10. Yüksek rakım.....	24
2.4.2.11. Kesinleşmemiş nedenler.....	24
2.4.3. Patofizyoloji	24
2.4.4. Klinik	25
2.4.5. Tanı	26

2.4.5.1.Ultrasonografi (USG).....	26
2.4.5.2.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	28
2.4.6.Plasenta previanın ilişkili olduğu durumlar.....	28
2.4.7.Yönetim.....	28
2.4.7.1.İzlem tedavisi.....	29
2.4.7.2Aseptomatik plasenta previada yönetimi.....	31
2.4.7.3.Semptomatik plasenta previada akut yönetim.....	31
2.4.7.4.Akut kanama sonrasında konservatif yönetim	32
2.4.8.Doğum zamanı ve şekli.....	32
2.5.Plasenta İnvazyon Anomalileri	34
2.5.1.Sıklık ve risk faktörleri	35
2.5.2.Patogenez.....	36
2.5.3.Tanı	36
2.5.3.1. Ultrasonografi (USG)	36
2.5.3.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG).....	37
2.5.4. Ameliyat Öncesi Konular	37
2.5.5. Doğum Zamanlaması Ve Doğum Şekli	38
2.5.6. Yönetim	38
2.5.6.1. Konservatif yönetimin tanımlanması	40
2.5.6.1.1. Konservatif tedavi sonrası takip.....	41
2.5.6.1.2. Konservatif tedavide uygulanabilecek ek tedaviler	42
2.6. Hematolojik Parametreler	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKÇA	63

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: İnsan Plasentasının Özellikleri	5
Şekil 2: Desiduanın 3 tabakası	11
Şekil 3: Trofoblast Değişimi ve Alt Grubu	14
Şekil 4: Intervillöz alanda dolaşımın şematik çizimi	17
Şekil 5: Miadında maternal kan akışı ile villus ağacı arasındaki ilişkiyi gösteren plasenta kısmının şematik çizimi	19
Şekil 6: Plasenta previa tipleri	20
Şekil 7: Plasenta invazyon anomalisi tipleri	35
Şekil 8: Grupların Oransal Dağılımı.....	47
Şekil 9: Plasenta Previa İnsidansı (%).	48
Şekil 10: Hastaların Yıllara Göre Başvuru oranları (%).	49
Şekil 11: Grupların Acil/Elektif Sezeryana Alınma Oranları.....	50
Şekil 12: Gruplarda fetüs cinsiyet oranları (%).	52
Şekil 13: Hastalara Verilen Eritrosit Süspansiyon Miktarları.....	53
Şekil 14: Plasenta Previa'da Komplikasyon Oranı (%).	53
Şekil 15: Cerrahi komplikasyonlar (%).	54
Şekil 16: Plasenta Previa Hastalarında uygulanan Cerrahi Tedavi (n).	54
Şekil 17: Grup 2'nin Relaparotomi Oranı (%).	55

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Hastaların Demografik Veriler.....	47
Tablo 2. Kronik Hastalık.....	48
Tablo 3. Grupların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4. Grupların Diğer Laboratuvar Parametreleri.....	50
Tablo 5. Gruplara uygulanan anestezi yöntemi.....	51
Tablo 6. Doğumda Gebelik Haftası ve Bebek Bilgileri.....	51
Tablo 7 . Grupların ortalama Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon İhtiyacı.....	52

KISALTMALAR

DIC: Dissemine İnvasküler Koagülopati

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

PLR: Trombosit /Lenfosit Oranı

NLR: Nötrofil /Lenfosit oranı

PİA: Plasental İnvazyon Anomalileri

NK: Natural Killer Hücresi

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

PCT: Platelet Konsantrasyonu

WBC: Beyaz Kan Hücresi

PLT: Trombosit

NEU: Nötrofil Hücresi

HGB: Hemoglobin

HCT: Hematokrit Düzeyi

LYM: Lenfosit Hücresi

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Plasenta previa, plasentanın uygun olmayan bir şekilde plasentasyonunun sonucu olarak internal servikal os üstünde ya da servikal osa yakın yerleşmesidir ve üçüncü trimesterde meydana gelen kanamaların en sık sebebidir. Bu sebeple maternal ve fetal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir (1). Plasenta previa, lokalizasyona göre dört grupta incelenir; total plasenta previa, parsial plasenta previa, plasenta previa marjinalis ve aşağı yerleşimli plasenta. Plasenta previa görülme sıklığı ortalama 1.000 gebelikte 2,8-15 arasında değişmektedir (1,2). Neden olan etiyolojik faktörler net bilinmemekle birlikte yapılan araştırmalarda bazı risk faktörleri saptanmıştır. Bu risk faktörleri arasında bilinen sebepler gravida, parite, maternal yaş, çoğul gebelikler, konjenital uterin anomaliler, sigara kullanımı, infertilite tedavisi görmesi, daha önce sezeryan ile doğum yapmış olması ve tekrarlayan abortuslardır (3). Kontrol edilemeyen vajinal kanamalar fertilite kaybıyla sonuçlanabilecek peripartum histerektomi riskini arttırmaktadır (4,5). Bununla beraber sezaryen oranlarında meydana gelen artış sebebi ile tüm dünyada plasenta previa, plasenta invazyon anomalileri riski artmakta olup bunun sonucunda maternal morbidite ve mortalitede artış olabileceği bildirilmektedir (6,7).

Plasenta previa tanısı almış gebeliklerin karakteristik bulgusu ikinci trimester sonu ya da son trimesterde meydana gelen ağrının eşlik etmediği vajinal kanamalardır. Doğum öncesi ve sonrasında artmış vajinal kanama, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), kanamaya bağlı hipovolemik şok, sezaryen ve sezaryen histerektomi, erken doğum gibi risklerde artış ile beraber perinatal ve maternal riskler artış göstermektedir (8). Pratikte bu vakaları ‘majör’ ve ‘minör’ olarak gruplandırmak da mümkündür. Majör plasenta previa vakaları, servikal osun tamamının ya da bir kısmının kapandığı; minör plasenta previa vakaları ise osun plasenta tarafından kapanmadığı previa marginalis ve aşağı yerleşimli plasenta grubundan oluşmaktadır (9).

Plasenta previa tanısı plasentanın internal servikal os ile olan ilişkisinin ultrasonografi ile görüntülenmesiyle konulmaktadır. Vakalar genellikle gebeliğin ikinci trimesterinden sonra ağrının eşlik etmediği vajinal kanama semptomu ile başvurumaktadırlar. Bu vakalarda ciddi kanamalara sebep olabilmesinden dolayı ultrasonografi ile plasenta previa tanısı ekarte

edilmeden dijital muayeneden sakınılmalıdır (10). Plasenta previa vakalarında görülebilecek komplikasyonlardan biri de yüksek mortalite ile sonuçlanabilecek plasental invazyon anomalileri (PIA)'dir. Plasenta invazyon anomalisi uterin myometriyal yapışma derinliklerine göre akreata/inkreata/perkreata olarak gruplandırılmaktadır. Son yıllarda plasenta invazyon anomalisi sıklıkla plasenta akreata şeklinde tanımlanmaktadır. Ortalama plasenta akreata insidansı 1/533 doğum şeklinde bildirilmiştir (11).

Plasenta previalı vakalarda daha önce geçirdiği sezeryanın artması plasenta invazyon anomalisi görülme ihtimalini arttırmaktadır (12). Bununla birlikte plasenta invazyon anomalisi ihtimalini arttıran diğer risk etkenleri gravide sayısının artması, parite, maternal yaş, geçirilmiş uterin cerrahi ve endometriyal defektlerdir (13).

Plasenta previa, masif maternal kanama ve yüksek morbidite nedeniyle günlük pratiğimizde önemli bir yer almaktadır. Ultrasonografik değerlendirmenin yanında basit kan sayımı parametreleri ile hesaplanan nötrofil /lenfosit oranı (NLR), trombosit /lenfosit oranı(PLR) gibi parametreler (14) ve bu parametreler arasında en güçlü prediktör olarak tanımlanan ortalama trombosit hacmi (MPV) (15) plasenta previa olgularının öngörüsünde yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde 2013-2017 yılları arasındaki plasenta previa tanısı konulup doğumunu kliniğimizde yapmış olan hastaların pre operatif kan parametrelerini inceledik. Bu tam kan parametreleri ile plasenta previa olguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plasentanın Genel Özellikleri Ve Embriyolojisi

Evrin canlılarda, gelişime paralel olarak daha komplike ve mükemmel türlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Canlılardaki gelişim embriyoların da daha korunaklı ortamlarda saklanmalarını sağlar. Memeliler gibi türler dışarda yaşayabilecek seviyeye ulaşana kadar gebelik ürünlerinin muhafaza edileceği sistemler geliştirmişlerdir. Plasenta, bu anlamda döllenmiş yumurtanın gelişimini ve maturasyonunu sağlayan ana organdır. Plasenta sayesinde gebelik materyali, yaşamının en komplike ve en hızlı değişime uğrayan evresini kendisi için özelleşmiş, uygun bir ortamda geçirir. Plasenta ile ilgili herhangi bir problem olması durumunda, gebelik materyali için en güvenilir olması gereken bu ortam gebelik materyaline zarar veren bir ortama dönüşür.

Plasenta, başarılı bir gebelik için anahtar rolü oynar. Plasenta oluşumu komplike bir mekanizmadır. Plasenta oluşumu ve gelişimi sırasında ortaya çıkan sorunlar, anne ve fetus sağlığı açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir.

Fertilizasyonun gerçekleşmesinden sonra embriyonun blastokist evresinde endometriumu implantasyonu ve normal bir plasentanın oluşumu sağlıklı bir gebeliğin oluşmasında ve devam etmesinde temel basamaklardır. İmplantasyon; öncelikle implante olabilecek bir blastokist ve blastokist için uygun ortamı oluşturan endometriumun eş zamanlı gelişmesi ile mümkündür. Endometrium ile blastokist arasında iletişimi sağlayan sayısız endokrin, parakrin ve otokrin sistem vardır. Bu mekanizmalar sayesinde anne ve gebelik materyali arasında mükemmel bir iletişim kurularak fetüsün annenin bağışıklık sistemi tarafından kabul edilmesi sağlanır ve anne ile gebelik ürünü iki farklı immun sistem olarak bir arada bulunabilir (16). Plasenta, fetüsün gelişimine devam edebilmesi için gerekli hormonal ortamı sağlayarak mükemmel anne ve fetus ilişkisinin temelini oluşturur.

2.1.1.Term plasentanın makroskopik özellikleri

Plasenta, kişisel farklılıklar göstermekle beraber ortalama ağırlığı 500 gram olup dışarıdan bakıldığında diskoid yapıda bir organdır. Bu veriler doğum şeklinden, doğum

haftasından etkilenebilir (17). Dışardan bakıldığında iki yüzü vardır: Umblikal kordun içerisinden çıktığı fetüse bakan kısmı ve endometriuma bakan maternal kısmı. Plasentanın fetüse bakan yüzü koryonik plate olarak adlandırılır. Fetal yüzey, fetüse ait koryonik damarların içinden geçtiği amnion zarı ile kaplıdır. Amnion zarının intakt epiteli ile kaplı olması nedeni ile dış yüzeyi düzgündür. Fetal yüzde koryonik damarlar ve umblikal damarlar amnion zarının altından birlikte seyreder. Anneye bakan yüz ise bazal plate olarak adlandırılır ve doğumun üçüncü evresinde plasentanın uterin duvardan ayrılmasıyla oluşan yüzeydir. Bazal tabakada ortalama 10-40 adet kotiledon bulunur. Kotiledonlar fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız yapılar değildir. Kotiledonlar gebelik haftası ilerledikçe büyümekle beraber toplam sayıları değişmez (18).

2.1.2. Plasentanın yapısal özellikleri

İnsan plasentası farklı özellikleri göz önüne alınarak sınıflandırılır. Fetal ve maternal dokular arasındaki akımın sirküler bir şekilde gerçekleşmesi nedeniyle diskoidal plasenta olarak adlandırılır (Şekil 1-a). Maternal ve fetal dokular arasındaki bağlantı biçimine bakılacak olursa, anne ve fetus üç boyutlu gözlemlendiğinde ağaca benzer yapılar oluşturması nedeni ile yapılar villus ağacı adı verilir. Bu yapılar çok küçük villuslara kadar ayrılır (Şekil 1-b). Fetal dokuların uterusu invazyonuna göre sınıflandırıldığında, plasenta hemokoryal (hemokoryoendotelyal) tiptedir (Şekil 1-c). İnsanda invaziv tipte plasentasyon gerçekleşmesi nedeni ile maternal dokulara invazyon maternal damarların hasarlanmasına neden olmaktadır ve bunun sonucunda oluşan plasentasyon şekline hemokoryal plasentasyon adı verilmektedir. Hemokoryal plasentasyonun iki özelliği bulunmaktadır: Fetal ve maternal dolaşım tamamen bağımsızdır, birbirine karışmaz ve intervillöz boşluk bulunan maternal kan direkt olarak sinsisyotrofoblastlar ile temas halindedir. Bu dolaşımda, fetal kan hemokoryal plasentanın intervillöz alanında fetal kapillerler içinde bulunur. Fetal kan; fetal kapillerlerin duvarları, intervillöz alandaki mezenkimal hücreler ve sitotrofoblastlar tarafından maternal kanın temas ettiği sinsisyotrofoblastlardan ayrılır. Bu sayede fetal ve maternal kan normal şartlarda birbiriyle karışmaz.

Bunu sağlayan tabakalar anneden fetüse doğru sıralanacak olursa;

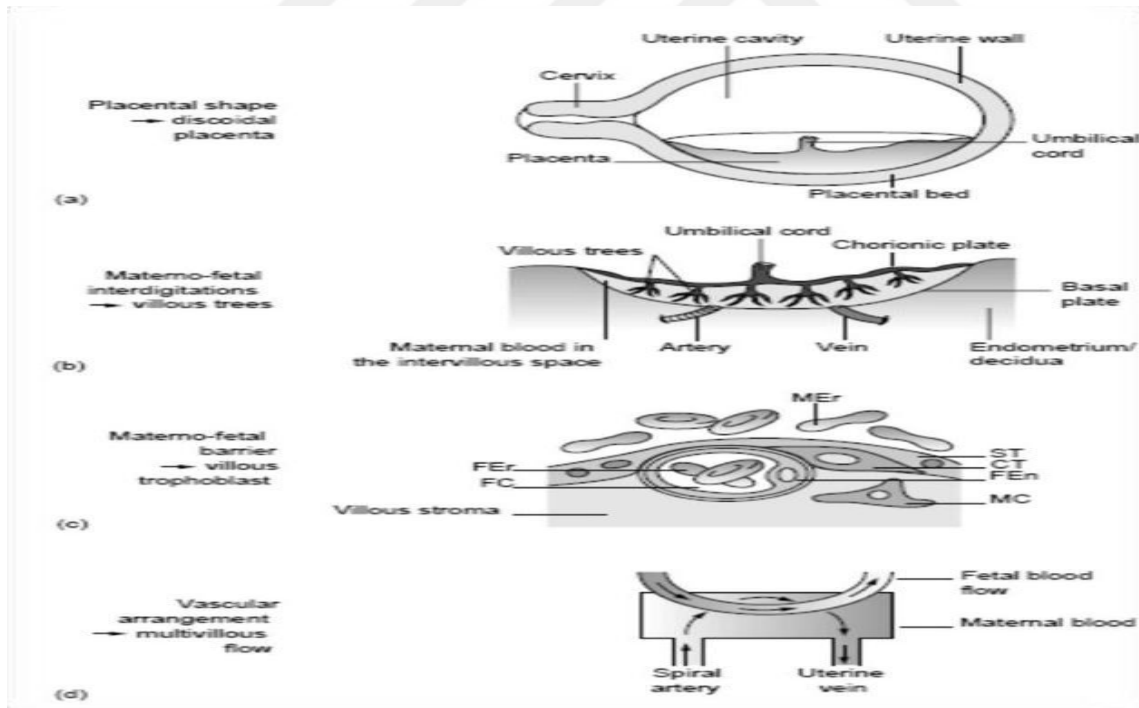
- I. Sinsisyotrofoblastlar
- II. Sitotrofoblastlar
- III. Trofoblastik bazal lamina

IV. Ekstraembriyonik mezoderm kaynaklı fetal konnektif doku

V. Fetal kapillerlerin endotel tabakası

Gebelik haftası ilerledikçe bu tabakalar mesafe olarak değişiklik gösterir. Sinsisyotrofoblastların kalınlığı gebelik haftası ilerledikçe 20 μm 'den 3,5 μm 'ye iner (19). Sitotrofoblastlar gebelik ilerledikçe devamlılığını yitirir, miad bir gebenin plasentasında villus yüzeyinin %20'sinde bulunmaktadır. Villus çapı gebeliğin ilerlemesiyle küçülür, yeni oluşturulan villuslar damar yüzeyine yakın olmakla beraber küçüktür. Bu nedenle birinci trimesterde 50-100 μm olan difüzyon mesafesi, üçüncü trimesterde 4-5 μm 'ye iner (20). Bu değişimler büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak içindir.

Plasentanın gruplandırılmasında önemli olan başka bir parametre, maternal ve fetüs arasındaki kan akımının yönüdür. Human plasentada damarsal yapı, villus ağacının bütün yönlerde dallanması nedeniyle kesin bir şekilde tanımlanamayan ve öngörülemeyen, farklı akım modeli multivillöz akım olarak isimlendirilir (Şekil 1-d).



Şekil 1: İnsan Plasentasının Özellikleri (19).

(a) diskoidal şekilli plasenta. (b) anne ve fetüs arasındaki bağlantılar, intervillöz boşlukta bulunan anneye ait kan içerisinde villus ağacı şeklinde görülür. (c) Hemokoryal tip plasantasyon, (d) anne ve fetüs kan akım şekilleri multivillöz şeklinde izlenmektedir.

CT: sitotrofoblast, ST: sinsisyotrofoblast, FC: fetal kapiller, MEr: Maternal eritrosit, FER: fetal eritrosit, FEn: fetal endotel, MC: mezenkimal hücre

2.1.3.İmplantasyon ve plasentanın meydana gelişi

İntauterin dönemde; fetüsün böbrek, karaciğer ve akciğer fonksiyonları tam gerçekleşmediği için anneye bağımlıdır. Plasenta, bu yaşamsal fonksiyonları anne ile olan mükemmel anatomik ilişkisi ile başarır. Anne ve fetüs arasındaki ilişki plasenta içerisindeki uteroplasental kan damarları sayesinde gerçekleşir. Uteroplasental kan damarlarının dış yüzeydeki sinsisyotrofoblastlar kanla temas eder. Bu sayede villusun iç kısmındaki bağ doku içerisinde bulunan fetal kapiller maternal kan ile besin ve gaz alışverişi sağlanır. Bu işlem, fetal ve maternal kan birbirine karışmadan gerçekleşir.

2.1.4. Ovumun fertilize olması ve zigotun bölünmesi

Ovulasyon gerçekleşmesi sonucu oluşan sekonder oosit ve kumulus oofolius overden atılır. Sekonder oosit batın boşluğuna atıldıktan sonra tuba uterinanın infundibulumu tarafından tutulmaktadır. Oosit, tuba uterinanın silialı epiteli ve tubanın peristaltizmi sayesinde uterusu ulaşır. Fertilizasyon, tuba uterinada ve yaklaşık olarak ovulasyon gerçekleştikten sonraki bir kaç saat içinde gerçekleşir. Bu süre bir günü geçmez.

Fertilizasyonun gerçekleşebilmesi için spermatozoa, oosit tuba uterinaya ulaşmadan önce tuba uterinaya ulaşmış olmalıdır. Gebeliklerin birçoğu, ovulasyon gerçekleşmeden bir iki gün önce veya ovulasyonun olduğu günde olan cinsel ilişki ile oluşmaktadır. Bu nedenle ovulasyon ve fertilizasyon sonrası gelişim yaşları benzerdir.

Fertilizasyonun gerçekleşmesi ile ilgili basamaklar moleküler düzeyde oldukça komplikedir. Spermatozoanın foliküler hücreler arasından ve zona pellusida içinden geçişi ile sitoplazmaya ulaşması karmaşık moleküler mekanizmalarla mümkündür (21). Tuba uterinada meydana gelen fertilizasyondan sonra ovum, 46 kromozomlu zigota dönüşür ve sonrasında yarıklanma yoluyla blastomerler meydana gelir. Diploid hücreli zigotta, polar cisim ile blastomerler perivitellin sıvı içinde serbesttir ve zigotun etrafı kalın zona pellusida ile çevrilidir. Zigot, tuba uterinada 72 saat süresince yavaşça bölünmeye devam eder. Blastomerler bölünmeye devam ettikçe morulayı oluşturur. Morula, 16 hücreden oluşan ve

görüntüsü dutu andıran hücre kümesidir. Morula, tuba uterinadan uterin kaviteye fertilizasyondan 72 saat sonra ulaşır. Blastomerler arasında sıvı birikmesiyle erken blastokist meydana gelir.

Fertilizasyondan yaklaşık 4-5 gün sonra 58 hücreli blastula, embriyoya oluşturacak olan 5 hücre -iç hücre kitlesi- ve trofoblastları meydana getirecek olan 53 hücreye -dış hücre kitlesi- şeklinde iki kısma ayrılır (22). 58 hücreli bir blastokist içinde bulunan, trofoektoderm şeklinde adlandırılan dış kısımda bulunan hücreler, embriyoyu meydana getiren iç kısımdaki hücrelerden ayırt edilebilmektedir.

Zigotun yarılanmasıyla önce morula, sonra blastokist oluşmaktadır. Morula dönemi 16 hücreli olduğunda başlar ve blastokist oluşunca sonlanır, bitişi 50-60 blastomerin olduğu zamana denk gelir. Blastokistin içerisinde trofoblastları meydana getiren dış hücreler ve embriyoyu meydana getiren iç hücre kitlesi ayırt edilebilmektedir. Geç blastokist aşamasında zona pellusida yok olur.

2.1.5. İmplantasyon

Gebeliğin gerçekleşmesinde en önemli basamaklardan biri implantasyon olmasıdır. İmplantasyon, uterin kavitede serbestçe hareket eden blastokistin, endometrium epitel tabakasına yapışması ve stromayı invaze ederek yerleşmesidir. Daha sonra plasenta oluşur. İmplantasyonun gerçekleşebilmesi için blastokistin ve endometriumun uyumu son derece önemlidir. Bu senkronizasyon için blastokist, endometrium implantasyona uygun olduğunda uterin kavitede bulunmalıdır. Endometriumun blastokisti yakalama becerisi menstruel siklusun 20-24. günleri ile sınırlıdır (23). Uterin kaviteyi kaplayan epitelin implantasyona hazır hale gelebilmesi, ovulasyon sonrası korpus luteumdan östrojen ve progesteron üretimine bağlıdır. Kavitenin reseptif olduğu dönem yakalanmazsa implantasyon ihtimali azalır, çünkü menstruel siklusun 24. gününden sonra reseptör etkileşimini engelleyerek blastokistin tutunmasını zorlaştıran, glikoproteinlerin sentezi başlar (24).

Blastokist ve endometriumda ayrı ayrı oluşan bir takım genomik ve nongenomik değişimler ve bu değişimlerin birbirleriyle olan kompleks iletişimi sayesinde implantasyon olur. Endometriumda glandüler ve stromal hücreleri kendi içerisinde, embriyo-endometrium hücreleri arasında endokrin, parakrin ve otokrin faktörlerle haberleşme halindedir. Bu

faktörlerden bazıları seks steroidleri, insan koryonik gonadotropin (hCG), büyüme faktörleri, sitokinler, adhezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve prostaglandinlerdir (25).

İmplantasyona hazırlanma amacıyla endometriumda meydana gelen en önemli hücresel değişiklik, luminal epitel hücrelerinin pinopod denilen bülböz yapılara dönüşmesidir. Stromada ise damarlanma ve permeabilite artışı olması nedeniyle ödem meydana gelir, desidual reaksiyon gelişir. Desidual reaksiyon, östradiol ve progesteron ile implantasyona uygun hale getirilmiş endometriumun blastokist tarafından uyarılması sonucu oluşur. Bu sırada endometriumun her yerinde stromal fibroblastlar farklılaşır.

Desidual hücreler glikojen, alkalın fosfataz, α -aktin, prolaktin ve büyüme faktörleri üreterek trofoblastların çoğalması ve differansiasyonunu sağlar. 107 hücreye ulaşmış blastokist, içinde biriken sıvıya rağmen, hacim olarak erken yarıklanma evreleriyle kıyaslandığında o evrelerden hacim olarak büyük değildir. Blastokist yaklaşık olarak 0,155 mm çapa sahip olup, bu çap fertilizasyon sonrası zigotun çapı ile hemen hemen eşittir. Bu evrede, embriyoyu meydana getirecek 8 hücrenin etrafı 99 adet trofoblast hücresi ile çevrelenmiştir. Yine bu evrede blastokist, geç evre blastokist şeklini almıştır. Sekretuar fazda bulunan endometrial bezlerden salgılanan proteazların etkisiyle blastokistin zona pellusidasını kaybettiği (hatching) bilinmektedir (26). Zona pellusidadan ayrılma, blastokistten salgılanan sitokin ve hormonların doğrudan endometrial reseptiviteyi etkilemesine neden olur. IL-1 α ve IL-1 β 'nın blastokistten salındığı ve bu sitokinlerin endometrium üzerinde direk etkilerinin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (27). Ayrıca embriyoların hCG salgılayarak endometrium reseptivitesini etkiledikleri tespit edilmiştir (28, 29). Blastokisti kabul etmeye hazır endometrium, lösemi inhibitör faktör (LIF) ve koloni-uyarıcı faktör-1 (CSF-1) sekrete ederek cevap verir. Bu faktörler, trofoblastların proteaz üretimini artırır. Sekrete edilen proteazlar, seçilmiş endometrium hücre dışı matriks proteinlerini parçalar ve böylece trofoblast invazyonunu sağlar. Özetle, zona pellusidanın yırtılması (hatching), sağlıklı bir gebelik için kritik adım olup endometriumun epitel hücreleri ile trofoblastların biraraya gelmesine ve trofoblastlardan salgılanan hormonların uterin kaviteye ulaşmasına izin verir.

Blastokist, fertilizasyon gerçekleştikten 5 gün sonra uterin kaviteye ulaşır ve implantasyon başlar. Fertilizasyon gerçekleştikten 6-7 gün sonra implantasyon olur. İmplantasyon 3 aşamada gerçekleşir (30):

1. Apozisyon: Uterin kaviteye ulaşan blastokistin endometrium epiteline tutunma evresidir. Bu evrede blastokist 107-256 hücreden meydana gelen bir yapı şeklindedir. Bu yapı endometrium epiteline gevşek bir şekilde tutunmaktadır. Blastokist, endometrium embriyoblastların bulunduğu embriyonik polden yaklaşıp. Trofoblastların apikal membranı ile endometrium epiteli yaklaşır.

2. Adezyon: Blastokistin endometriumun glandüler epiteline yapışma aşamasıdır. Endometriyal glandüler epitelin ufak çıkıntıları bulunan pinopodlar ile blastokistin dış yüzeyini oluşturan sinsisyotrofoblastların membranlarında bulunan çukurcuklar birbirinin içine geçerek kenetlenir. Bu aşamada adezyon sabitlenir. Adezyon, menstruel siklusun 20-21. günlerinde, blastokist ile endometrium gland hücreleri arasındaki lokal parakrin faktörler sayesinde gerçekleşir (31). Blastokistin endometrium gland hücrelerine başarılı tutunması, hücre adezyon moleküllerinin (cellular adhesion molecules= CAMs) salgılanmasındaki değişimleri içerir. Bu moleküler ailenin bir bileşeni olan integrinler, hücrelerin ekstrasellüler matriks proteinlerine adezyonuna aracı olur (32). Endometrial integrin proteinleri hormonal sistem ile düzenlenir ve implantasyon sırasında önemli bir grup integrin açığa çıkmaktadır (33). Özellikle $\alpha V\beta 3$ ve $\alpha 4\beta 1$ integrinlerinin endometrium epiteli üzerinde ortaya çıkması blastokistin endometriyuma tutunması ve reseptivitesinin bir bulgusu olarak görülür (34). Adezyon aşamasında, artık epitelo-koryal plasantasyon (trofoblastların damarları invaze etmediği plasantasyon tipi) oluşur.

3. İnvazyon: Endometrium adezyonu sonrası blastokistin, endometriumun içine doğru yol aldığı aşamadır. Embriyoya ait trofoblastik hücreler önce luminal epiteli ve bazal laminayı geçerek stromaya ulaşır, daha sonra maternal vasküler yatağa invaze olur (35,36). Trofoblastlar stromaya ulaşırken, stromada desidual reaksiyon oluşmaya başlar. Bunun oluşması için endometriumda proliferatif ve sekretuar değişimler oluştuğundan sonra endometriyumu invaze eden trofoblastlara yanıt verecek olgunlukta olması gerekir (37). Maternal vasküler yatağa ulaşan trofoblastlar damarlara invaze olur, böylece hemokoryal plasenta oluşumunu başlatır.

2.1.6. Desidua

Hemokoryal tipteki plasantanın gelişimi, trofoblastlar hücreleri ile desidual hücreler arasındaki etkileşim sonucu trofoblastların desiduyu infiltre etmesine bağlıdır.

Desidualizasyon -sekretuar endometrium tabakasının desiduya değişimi- blastokistten sekrete edilen maddelere bağlıdır.

Desidua yerleşim yerine göre 3 kısıma ayrılır. Blastokist implantasyon alanının doğrudan altında kalan desidua kısmı trofoblast invazyonu ile değişir ve desidua bazalisi oluşturur (diğer adı desidua plasentalistir). Blastokist büyüdükçe etrafını sarmalayan, blastokisti uterus boşluğunun diğer kısımlarından ayıran tabaka desidua kapslaristir. Bu tabakanın içerde kalan bölümünde -koryon leva- damarsal yapı bulundurmamaktadır ve ekstraembriyonik fetal yapı ile etkileşim ierisindeedir. Desiduanın nc tabakası uterin kavitenin geri kalan kısmını örter ve adı desidua parietalistir. Desidua kapsülaris ile desidua parietalis bazı yerlerde birleşerek desidua verayı oluşturur (şekil 2).

Gebeliğin ilk dönemlerinde, gebelik kesesinin uterin kaviteyi doldurmaması nedeni ile desidua kapsülaris ile desidua parietalis arasında bir boşluk bulunmaktadır. Gestasyonel kese 14-16. haftalarda uterin kaviteyi dolduracak kadar büyür, sonrasında desidua kapsülaris ile desidua parietalis birleşerek uterin kavite fonksiyonel olarak kapanmış olur. Erken gebelik haftasında desidua daha çok kalınlaşır ve 5-10 mm kalınlığa ulaşır. Gebeliğin ilerleyen haftalarında, fetüs büyümesi ve amnion miktarının artması ile desiduanın kalınlığı azalır.

Desidua, gebelik boyunca farklılık gösteren çeşitli hücre gruplarından oluşmaktadır (39). Desiduanın ilk hücreleri, endometrial stromal hücrelerin ve kemik iliği kaynaklı hücrelerin değişimiyle oluşur. Desiduanın zona kompakta tabakası, yuvarlak nükleuslu, büyük, sıkışık, epiteloid, poligonal ve hafif boya tutan hücrelerden oluşmaktadır. Stromal hücrelerin birçoğunda, yakındaki hücrelerle anastomoz yapmaya yarayan uzun protoplazmik çıkıntılar izlenir.

Gebeliğin erken safhalarında, desidua içinde çok sayıda, büyük, granüler lenfosit görülür. Bu lenfositler desidual natural killer (NK) hücreleri olarak isimlendirilir. Periferik kandaki NK hücrelerinin %90'ı yüksek sitolitik aktivite gösterir iken kalan %10 NK düşük sitolitik aktiviteye karşın artmış sitokin salgılama özelliği taşımaktadır. Desiduada ise periferik kan ile tezat oluşturacak şekilde, NK hücrelerinin %95'i sitokin sentezleme özelliğine sahiptir. Ayrıca, bu hücrelerin yaklaşık yarısında anjiogenik faktör sentezleme özelliği de vardır. Bu nedenle desidual NK hücrelerinin, trofoblast invazyonu ve anjiogenez olayında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Gebeliğin erken döneminde, desiduanın zona spongioza tabakasında, bariz hiperplazi yapan ve zayıf stroma ile ayrılan büyük bezler görülür. Bu bezler, erken gebelikte, tipik silindirik uterus epiteliyle kaplıdır ve blastokistin beslenmesi için önemli olan yoğun sekretuar aktiviteye sahiptirler. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, epitel giderek kübik veya düz bir hale dönüşür ve daha sonra dejenere olarak bezlerin lümenine dökülür. Gebeliğin geç safhalarında ise desiduanın glandüler kısımları genellikle ortadan kaybolur.

Desidua bazalis, plasentanın bazal tabakasının oluşumuna katılır ve iki önemli farklılıkla histolojik olarak desidua parietalisten ayrılır. İlk olarak, desidua bazalisin zona spongioza denen kısmı arter ve genişlemiş venler içerir, gland içeriği çok düşük ve termde bezlerin tamamen kaybolduğu görülür. İkinci olarak, desidua bazalis, interstisyel trofoblast hücreleri ve trofoblastik dev hücreler ile invaze edilir. Dev hücreler, desiduada daha fazla bulunmakla beraber genellikle miyometriumun üst tabakasına geçer. İnvazyonu gerçekleştiren trofoblastların desiduaıyla karşılaştığı fibrinoid dejenerasyon tabakasına Nitabuch tabakası denilir. Placenta akreata gibi desiduanın kusurlu olduğu durumlarda nitabuch tabakası bulunmaz.

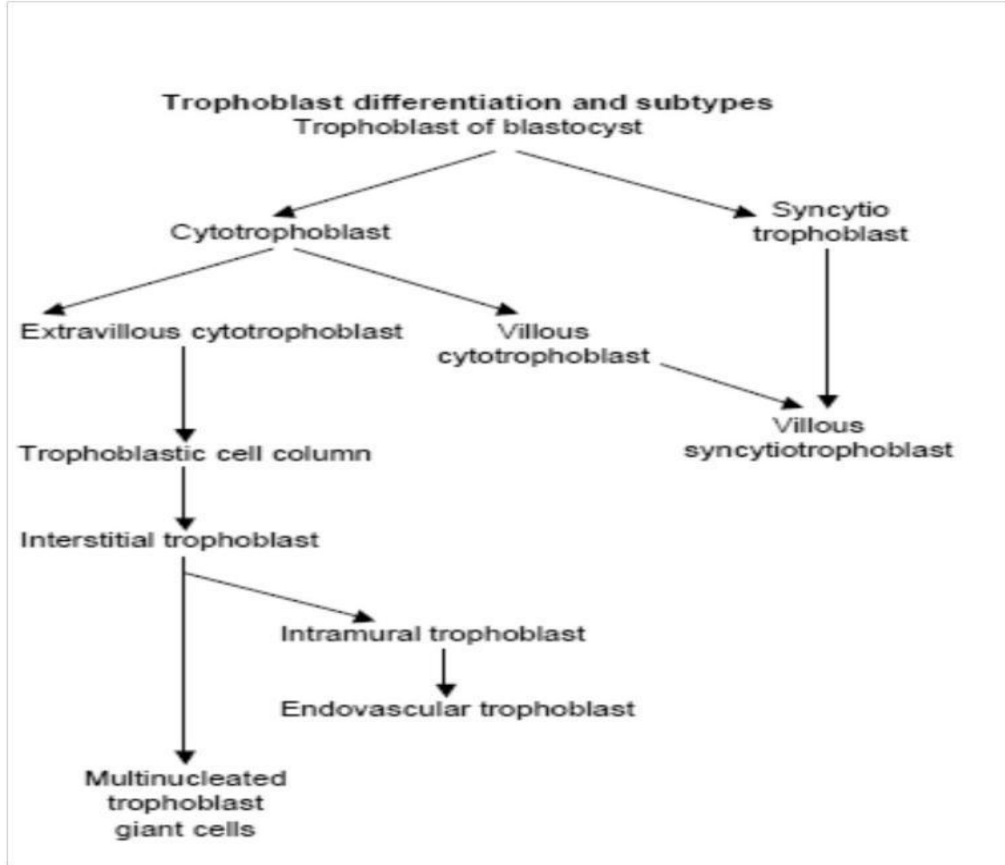
2.1.7.Trofoblast farklılaşması

Plasenta, blastokistten farklılaşan ilk doku olan trofoektoderm ile oluşmaya başlar. Embriyoda farklılaşmaya başlayan ilk hücreler trofoblastlardır ve trofoektodermal hücrelerden köken alırlar (40). Trofoblastlar, erken blastokist evresinden term plasentaya kadar, fetal-maternal ara yüzde kritik öneme sahiptirler ve sağlıklı bir gebelik için gereklidirler. Tüm plasental oluşum içerisinde trofoblastlar yapı, fonksiyon ve gelişim açısından en çok değişim gösteren hücrelerdir. Trofoblastların yayılma yeteneği blastokistin desiduya tutunmasına yardımcı olur. Bunun yanı sıra gebelik ürününün beslenmesini sağlar ve gebelik boyunca endokrin bir organ gibi işlev görerek gebeliğin devam etmesini, annenin gebeliğe uyumunu sağlar.

Fertilizasyon sonra 8. günde, blastokist implantasyonunu takip ederek, trofoblastlar dışta multinükleer ilkel sinsisyotrofoblastlara, içte ilkel mononükleer sitotrofoblastlara dönüşür. İlkel sinsisyotrofoblastlar, dışta endometrium ile direkt temas halinde olan hücrelerin birleşmesiyle medana gelir. Sitotrofoblastlar; sürekli çoğalarak sitotrofoblast ve sinsisyotrofoblastlar için kaynak oluşturur, her iki hücre tipi için de germinal hücrelerdir (41). Her bir sitotrofoblast DNA sentezi ile mitoz bölünme yeteneğine, bir hücre sınırına ve tek nükleusa sahiptir; oysaki bu özellikler sinsisyotrofoblastlarda bulunmaz (42). Sinsisyotrofoblastların kendine ait hücresi bulunmaz, sitoplazmaları şekilsiz ve hücre sınırları belirgin değildir. Ayrıca çeşitli boyut ve şekillerde nükleusları vardır. Sinsisyotrofoblastlar, embriyoyu ve sitotrofoblastları tamamen sarar. Dolayısıyla ilk implantasyon aşamasında maternal hücreler ile direkt temas halinde olan tek embriyonik hücre tipi sinsisyotrofoblastlardır diyebiliriz (43). Bu hücrelerde devamlılık gösteren bir sinsisyal çizgi izlenir. Bu yapı sayesinde madde taşınmasının kontrolü ayrı ayrı hücrelerin katılımına bağlı olmadığından sinsisyotrofoblastlar içinden madde taşınmasını kolay hale getirir.

Trofoblastlar implantasyon işlemi bitince villöz ve ektravillöz trofoblastlar olmak üzere iki grupta farklılaşır (Şekil 3). Villöz trofoblastlar, plasentanın koryonik villuslarını meydana getirir ve primer fonksiyonu anne ile fetus arasındaki oksijen ve besin alışverişini gerçekleştirmektir. Ektravillöz trofoblastlar ise desidua ve miyometriumun içine doğru göç eder ve maternal damarları da penetre edip farklı maternal hücre tipleriyle ilişkiye girer (44). Bu trofoblastların, intervillöz dolaşım ile ilişkisi bulunmamaktadır. Ektravillöz trofoblastlar

interstisyel trofoblastlar ve endovasküler trofoblastlar olarak farklılaşır. İnterstisyel trofoblast, maternal desiduayı invaze eder ve sonuçta, daha önce de bahsedildiği gibi, plasental yataktaki dev hücrelerin oluşumu için miyometriumun içine girer. Bu trofoblastlar ayrıca, maternal spiral şekilli arterleri de çevreler (45). Endovasküler trofoblastlar ise, spiral arterlerin lümenlerine girer. Fenotipik olarak, interstisyel trofoblastlar endometrial fibroblastları taklit eder. Endovasküler trofoblastlar ise endotel hücrelerini taklit eder. Ekstravillöz trofoblastların bulundukları ortama uyum sağlama ve değişebilme özelliği vardır. Ekstravillöz trofoblastları kanser hücrelerinden ayrılan özellik, invaziv karakter taşımalarına rağmen proliferasyon yapmamalarıdır (46).



Şekil 3: Trofoblast Değişimi ve Alt Grubu (47)

Blastokistten ilk değişim gösteren hücre grubu trofoblastlardır. Bu aşamadan sonra, daha ileri farklılaşmayla sinsisyotrofoblastlar ve plasental villusların ana bileşenleri olan villöz sitotrofoblastlar ve villöz sinsisyotrofoblastlar meydana gelir. Maternal yapıları invaze

eden trofoblast hücreleri ekstrasvillöz trofoblastlar şeklinde adlandırılır. Ekstrasvillöz trofoblastların tüm diğer alt grupları interstisyel trofoblastlardan meydana gelmektedir (47).

2.1.8.Villus yapısı

İmplantasyondan yaklaşık 4-5 gün sonra (fertilizasyon sonrası 12-15. gün), plasenta ekstraembriyonik mezoderm tabakası ile trofoblast (sitotrofoblast ve sinsisyotrofoblast) hücreleri tarafından oluşturulur. Sitotrofoblastların tek sıra sinsisyotrofoblastlarla çevrili olduğu trofoblast kolonları primer (birincil) villusları meydana getirir. Fertilizasyondan sonraki 5-20. günlerde bu trofoblast kolonlarının içine alttaki ekstraembriyonik mezodermin girmesi ile sekonder (ikincil) villuslar meydana gelir. Fertilizasyondan sonraki 21. günden itibaren ise, bu kolonlara mezoderm hücreleri ile birlikte göç eden hemanjioblastlar sayesinde anjiogenezis başlar ve bu yapı, bundan böyle tersiyer (üçüncül) villus olarak adlandırılır. Tersiyer villusun içinde plasental damarlanma ve fetal dolaşım başlamıştır, bu yüzden postkonsepsiyonel 3. haftada fonksiyonları olgunlaşmış villuslardan bahsedilebilir. Fetal-plasental dolaşım, embriyonun kan damarları koryonik damarlarla bağlantıya geçince tamamlanır.

Villuslar; ortada villöz stroma ile onu çevreleyen sitotrofoblastlar ve sinsisyotrofoblastlardan oluşur. Villöz stroma, fetal mezodermden köken alır ve stromada fetal damarlar, damarları çevreleyen kontraktıl hücreler, konnektif doku hücreleri ve değişken sayıda fetal makrofaj (Hofbauer hücreleri) bulunur. Fetal damarları çevreleyen kontraktıl hücreler, parakrin etkiyle fetal damarların kontraksiyonunu ve dilatasyonunu sağlar. Bu sayede fetal dolaşım ile materno-fetal dolaşım düzenlenir. Konnektif doku hücreleri ürettikleri konnektif doku elemanları ile villusun stabilitesini sağlar. Hofbauer hücrelerinin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, sentezledikleri büyüme faktörleri ve sitokinler ile villus yapısında bulunan hücrelerin büyümesinde ve farklılaşmasında rolü olduğu düşünülmektedir (20).

Villusun çevresi, sinsisyumun dış tabakası ve Langhans hücreleri olarak da bilinen sinsisyotrofoblastların iç tabakası ile döşenmiştir. Villusların uçlarındaki sitotrofoblastların çoğalması, çapa villus (anchoring villi) şeklinde trofoblastik hücre kordonlarını oluşturur. Çapa villustaki bu hücre kordonları, fetal mezenkimal hücreleri tarafından invazyona

uğramaz ve desiduaya bazal tabakadan tutunur. Bu yüzden, intervillöz alanın maternal tarafa bakan zemini, trofoblastik hücre kordonlarından, trofoblastik kabuğu çevreleyen sinsisyumdan ve bazal tabakanın desiduasından meydana gelir. Intervillöz alanın çatısı, aynı zamanda koryonik plağın zeminini oluşturur ve bu alan, içerde fibröz mezoderm dışarıda ise trofoblastların oluşturduğu çift katmanlı bir yapıya sahiptir. Koryonik plak, tam olarak, 8-10. haftalarda, amniyonik ve primer koryonik plak mezenkimi birleşince oluşmaya başlar. Bu süreç, allantoisi ve bağlayıcı sapı çevreleyen ve tüm bu yapıları, umbilikal kordonu oluşturmak üzere birbirine bağlayan amniyon kesesinin gelişimiyle tamamlanır (48).

Villuslar, makroskopik olarak ağaç gibi yapılanmışlardır. Her bir villus ağacı plasentanın koryonik tabakasından kalın bir kök şeklinde çıkar ve ileriye doğru uzandıkça dallanır. Bunların çoğu intervillöz mesafede serbestçe yüzer (yüzen-floating villus), az bir kısmı maternal stromaya girer (çapalanan-anchoring villus).

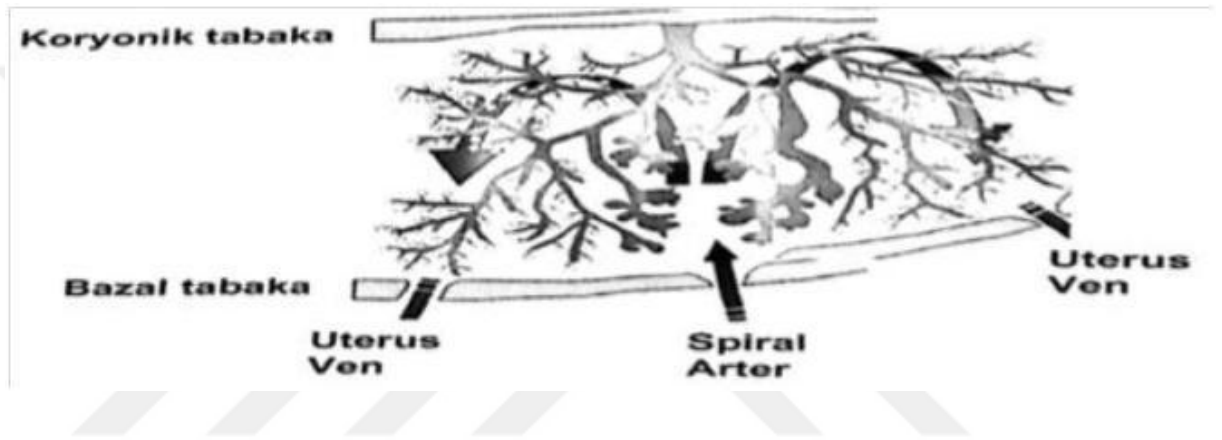
Herbir villus ağacı ve çevresindeki intervillöz mesafe fonksiyonel bir ünite oluşturur. Bu fonksiyonel ünite “plasentone” olarak adlandırılır ve bir plasentada, her biri ortalama 2-4 cm büyüklüğünde ortalama 60-70 adet plasentone vardır (20).

2.1.9. Intervillöz dolaşım

Hemokoryal plasentada maternal kan damar içinde değil, serbest olarak villusların etrafında dolaşır. Maternal kanın serbest olarak dolaştığı bu mesafeye intervillöz mesafe adı verilir. Gebeliğin ilk 2-3 haftasında spiral arterlerin lümenleri endovasküler tıkaç ile kapalıdır. Bu yüzden gebeliğin erken dönemlerinde intervillöz mesafede gerçek bir dolaşım ve maternal kan yoktur, maternal kandan süzülen plazma vardır. Erken gebelik ürünü, plazmadan oluşan bir besi yerinin içindedir (49). Bu olay, öncelikle gebelik ürününün kan akımının basıncı ile mekanik olarak süpürülmesini önler. Ayrıca gebelik ürününün gebeliğin erken evresinde (özellikle 7-13 hafta) düşük oksijenli basınçta ve nisbeten oksijensiz bir ortamda gelişmesine olanak sağlar. 10. gebelik haftasından sonra, trofoblastik tıkaçlar açılır, geçiş dönemi olan 10-14. gebelik haftaları arasında primitif plasentanın 2/3'ü yok olur ve intervillöz mesafede gerçek anlamda maternal kan akımı oluşmaya başlar (50).

Bazal tabakada intervillöz mesafeye açılan yaklaşık 50-100 spiral arter ve 50-200 maternal venöz çıkış bulunur (20). Spiral arterler, plasentonun merkezine denk gelen alandan

açılır. İntervillöz mesafedeki kanın drene olduğu uterus venleri ise, plasentonun periferine yerleşmiştir. Dolayısıyla, intervillöz mesafede kan akımı fiskiye tarzında organize olur ve bu sayede intervillöz mesafedeki maternal kanın her atımda perifere doğru itilmesi sağlanır. Parsiyel oksijen basıncı da, plasentonun merkezinde en yüksek iken, perifere doğru gittikçe azalır (51). Maternal dolaşım sayesinde fetal dolaşım oksijeni alır. Her iki dolaşıma ait sorunlar, plasenta içindeki oksijen basıncını etkileyip, intervillöz mesafedeki dengeyi bozabilir (Şekil 4).



Şekil 4: İntervillöz alanda dolaşımın şematik çizimi (52).

2.1.10. Olgun plasentada maternal ve fetal kan dolaşımı

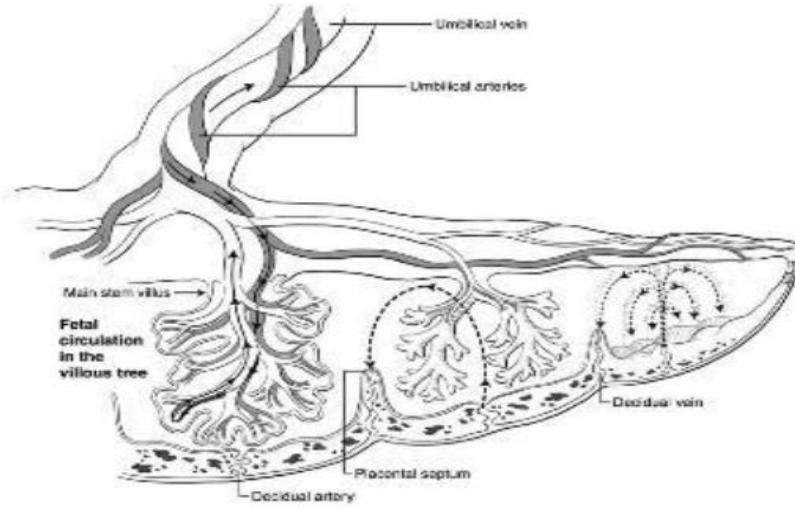
Plasentanın anatomisi ön planda fetal kapiller yatak ile maternal kan arasındaki vasküler ilişkilere dayanır. Plasentanın fetal yüzeyi, altından fetal koryonik damarların aktığı saydam amniyon zarıyla kaplıdır. İn situ plasenta kesitinde sırasıyla, amniyon, koryon, koryonik villus ve intervillöz alanlar, desidual (bazal) tabaka ve miyometrium tabakaları görülür. Plasentanın maternal yüzeyi, septalar tarafından oluşturulan oluklarla düzensiz loblara ayrılır ve daha önce de belirtildiği üzere septalar koryonik tabakaya kadar ulaşmadığından bölme fonksiyonu kısmi olarak oluşur. Plasentanın bulunduğu alanın altında kalan uterus kısmına plasenta yatağı denilir. Plasental yatakta yaklaşık 100-150 tane 200-300 µm çapında spiral arter vardır (53).

2.2. Fetal Dolaşım

Fetüsten gelen oksijeni az, venöz benzeri kan, umblikal korddaki iki umblikal arter aracılığıyla plasentaya taşınır. Oksijen içeriği yüksek maternal kan ise, fetüsey plasentadan tek bir umblikal ven aracılığıyla gelir (Şekil 5). Umblikal kordon ile plasentanın birleşim yerinde, umblikal damarlar amniyonun altında dallanmaya başlar ve sonuçta terminal dallanmaların içinde kapiller bir yumak oluşur. Koryonik tabakada plasentanın fetal yüzeyi boyunca seyreden umblikal damar dalları, plasenta yüzey damarları veya koryonik damarlar olarak isimlendirilir. Bunlar vazoaktif maddelere duyarlı olan damarlardır. Koryonik arterler, her zaman koryonik venlerin üzerinden geçer; histolojik kriterlerle ayırt edilmeleri zor olduğu için bu damarlar ancak bu özellikleriyle tanınır. Koryonik arterler, bir kotiledonu kanlandıran end arterlerdir.

2.3. Maternal Dolaşım

Maternal kan, maternal arteryel basınç yardımıyla bazal tabakaya gelir ve koryonik tabakaya doğru yukarı yönde seyir gösterir. Koryonik villusun dış mikrovillus yüzeyini sular, daha sonra bazal tabaka içindeki venöz açıklıklara geri döner ve uterus venlerine katılır. Böylece maternal kan, maternal arteryel basıncın itme gücü ile plasentayı rastgele bir şekilde katetmiş olur. Uterus dolaşımını; uterin arterlerden köken alarak arkuat, radial, bazal ve spiral arterler şeklinde seyir gösterir. Intervillöz alana ulaşan maternal kan, son dal olan spiral arterlerden ulaşır. Spiral arterler genellikle uterus duvarına dik, spiral venler ise uterus duvarına paralel seyreder. Bu yapı sayesinde, uterus kontraksiyonları sırasında venler daha kolay kapanır ve maternal kanın intervillöz alanda sıkışması engellenmiş olur. Intervillöz alana olan arteryel açıklıkların sayısı, sitotrofoblast invazyonu ile giderek azalır. 30. haftadan sonra belirgin venöz pleksus, desidua bazalisi miyometriumdan ayırır, böylece doğumda plasentanın ayrılması için alan oluşturulur.



Şekil 5: Miadında maternal kan akışı ile villus ağacı arasındaki ilişkiyi gösteren plasenta kısmının şematik çizimi (19).

Maternal kan intervillöz alana fişkirir tarzda dolar, villusların çevresini kanlandırıldığı zaman fetal kanla alışveriş sağlanmış olur. İçeriye doğru akan kan, venöz kanı endometrial venlere doğru iter. Umblikal arterler oksijensiz fetal kanı plasentaya, umblikal ven ise oksijenlenmiş kanı fetüse taşımaktadır. Her bir villus ağacı ve çevresindeki intervillöz mesafe birlikte bir plasentonu oluşturur. Bir veya az sayıda birkaç plasenton bir plasenta lobunu oluşturur. Plasenta lobları birbirinden plasental (desidual) septumlar ile ayrılır (19).

2.4. Plasenta Previa

Plasenta previa, plasantanın internal servikal os üstünde ya da servikal os yakınında olma durumudur ve üçüncü trimester kanamalarının en sık sebebidir. Bu sebeple anne ve/veya bebeğin morbidite ve mortalitesinde önemli bir sebep oluşturur (1). Plasenta previanın dört grubu tanımlanmıştır.

G1:Plasenta alt kısımda yerleşmesine rağmen plasenta alt sınırı internal servikal osa ulaşmaz.

G2: Plasenta alt sınırı servikal osta sonlanmakta olup servikal osu kapatmamaktadır.

G3: Plasenta kenarı osu bütünüyle kapatmakta olup plasenta asimetric seyretmektedir.

G4: Plasenta servikal osu bütünüyle kapatmakta olup plasenta simetrik seyretmektedir.

Bu sınıflama sistemi de yaygın bir şekilde kullanılsa da diğerleri plasantanın ultrasonografik görüntüleri ile tanımlanmaktadır (54). Başka bir anatomik gruplandırma şekli aşağıdaki gibidir (**Şekil 6**);

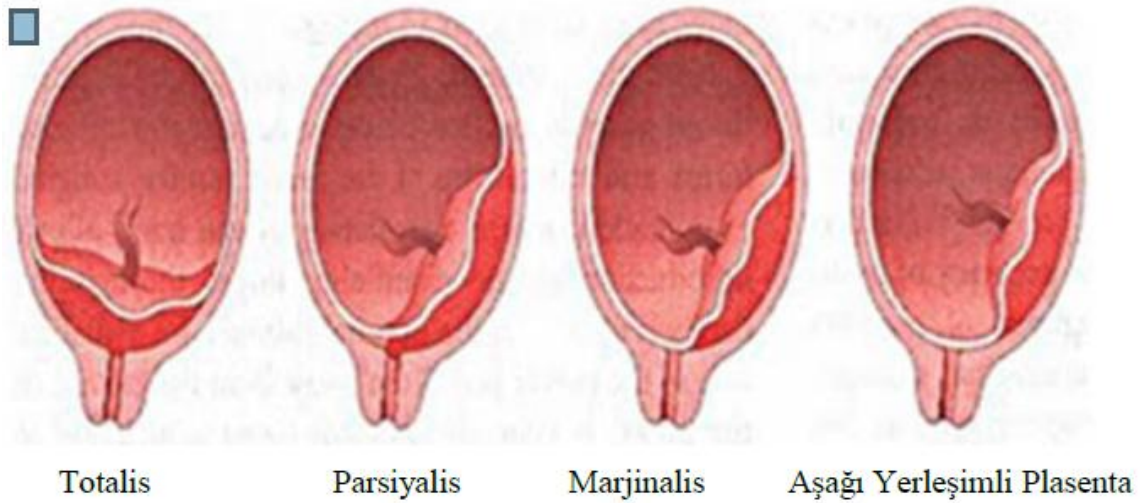
1.Plasenta previa totalis: Plasenta servikal osu bütünüyle kapatmaktadır

2.Plasenta previa parsiyalis: Plasentanın servikal osu kısmı olarak kapatmasıdır.

3.Plasenta previa marjinalis: Plasentanın alt kenarı servikal osu ulaşmakla beraber servikal osu kapatmaz.

4.Aşağı yerleşimli plasenta: Plasentanın alt sınırı servikal osu yakın olmakla birlikte osu ulaşmaz (54)

Başka bir gruplandırma hastanın servikal muayenesine göre yapılır. Örneğin 2 cm servikal dilatasyon esnasında aşağı yerleşimli plasenta iken, 8 cm servikal dilatasyon gerçekleşmişse plasenta previa parsiyalis şeklini alabilir. Dijital muayenenin plasenta previa hastalarında önerilmemesi nedeni ile bu alternatif sınıflama bireysel klinik uygulamalar ile sınırlanmıştır (54).



Şekil 6: Plasenta previa tipleri (55)

Kanamaların sık sık olması nedeni ile plasental infarkt alanları oluşmaktadır ve bu alanlar fibrotik odaklara dönüşerek plasental yetmezliğe sebep olur. Plasental yetmezlik, fetal gelişim geriliği ve prematüriteye sebep olarak fetal ve neonatal mortalite ve morbidite sayısında artış ile sonuçlanır (56).

Perinatal dönemde; post-partum kanama, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), hipovolemik şok, sezaryen ve sezaryen histerektomi, erken doğum gibi riskleri arttırarak fetal ve maternal hayatı tehdit eden risk faktörlerinin artmasına neden olmaktadır (8). En belirgin klinik özelliği, ikinci trimester sonlarına doğru olan ağrının eşlik etmediği, son trimesterde da tekrarlayabilen spontan vajinal kanamadır. Kanamanın erken gebelik haftalarında başlaması, sonraki gebelik haftalarında erken müdahale ihtiyacını arttırır. 22. gebelik haftasından önce ultrasonografi ile plasenta previa tanısı konulmasından kaçınmak gerekir. Çünkü gebelik haftası ilerledikçe, özellikle ikinci trimester sonuna doğru bakılan ultrasonografide plasenta previa tespit etmek daha doğru ve kesin özellik taşımaktadır (10).

Sezaryen sayılarının son yıllarda artmış olması ile beraber plasentanın sezaryen skar hattına yerleşmesinde artışa bağlı olarak plasenta akreata hastalarının artmasına ve buna bağlı olarak maternal morbidite ve mortalitenin daha da artmasına sebep olur (52).

2.4.1. İnsidans

İnsidans verilerinin farklı çalışmalarda değişik sonuçlar vermesiyle beraber plasenta previa ortalama 300 doğumda 1 görülmektedir (57, 58). Plasenta previalı hastaları inceleyen 58 gözlemsel çalışmanın toplandığı sistematik bir derlemede, insidans 1000 doğumda 3,5 ile 4,6 olarak bulunmuştur. Plasenta previa insidansı gebeliğin erken haftalarında yüksek saptanmasına rağmen, ileri gebelik haftalarında bu insidans azalmaktadır (1).

2.4.2.Etiyoloji ve risk faktörleri

Plasenta previa; embriyonun alt uterin segmente implantasyonu sebebiyle meydana gelir. Altta yatan etyolojik faktörler tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber yapılan çalışmalarda bazı risk faktörleri tespit edilmiştir (3, 54, 59, 60). Bu risk faktörleri;

- 1) Maternal yaş
- 2) Parite
- 3) Plasenta previa öyküsü
- 4) Çoğul gebelikler
- 5) Sigara kullanımı
- 6) Kokain kullanımı

- 7) Daha önce küretaj yapılması ve önceki doğumunun sezeryan olması
- 8) Erkek fetüs
- 9) Etnik köken
- 10) Yüksek rakımda yaşama
- 11) Konjenital uterin anomaliler
- 12) Tekrarlayan düşükler
- 13) İnfertilite tedavisi

2.4.2.1. Maternal yaş

Anne yaşının ileri olmasının plasenta previa sıklığını arttırdığı düşünülmekte olup bunun sebebi ileri yaştan ziyade, artmış doğum sayısının bir yansıması olabilir. Ancak 10 yıllık sürede insidanstaki % 0,3'den %0,7' ye artış daha yaşlı bir obstetrik popülasyon oluştuğunu gösterebilir. Görülme ihtimali 19 yaş ve altında kadınlarda 1500 gebelikte 1 iken 35 yaş sonrası kadınlarda 100 gebelikte 1'dir (61). Otuz beş yaş ve üzeri kadınlarda plasenta previa riski 4 kat artmış iken 40 yaş ve üstü kadınlarda bu risk 9 kat artmaktadır (62, 63).

2.4.2.2. Parite

Yapılan çalışmalarda plasenta previa sıklığının doğum sayısı artışı ile paralel olarak arttığı saptanmıştır. Nullipar ve grandmultipar kadınlar arasında yapılan bir çalışmada plasenta previa riski nullipar kadınlarda 1000 gebelikte 2 saptanırken, grandmultipar kadınlarda 100 gebelikte 5 olarak saptanmıştır (64, 65).

2.4.2.3. Önceki gebelikte plasenta previa öyküsü

Daha önceki gebeliklerinde plasenta previa tanısı olan kadınlarda, sonraki gebeliklerinde plasenta previa gelişme riskini relatif olarak 8 kat arttırmaktadır. Artan bu riskin nedeni bilinmemektedir (63).

2.4.2.4. Çoğul gebelikler

Çoğul gebeliklerin plasenta previa riskini arttırdığına dair net bir bilgi bulunmamaktadır. İkiz gebeliklerde plasenta previa insidansının arttığını gösteren çalışmalar mevcut olsa bile, yapılan başka çalışmalarda bu risk gösterilememiştir (66, 67). Ananth ve ark. tekil ve çoğul gebelikleri plasenta previa riski açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada,

çoğul gebeliklerde plasenta previa oranını % 40 olarak tespit etmişlerdir (68). Buna plasental kütlenin oluşturduğu yüzey alanındaki artışın neden olabileceği ileri sürülmektedir (56).

2.4.2.5. Sigara

Sigara plasenta previa riskini 2 kat arttırır (56, 69-71). Bu riskin sebebi, karbon monoksit hipoksemisinin kompensatuvar plasenta hipertrofisine neden olmasıyla açıklanabilir (71). İnflamatuvar veya atrofik değişimlere bağlı olarak oluşan desidual vaskülarizasyon defektlerinin de plasenta previa oluşumuna katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (71).

2.4.2.6. Kokain

Kontrollü bir çalışmada kokain kullanımının plasenta previa için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (60).

2.4.2.7. Geçirilmiş küretaj ve /veya sezeryan doğum öyküsü

Geçirilmiş uterin cerrahi plasenta previa oluşumuna sebep olur. Geçirilmiş küretaj, plasenta previa riskini hafif arttırırken, geçirilmiş sezeryanlar plasenta previa oluşumunu yüksek oranda arttırmaktadır (72). Daha önceki doğumun sezeryan olması durumunda, plasenta previa riski % 1 ile % 4 arasında tespit edilmiştir (12, 73, 74). Plasenta previa riski sezeryan doğum sayısı ile orantılı olarak artar. Tek bir sezaryen sonrası risk % 0,65; iki sezaryen sonrası % 1,5; üç sezaryen sonrası % 2,2; dört ve üzeri sezaryen sonrası bu risk % 10'dan fazla olarak tespit edilmiştir. Plasenta previa sebebiyle yapılmış sezaryende histerektomi riski yaklaşık 4 kat daha fazladır (61).

2.4.2.8. Fetüs cinsiyeti

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda plasenta previa tanısı almış anne bebeklerinin cinsiyetleri göz önünde bulundurulduğunda erkek bebek oranının kız bebek oranından daha fazla olduğu görülmüştür (59).

2.4.2.9. Etnik köken

Beyaz ırklarla karşılaştırıldığında Asyalı kadınlarda plasenta previanın daha sık izlendiği tespit edilmiştir (75).

2.4.2.10.Yüksek rakım

Hipokseminin plasenta previaya neden olabileceği bilinmektedir. Yüksek rakımlarda yaşayanlarda plasenta previa sıklığı artmış olup bunun hipoksemiye bağlı olabileceği düşünülmektedir (76).

2.4.2.11.Kesinleşmemiş nedenler

Anne yaşı için yapılan tetkikler tamamlandıktan sonra plasenta previalı hastalarda fetal anomali sıklığının arttığı tespit edilmiştir (57). Nedeni tam bilinmemekle beraber fetüsteki büyüme kısıtlılığı ile ilgili olabileceği bildirilmektedir (77, 78).

2.4.3. Patofizyoloji

Koryon villüsler normal gebelik seyrinde desidua içinde spongios tabakaya invaze olmaktadır. Plasenta doğumun üçüncü evresinde miyometriyum kontraksiyonu sonucu desidua bazalisteki doğal ayrılma bölgesinden ayrılmaktadır. Miyometriyumda oluşan kontraksiyonlar, doğum gerçekleşikten sonra vasküler yatağı destekleyerek doğum sonrası hemostazı sağlar. Bu basamaklar sırasında defekt olması yetersiz plasental ayrılmaya ve doğum sonrası kanamaya sebep olmaktadır (79).

Plasenta previa patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konu ile ilgili hipotezlerden bir tanesi daha önce geçirilmiş cerrahi veya gebeliğe bağlı olarak optimal endometrial alanların olmaması nedeniyle trofoblastların uterus alt segmentlere doğru yerleşmesine bağlı oluştuğudur (1,2). Başka bir hipotez ise büyük plasental yüzey alanı ihtiyacı olan, çoğul gebelik veya uteroplazental perfüzyonunun azalmasına cevap olarak, plasentanın servikal osu kapatma olasılığıdır (80). Uterin skar hattındaki oksijen farklılıklarının bu duruma sebep olabileceği başka bir teoridir.

Embriyonun azalmış oksijen olan bir alanda gelişimi sitotrofoblastların proliferasyonuna veya artmış vasküler invazyona sebep olmaktadır (79).

Anormal plasenta invazyonu Nitabuch tabakasının olmaması veya yetersiz gelişimi sonucu oluşur. Nitabuch tabakasının koryon ve desiduyu ayırdığı, trofoblast invazyonunu sınırladığı tespit edilmiştir. Anormal plasenta invazyonu olan hastalarda anormal veya artmış trofoblast invazyonu görülmektedir. Primer invaziv trofoblastik hücreler mononükleer tipte

iken daha sonra düşük invaziv potansiyeli olan multinükleer dev hücrelere dönüşürler. Multinükleer hücrelerin gelişimindeki anomali patolojilere neden olmaktadır (79).

Servikal bölgede aşamalı bir şekilde oluşan değişiklikler ve elastik olmayan alt uterin segmentte plasental bağlantı bölgelerinde meydana gelen gerilmenin kanamaya sebep olduğu düşünülmektedir. Vajinal muayene sonrası kanama oluşabilir. Bu kanama anne kaynaklı iken fetal damarlarda hasar oluşması durumunda fetüs kaynaklı kanama da olabilir (81).

2.4.4.Klinik

Plasenta previaya özgü en önemli bulgu 2. trimester sonlarına doğru olan ağrısız vajinal kanamadır. Bu kanama gebeliğin daha erken haftalarında da olabilir. Böyle bir durumda fetal kayıp yaşanabilir (82).

Gebeliğin erken haftalarında görülen kanama plasenta previanın en önemli bulgusudur. Erken haftalarda tanı alan olgularda gebeliğin ilerleyen haftalarında müdahale kolaylaşır. Genellikle annede şok tablosuna sebep olacak kadar şiddetli kanama olmadığı sürece fetüsün etkilenmesi beklenmez (54).

Hastalar genellikle 32-34. haftada ilk defa olan kanama şikayeti ile başvurur. Hastaların yaklaşık olarak yarısında 36. gebelik haftasından önce, olguların % 2'sinde de 40. gebelik haftasında kanama başlar (83).

Kanama atağı uterin kasılmalarla beraber olabilir. Hastaların yaklaşık olarak % 35'inde malprezantasyon eşlik edebilir ve bu nedenle abdominal muayene sırasında fetüsün prezente olan kısmının palpasyonu zorlaşır (84).

Plasentanın internal servikal os üzerinde bulunması nedeniyle internal servikal os'taki açılmalar sonucunda plasental yapışma alanları yırtılarak kanama başlar. Alt uterin segmentteki kas lifleri yeterince kasılamadığı için parçalanmış damarları sıkıştıramaz böylece kanama olur. Kanama miktarı farklı olabileceğinden hastanın kliniği dekolman ile karışabilir (82).

Klinikte plasenta previayı dekolman plasentadan ayıran en önemli bulgu previa hastalarında ağrının olmamasıdır. Plasenta previa hastalarına %10 oranında dekolmanın eşlik edebileceği unutulmamalıdır (85).

2.4.5.Tanı

İkinci trimesterin sonlarına doğru vajinal kanama sebebiyle hastaneye başvuran hastalarda daima plasenta previa ya da dekolman plasentadan şüphelenilmelidir. Ultrasonografi ile plasenta previa olmadığı tespit edilinceye kadar plasenta previa gibi hareket edilmelidir. Çok şiddetli kanamaya sebep teşkil edebileceğinden plasenta previa şüphesi olan hastalara ameliyathane dışında ve sezaryen hazırlığı olmadan dijital muayene yapılmasından sakınılmalıdır. Çünkü yapılabilecek yumuşak bir muayeneye rağmen çok şiddetli kanama gerçekleşebilir. Plasenta lokalizasyonu ultrasonografi ile kesin tespit edilebildiğinden dijital muayeneye genellikle gerek kalmaz (82).

Abdominal palpasyon plasenta previa için tanı koydurucu özellik taşımamakla beraber önde gelen fetal kısmın angaje olmaması plasenta previa tanısı için yol gösterici olabilir. Günümüzde görüntüleme cihazlarının artmış olması nedeni ile tanı nadiren klinik temellere dayanılarak konur (54).

2.4.5.1.Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi modern tıp doktorluğunda plasenta lokalizasyonunun tespit edilmesinde güvenilir, girişim gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemi olması nedeni ile bu yöntem modern tıpta plasenta previa tanısı için en sık kullanılan yöntemdir (54). Tanı konulduğu andaki gebelik haftası tanının doğruluğunu büyük ölçüde etkiler. Comeau ve ark. (86) ve Ruperelia ve Chapman (87) gestasyonel haftanın ilerlemesiyle plasenta previa tanısının ultrasonografi ile daha net bir şekilde tespit edileceğini bildirmişlerdir.

Transvajinal bakılan ultrasonografi plasenta previa lokalizasyonunu daha net bir şekilde göstermekle beraber internal osla plasenta kenarı arasındaki ilişkiyi daha net bir şekilde gösterir. Plasenta previa; bakılan transvajinal ultrasonografide plasental sınırın internal servikal os 3 cm'den daha yakın sonlanmasıdır. Servikal os ile plasentanın sonlandığı bölge arasındaki mesafe ölçülmelidir, çünkü aşağı yerleşimli plasentanın gebeliğin ilerleyen haftalarında devamlılığı daha fazla görülmektedir (54). Taipale ve ark. (88) yaptıkları bir çalışmada 18-23. haftaları arasında bakılan ultrasonografi plasentanın internal servikal os uzaklığı 25 mm'den daha az ise previa için % 40 spesifite, % 80 ise sensitivite

gösterdiğini saptanmıştır. Becker ve ark. (89) yaptıkları başka bir çalışmada 20-23 haftalar arasındaki gebelerde en az 25 mm üzerinde alt sınır yerleşimli plasenta olması durumunda termde vajinal doğumun gerçekleşemeyeceği tespit edilmiştir (%100 pozitif prediktif değer). Rutin anomali taraması sırasında plasenta yerleşim anomalisinden şüphelenilmezse, plasenta previa gözden kaçabilir. Plasenta previa tanısının kesinleştirilmesi ve servikal os ile plasenta alt sınırı arasındaki mesafenin ölçülmesinde transvajinal ultrasonografi (TV-USG) önerilebilir (54).

Plasenta yerleşiminin hastaya etkilerini inceleyen rastgele gruplanmış, kontrollü çalışmalar tespit edilmemiştir. Güncel pratikte geniş vaka kontrol çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Ancak hasta eğitimi veren ve antenatal takip yapan hekimlerin, anne ve bebeğin sağlığı için en iyi sonuca varabilmeleri adına aşağı yerleşimli plasentayı kolayca fark edilebilmeleri gerekmektedir. Çoğu klinikte rutin olarak 32-34. gestasyonel haftalarda ultrasonografi taraması yapılmaktadır (54). Dashe ve ark. (90) yaptığı bir araştırmada 20-23. gebelik haftaları arasında plasenta previa tanısı alan hastaların sadece % 34'ünün, 32-35. gebelik haftaları arasında tanı alan hastaların ise %73'ünün termde previa tanılarının devam ettiğini tespit etmişlerdir.

Rutin ultrasonografinin sonucunda yalancı pozitiflik oranlarında azalma olacağı fakat iş yükünün artacağı ve hastanın tedirgin olabileceği bilinmelidir. 20. gebelik haftasında plasenta lokalizasyonunun ultrasonografi ile taranması rutin değildir. Plasenta alt sınırının ultrasonografi taraması sadece malprezentasyon, vajinal kanama durumunda önerilir. Bu gibi hastalarda transvajinal ultrasonografi özellikle uterus arka duvardan gelen plasenta previada önerilmektedir (91, 92).

Tanının kesin olmadığı hastalarda vajinaya transvajinal ultrasonografi probunun yerleştirilmesinin güvenilir bir teknik olduğu saptanmıştır (93). Transabdominal ultrasonografinin transvajinal ultrasonografi ile karşılaştırıldığı çalışmada, transvajinal ultrasonografinin plasenta previa tanısının konulmasında transabdominal ultrasonografiden daha üstün olduğu tespit edilmiştir (94). Hertzberg ve ark. (94) transperineal ultrasonografinin previa tanısında plasenta yerleşimini kesin bir şekilde gösterdiğini saptamışlardır. Bu görüntüleme yöntemi tüm hastalarda internal servikal osun kolay görüntülenmesini sağlayıp plasenta previada %90 spesifite , %100 sensitivite göstermektedir (94).

2.4.5.2. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Plasenta previa ve diğer bütün plasenta anomalilerinin tespit edilmesinde kullanılabilir. Objektif, avantajlı, tekrarlanabilir olan MRG uygulayıcı hatalarını minimuma indirir. Özellikle plasentanın uterus posterior duvar yerleşimli olduğu hastalarda ya da plasenta invazyon anomalisi olduğu düşünülen hastaların tanısında, USG ile karşılaştırıldığında ultrasonografiden daha etkili bulunmuştur (95).

2.4.6. Plasenta previanın ilişkili olduğu durumlar

Plasenta akreata, inkreata, perkreata: Alt uterin segmentte desiduanın yetersiz gelişmesinden kaynaklanır. Plasenta previaların yaklaşık %7'sinde anormal plasental tutulum tespit edilmesine (61) rağmen plasenta previa spesmenleri değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık %50'sinde myometriyal spiral arteriollerde trofoblastik dev hücre infiltrasyonu görülmüştür (96).

Fetal prezentasyon anormallikleri: Alt uterin segmente yerleşen plasentanın çok yer kaplaması sebebiyle fetus non-sefalik prezentasyonda olabilir (3).

Gelişme geriliği: Araştırmaların tamamında olmamakla beraber bir kısmında %16'ya kadar çıkan IUGR oranları tespit edilmiştir (78).

Vaza previa ve velamentöz umbilikal kord (97)

Fetal anomaliler: Yapılan bir araştırmada plasenta previa hastalarında neonatal konjenital anomali sıklığında genel bir artış tespit edilmekle beraber bunun tek bir anomali ya da sendrom ile ilişkilendirilemediği bildirilmiştir (57).

Amniyotik sıvı embolisi (98)

2.4.7.Yönetim

Tedavi olgunun semptomlarının varlığına bağlıdır. Asemptomatik, tanısı ultrasonografi ile konulmuş ve hafif semptomu olan olgularda izlem tedavisi hem anne, hem de fetus hayatını tehdit etmeyen uygun yoldur (54).

Semptomatik hastalarda ise annenin semptomu, ciddi kanama, gestasyonel haftası ve fetusun özelliklerine göre 4 gruba ayrılır:

1- 37. hafta öncesinde gebelik, anne için hayati tehlike yok

- 2- 37. haftayı aşmış, annenin durumu stabil
- 3- Ciddi anne hayatını tehdit eden, durdurulamayan kanama, 37 hafta altı ya da üstü
- 4- Uterus kontraksiyonları sonucu oluşan kanama (54).

Üçüncü ve dördüncü grupta tedavi için acil sezaryen ile doğum kararı alınmalıdır. Anne hayatını tehdit etmeyen kanama varlığında gestasyonel haftası 37 haftanın üzerinde ise uygun doğum planlanmalıdır; fakat kanama gibi anne hayatını tehdit eden durum meydana geldiğinde doğum için çok hızlı davranılmalıdır. Grup 1 için en uygun yaklaşım, anne hayatını tehlikeye atmadan izlem tedavisidir (54).

2.4.7.1. İzlem tedavisi

Plasenta previa da perinatal ölüm oranı doğum sırasındaki gestasyonel haftasıyla ilişkilidir (99-102).

İzlem tedavisi uygulanacak hastalarda, ayaktan izlem ya da hastanede takip açısından farklı görüşler bulunmaktadır. Macafee ve ark. (100) seçilmiş hastalarda hospitalizasyon (tam donanımlı bir merkezde) önerirken Cotton ve ark. (99) ayaktan takip edilen ve hospitalizasyon uygulanan hastalarda fetüs ve anne mortalite oranları açısından fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Tam tersine D'Angelo ve ark. (103) hastaların doğuma kadar hastanede izlenmesiyle perinatal mortalite ve tedavi maliyetinin azaltıldığını bildirmişlerdir. Kaunitz ve ark. (104) ayaktan izleme alınan 355 kadının değerlendirilmesinde sadece bir intrapartum mortalite bildirmişlerdir. İzlem transvajinal ultrasonografi ile tanısı konulmuş asemptomatik hastalarda yapılmalıdır. Bu kategoride ayaktan takip kararı giderek artan bir şekilde rağbet görmektedir (105, 106).

Love ve ark. (107) Edinburg'da 15.930 hastanın incelendiği bir derlemede klinik sonuçların oldukça farklı olabileceği ve sonuçların doğum öncesi bulgularla tespit edilemeyeceği, bu sebeple de kanama olup olmadığına bakılmaksızın hastaların çoğunun evden takip edilebileceğini bildirmektedirler. Her ne kadar uzmanların çoğunluğu ciddi kanama varlığında acil doğumu savunsa da, bu düşünce takip yaklaşımı için bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır (107). Başka bir yaklaşım da özellikle erken gebelik haftalarında başlayan kanamalarda perinatal mortalite ve morbiditeden korumak için tekrarlayan kan transfüzyonlarını içerir. Crenshaw ve ark (101) olguların yalnızca % 43-

46'sında bekleme yaklaşımının başarılı bir yöntem olduğunu bildirirse de Cotton ve ark (99) bekleme yaklaşımıyla kadınların % 66'sında başarılı bir sonuca varıldığını belirtmektedirler.

Preterm eylem, takip tedavisi esnasında bir problem olarak karşımıza çıkabilir. Plasenta previalı hastaların % 40'ında erken membran rüptürü, spontan doğum eylemi başlangıcı veya 37. gestasyonel hafta öncesinde doğum ile sonuçlanan farklı sorunlar gelişebileceği belirtilmiştir (73).

Tokolitik tedavi preterm eylem sebebi ile başvuran hastalarda mantıklı olabilmektedir. Fakat doğum öncesi vajinal kanama, vajinal kanamaya eşlik eden uterin kontraksiyonlar ve plasenta dekolmanı gibi durumlar tokolitik tedavi için kontrendikasyon meydana getirmektedir (108). Böyle bir durumda tokolitiklerin taşikardi, aritmi gibi advers etkileri hipovolemi semptomları ile karışabilmektedir (54). Sampson ve ark (109) plasenta previalı, 21. gestasyonel haftadan sonra uterin kontraksiyonları olan hastalarda tokolitik kullanımı ile perinatal mortalite oranının 1.000'de 126'dan 41'e düşürebileceğini savunmaktadır. Plasenta previa tanılı gebeliklerin % 20'si 32. gestasyonel haftadan önce sonlanmaktadır. Bu hastalardaki perinatal mortalite oranı % 73 olarak belirtilmiştir (99). Bu sorunun meydana gelişini engellemek için servikal serklyaj uygulanabilse de pratikte kullanılmamaktadır (54).

Plasenta previa hastalarında hafif kanama olmasının perinatal mortalite oranı ile ilişkisi bulunmamıştır. Ciddi kan kaybı olan hastalarda perinatal mortalitenin arttığı bildirilmiştir. Akılcı ve uygun kan ürünlerinin transfüzyonları ile bu ölümlerin engellenebileceği rapor edilmiştir (99). Fetal ve maternal meydana gelebilecek kan kayıplarına karşı koruma sağlama için oksijen desteğinin en iyi şekilde sağlanması gerekmekte olup bu nedenle transfüzyonlar ile hemoglobin (Hgb) seviyesinin 10 g/dl, hematokrit (Hct) düzeyinin de % 30'un üzerinde olması gerekmektedir (54).

Semptomatik olan 24-34. Gestasyonel hafta arasındaki olgulara kortikosteroid yapılması yenidoğan mortalite ve morbidite oranlarını azaltabilir (54, 97).

Rh uyumsuzluğu olan olgulara ilk kanama olduğunda anti-D immünglobulin yapılmalıdır (97). Takibe alınan bütün hastalar için 2 ünite kan daima hazır bulundurulmalıdır (54). Hastaneye yatırılan hastalarda eğer ek obstetrik risk faktörü bulunmuyorsa ve son 48 saat içinde kanama yoksa olgular externe edilebilir (97). Devamlı hastanede takip etmek pahalı ve aile birliğinin bozulması gibi psikolojik etkileri olan bir yöntemdir. Gelişmekte olan ülkelerde çoğu hasta meydana gelen masrafları karşılayamayabilir. Fakat resüsitasyon için

kolay ulaşım, doğumun hızlandırılması ve hareketi olabildiğince sınırlayarak yatak istirahati yapılabilmesi sürekli hospitalizasyonun avantajlarıdır (54). Transport için gerekli malzeme, ambulans servisi, motivasyonu tam olan ve resüsitasyon ihtiyacını bilen, en ufak bir semptomda dahi en kısa sürede (15-30 dakika içinde) hastaneye başvurması gerektiğini bilen uyumlu hastalarda evde takip denenebilir. Bu yaklaşım grup 1-3 ya da asemptomatik grup 4 olgularda uygulanabilir. Takip yapılacak tüm olgularda 2 ünite uygun kan daima hazır bulundurulmalıdır (102).

2.4.7.2. Asemptomatik plasenta previa da yönetim

Plasenta previa tanısı aldıktan sonra plasentanın internal servikal os ile ilişkisinin tekrar değerlendirilmesi amacıyla 28. gebelik haftasından sonra 4 haftalık aralıklarda ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir (97).

Son trimesterde dijital muayene yapılmamalı, koitus yasaklanmalıdır. Kanıtlanmış bir bilgi olmasa da son trimesterde fiziksel aktivitenin sınırlanması faydalı olabilir (97).

Uterus kontraksiyonlarının başlaması ya da vajinal kanama olması acil değerlendirme gerektirmektedir (97). Doğumdan önce hastaneye yatışın faydası tartışılmaktadır. Yapılan araştırmalarda antepartum dönemde kanaması olmayan plasenta previa hastalarının acil sezaryene gitme ihtimalinin az olduğu bildirilmektedir (110, 111).

2.4.7.3. Semptomatik plasenta previa da akut yönetim (97);

1. Damar yolu açılarak kristalloid başlanmalı. Hastada hemodinamik stabilite sağlanmalı ve saatlik idrar çıkışları izlenmelidir (en az 30 ml/saat).
2. Hastanın kan grubu bakılmalı.
3. Hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altına düştüğünde ya da kan kaybının kan volumünün % 30'unu aştığı durumlarda kan transfüzyonu önerilir. Ancak akut kanaması mevcut hastada bunları değerlendirmek zordur. Yapılacak kan transfüzyonu; kan basıncı, anne ve bebeğin kalp hızı, idrar çıkışı gibi hemodinamik parametrelere göre yapılmalıdır.
4. Dekolman plasentadan şüphelenilmesi durumunda ya da masif kan transfüzyon yapılmış hastada koagülasyon parametrelerine bakılmalıdır.

5. Kontiniu fetal kardiyak aktivite monitörizasyonu yapılmalıdır. Fetal taşikardi, reaktivite yokluğu, devam eden varyabilite kaybı, geç deselerasyonlar ya da sinüzoidal patern yokluğunda fetal anemi ya da fetal hipoksi düşünülmelidir.

6. Aktif kanaması olan hastalara tokolitik tedavi başlanmamalıdır.

Maternal oksijenizasyon, sol dekübit pozisyona alma ve sıvı replasmanı başlanmasına rağmen fetal kalp atım trasesinin düzelmemesi, anne hayatını riske eden ciddi vajinal kanama, 34. gestasyonel haftadan sonra başlayan belirgin kanama (97) olması durumlarında doğum endikasyonu mevcuttur. Bu hastalarda doğum şekli olarak sezaryen önerilmektedir. Maternal hemodinamik stabilite sağlanamamışsa ya da fetal durum stabil değil ise genel anestezi (GA) tercih edilmelidir. Hasta hemodinamik olarak stabilse ve fetal kalp hızı trasesi normal ise rejyonel anestezi (RA) önerilmektedir (97).

2.4.7.4. Akut kanama sonrasında konservatif yönetim

Vajinal kanama sebebiyle hastaneye başvuran birçok plasenta previa hastası destek tedavisine olumlu cevap vererek bu hastalara acil doğum gerekmez. Semptomatik halde olan plasenta previa hastalarının % 50'sinden fazlasında 4 hafta içinde doğum gerçekleşmez (112). Bu tür hastaların yönetimindeki tecrübenin birçoğu gözlemsel araştırmalara ve klinik tecrübelerine dayanmaktadır. Bu olgulara yaklaşımı incelemek üzere bir Cochrane derlemesi yapılmaya çalışılmasına rağmen klinik pratikte kullanılması amacıyla öneride bulunmak için yeterli kanıt bulunamamıştır (113).

2.4.8. Doğum zamanı ve şekli

Semptomatik olmayan previalı hastalarda 36. gestasyonel haftada amniyosentez yapılarak fetal akciğer matüritesi değerlendirildikten sonra eğer fetal akciğer matüritesi yeterli değilse olguda kanama, uterin kontraksiyon ya da servikal kısalma gibi bulgular yoksa 38. Gebelik haftasına kadar beklenebilmektedir (97).

Plasenta previa tanısı almış hastalarda doğum şekli sezaryen olmalıdır. Ancak düşük derecedeki plasenta previa hastalarında (1-2 ön) ve fetal baş pelvise angaje olmuş hastalarda 37-38. gebelik haftasından sonrasına kadar vajinal doğum için beklenebilir. Bazı gebelerde amniyotomi sonrası oksitosin başlanabilir (54).

Plasenta previa derecesi yüksek (2 arka veya 3-4) hastalarda ise müdahale acil ya da elektif olarak sezaryenle gerçekleşmelidir. Uygun olan acil durum gerçekleşmeden önce

doğumun planlanmasıdır. Acil doğumlarda perinatal mortalite ve ciddi morbiditeler gestasyonel haftadan bağımsız bir şekilde kötü yönde etkilenmektedir (54). Cotton ve ark. (99) acil olarak sezeryan ile doğan bebeklerde, elektif sezeryan ile doğumlara kıyaslandığında, anemi oranını daha fazla saptamışlardır.

Plasenta previa endikasyonu ile yapılan sezaryen doğumlarda doğum hekiminin tecrübesizliği dışında yaşanabilecek çeşitli başka problemler de olabilmektedir. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) bazı sezaryen ameliyatlarına konsültan doktor ile beraber girilmesini önermektedir (54). Genel anestezi geçmişte daha çok tercih edildiyse de Fredriksen ve ark. (61) rejyonel anestezinin daha güvenli olmakla beraber aynı zamanda daha az kan kaybına neden olan bir yöntem olduğunu bildirilmişlerdir.

Gelişmekte olan ülkelerde sezaryen doğumda epidural anestezi yöntemi genel anesteziye oranla giderek daha çok tercih edilmektedir (54). Moir ve ark. (114) epidural anestezi uygulanan olgularda kan basıncının aniden çok düşmesiyle uteroplental kan akımının kritik düzeyin altına düşme olasılığı sebebiyle epidural anestezinin kontrendike olduğunu bildirmesine rağmen Crawford ve ark. (115) tecrübeli ellerde epidural anestezinin güvenli olabileceğini savunmaktadır.

Yeni nesil anestezi maddeleri arttıkça bu olgularda rejyonel anestezi önerilebilir (95). Doğum öncesi bu hastalara 2-4 ünite eritrosit süspansiyonu (ERS) hazırlatılmalıdır. Daha önce sezaryen olan olgularda plasenta invazyon anomalisi riski olması nedeniyle histerektomi malzemeleri hazırda bulundurulmalıdır. Fetal damarlarda kanamaya yol açıp anemiye sebep olabileceğinden dolayı mümkün olduğunca plasentaya zarar verilmemelidir. Doğum öncesi ultrasonografi ile plasentanın yerleşimi tam olarak belirlenerek yapılacak insizyona karar verilmelidir (97).

Uterin insizyon eğer mümkünse alt segment transvers olarak yapılmalıdır. Alt segment yokluğunda ya da alt segmentte vaskülerite artışı izlendiğinde ise klasik veya De Lee insizyonu önerilmektedir. Yapılacak olan alt segment transvers insizyonlar ihtiyaç duyulduğunda T, J veya U şekline dönüştürülebilir (54). Plasenta ön duvar yerleşimli olduğunda uterusu iki farklı insizyon yaklaşımı önerilebilir. Plasenta boyunca ya plasenta sınırından ve membranların üzerinde veya plasentanın altından uterusu girilebilir; fakat bu müdahale hız gerektirdiğinden fetüste ciddi kan kaybına sebep olabilmektedir (116). Myerscough ve ark. (116) plasentayı kesme ve fetus damarlarında ayrışma sonucu meydana gelecek kan kaybına karşı bazı önerilerde bulunmuştur.

Uterus alt segmentin kas yapısı zayıf olması sonucu kontraksiyon ve retraksiyon plasenta yatağındaki sinüslerde obstrüksiyon ile sonuçlanır. Bu nedenle ameliyat esnasında kanama sık değildir (117).

Kanama kontrolünün gerçekleştirilemediği durumlarda, kanayan plasental yataklar atravmatik sütürler ile suture edilerek kanama kontrol edilmeye çalışılmalıdır. Bu yöntem ile kanama kontrol altına alınamazsa uterus paketlenmelidir. Fakat uterusun her bölgede eşit kapanmaması, ayrı kalan bölgelerden kanamanın devam etmesi ve bu kanamanın tespit edilememesi bu yöntemin dezavantajlarıdır (115). Myometrium içine PGF2α uygulamasının ve uterin kaviteye balon tamponad uygulamanın faydalı olduğu olgular bildirilmiştir (116).

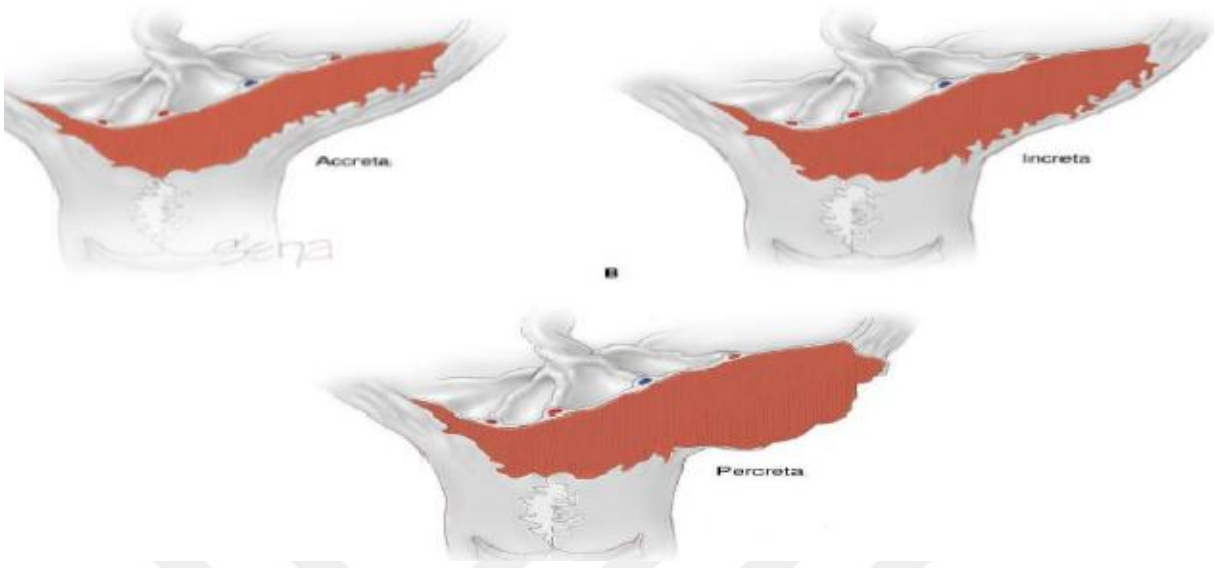
Uterin arter embolizasyonunun olumlu sonuçlar verdiği vakalar bildirilmiş olmasına rağmen olanakların yetersizliği ve doğum sırasında hastaya müdahale edecek radyoloji uzman bulunamayabilmesi işlemin dezavantajıdır (54). Kanamanın kontrol altına alınamaması durumunda internal iliak arter ligasyonu ve hatta histerektomi yapılması gerekebilir (80).

2.5. Plasenta İnvazyon Anomalileri

Plasentanın uterus duvarına invazyon kademesine göre akreata/inkreata/perkreata olarak 3 grupta tanımlanmaktadır (**Şekil 7**). Plasenta invazyon anomalilerinde plasental villusların implante oldukları alanlarda desidua yeterli gelişmemiştir. Villuslar direkt olarak myometriyuma kadar ulaşmış fakat myometriyumu invaze etmemişse akreata, myometriyum invaze etmişse ise inkreata, myometriyumu aşarak seroza ve çevre dokulara ilerlemişse perkreata olarak tanımlanmaktadır. Plasenta invazyon anomalileri plasentanın tüm alanlarını kapsayabileceği gibi, daha çok lokal ya da parsiyel seyretmektedir ve plasentanın farklı alanlarında farklı derinliklerde olmaktadır. Bu sebeple akreata/inkreata/perkreata tanımı teorik bir tanımdır ve her üç invazyon derecesi aynı plasenta içerisinde eş zamanlı bulunabilir ve genel olarak her üç durumda akreata olarak ifade edilmektedir (118).

Anormal plasental invazyonu olan vakada doğum sonrası plasentanın el ile zorla çıkarılmaya çalışılması histerektomi ve maternal mortalite ile sonuçlanabilecek çok ağır kanamalara sebep olabilir (118, 119).

Plasenta akreataya bağlı % 7 oranında maternal mortalite tespit edilmiştir (119). Ayrıca masif kan replasmanı ve bu nedenle oluşabilecek DİC, enfeksiyon, sıvı yüklenmesi, akut respiratuvar distres sendromu, üreter ve mesane yaralanması, bağırsak hasarı, fistül oluşumu gibi ameliyat anında ve sonrasında ciddi morbiditelerin olabileceği belirtilmiştir (119-121).



Şekil 7. Placenta invazyon anomali tipleri (52).

2.5.1. Sıklık ve risk faktörleri

Placenta akreatanın sıklığı farklılık göstermektedir ve 533 ile 70 000 doğumda 1 olarak belirtilmiştir (13). Ortalama doğumların 1 /2500'ünde izlenmektedir (122). Sezaryen sayısının artması ile beraber akreata insidansının son 50 yılda 10 kat arttığı bildirilmiştir (13, 122).

Birden fazla sezeryan, placenta previa, anne yaşının ileri olması, grand multiparite, geçirilmiş myomektomi ya da diğer uterin cerrahiler, küretajlar, Asherman sendromu ve sezaryen sonrası erken dönemde oluşan gebelikler ile placenta akreata arasında ilişki olabilir (123). Bunlar arasındaki en önemlileri geçirilmiş sezaryen ve placenta previa'dır (118).

Daha önce uterin cerrahi geçirmeyen placenta previalı hastaların % 1-5'inde akreata tespit edilmiştir (124). Daha önce sezeryan olan hastaların sezeryan sayısına göre 1, 2, 3, 4, 5 olan hastalarda placenta akreata sıklığı sırasıyla % 15,6; % 23,5; % 29,4; % 33,3 ve % 50 olarak bulunmuştur(123). Armstrong ve ark. (125) 32 placenta akreata hastasının % 78'inin daha önce sezeryan olduğu ve % 88'inde placenta previa olduğunu tespit etmişlerdir. Placenta akreata riski 2 ya da daha fazla sezaryen öyküsü olan vakalarda 8 kat, bununla beraber placenta previası da bulunan vakalarda ise bu risk 50 ile 400 kata kadar arttığı bildirilmiştir (126).

2.5.2. Patogenez

Bölgesel travma, vasküler endotelyal hasar ya da uterin alt segmentte desidual reaksiyonun az olması sonucunda gelişebilmektedir. Trofoblastların aşırı invaze olmasına neden olan faktörler de plasenta akreataya sebep olabilmektedir (118). Plasenta akreata, desidua bazalis ve nitabuch tabakasının bir kısmının ya da tamamının yeterince gelişmemesi ya da yokluğu sonucunda oluşabilmektedir (124).

2.5.3.Tanı

Plasenta akreatada, maternal dolaşıma fazla miktarda alfa-fetoprotein (AFP) geçişi olabileceğinden ikinci trimesterde maternal serum alfa-fetoprotein yüksek saptanması durumunda bunu açıklayacak herhangi bir sebep saptanmazsa plasenta akreata düşünülmelidir (118). Tanısı çoğunlukla gebelik sonlanıncaya kadar konulamamaktadır (54). Doğumda önce plasenta akreata akla gelse bile, tanı genellikle doğumun 3. evresinde plasentanın elle nazikçe ayrıştırılmaya çalışılmasındaki başarısızlık sonrasında doğrulanacaktır. Plasentanın zorla ayrıştırılmaya çalışılması invazyon alanlarından ciddi bir kanamaya sebep olur. Kesin tanı histerektomi materyalinin histolojik incelenmesinde akreatanın saptanması sonucu konur (127).

Doğum öncesinde tanının konulması ve gerekli tedbirlerin alınması maternal mortaliteyi önleyici olabilir. Plasenta previa ile tekrarlayan sezaryen vakalarında plasental invazyon anomalisi riski yüksek olması nedeniyle ayrıntılı değerlendirme gerekmektedir (118).

2.5.3.1.Ultrasonografi

Tanı Kriterleri;

1. Uterus duvarı ve plasental alan arasındaki hipoekojen halonun izlenmemesi
2. Plasenta içinde laküner alanların gözlenmesi “moth-eaten” görünüm.
3. Mesane ile uterus duvarı arasındaki hipoekojen halonun kesintili devam etmesi
4. Renkli Doppler ile plasenta sınırı ve myometriyum arasında sürekli ve düşük dirençli kan akımının izlenmesi, serviks üzerinde pulsatil venöz akım ile seyreden hipervasküler lakünlerin izlenmesi (122).

Plasenta previalı vakalarda transvajinal ultrasonografi, transabdominal ultrasonografiden daha iyi görüntü oluşturabilir (118). Plasenta arkasındaki hipoekojen

halonun izlenmemesi, plasental lakünler, mesane ile uterus duvarı arasındaki hipoekojen halonun kesintiye uğramasının plasenta invazyon anomalisini saptamadaki duyarlılıklarının sırasıyla % 57, % 78,6 ve % 21,4 olduğu bildirilmiş ve plasental lakünlerin % 93 ile en yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur (128).

2.5.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG'ın obstetrikte kullanımı gün geçtikçe artış göstermekte olup plasental invazyon anomalisi tanısı koymada önemli bir yer teşkil etmektedir (118). MRG, özellikle plasentanın uterus posterior duvar yerleşimli olduğu vakalarda ya da myomektomi geçmiş olan hastalarda plasenta invazyon anomalisinin tanısında ultrasonografiden daha üstündür (95).

2.5.4. Ameliyat  ncesi Konular

Doğum  ncesi plasenta akreata ön tanısı olan hastaların yönetimi için operasyon öncesi bir plan geliştirmek kritik önem arz eder. Hedef; vakaların bilgilendirilmesi, morbidite ve mortaliteye sebep olacak riskleri azaltabilecek müdahale planı yapmaktır. Plasenta çıkarılmakta zorlanıyorsa genelde doğum sonrası dönemde subinvolyusyon bağlı olarak kanamaya sebep olmasından dolayı sezaryen histerektomi yapılmalıdır (129, 130).

Hayatı tehdit eden bazı potansiyel intraoperatif komplikasyonlar ( rneğin; şiddetli kanama, kan transfüzyonu, sezaryen histerektomi, mesane ve bağırsak yaralanmaları) tartışılmalıdır (131). Multidisipliner  alışan bir ekip tarafından yönetimin gerçekleştirilmesi ve doğumun ileri bir merkezde yapılması komplikasyon ihtimalini azaltmaktadır (132). Gerekli olan personel ve şartlarda doğum gerçekleştirilmelidir. Elektif doğumlarda operasyon sırasında kan kaybı miktarı acil doğumlara oranla daha az olmaktadır (133). Operasyon  ncesi en az iki büyük damar yolu hazır bulunmalıdır (131). Genel anestezi ya da devamlı epidural anestezi tekniği elektif doğumlarda güvenli bulunmuştur (134). Yeterli miktarda kan ve pıhtılaşma faktörleri doğum esnasında hazır bulundurulmalıdır. Hemoraji şiddetini antepartum dönemde öngörmek zordur (135). şartların mümkün olması durumunda doğum, invaziv radyolojik müdahale gerektiğinde vakanın radyoloji ünitesine transfer edilme ihtiya ını azaltmak için floroskopinin bulunduğu kapsamlı bir ameliyathanede gerçekleştirilmelidir (136). Foley kateter ve üreter stentleri mesane ve üreter yaralanmalarını değerlendirmek için hazır bulundurulmalıdır. Gerekli olması durumunda ameliyat sonrası bakım için yoğun bakım ünitesinde yer hazır bulundurulmalıdır (131).

2.5.5. Doğum Zamanlaması Ve Doğum Şekli

Elektif doğum için uygun gebelik haftası tartışma konusudur. Yapılan bazı çalışmalarda, 34 0/7 – 35 6/7 gestasyonel haftalarda plasenta invazyon anomalisinde doğum önerilmektedir (137-139). Bazı araştırmalarda ise 34.gestasyonel haftada bir kür betametazonun yapılması ve 48 saat sonra doğumun gerçekleştirilmesi önerilir (137, 140). Bir başka görüşe göre fetal akciğer matüritesine 35-36. gestasyonel haftalarında bakılıp testin matür çıkması durumunda doğum planlanabilir. Yapılan büyük bir hasta grubunda bu yaklaşımda belirgin neonatal morbidite tespit edilmemiştir (141).

Konservatif yönetim ya da sezaryen histerektomi ile ilgili net bir karar operasyon öncesi alınmalıdır. Özellikle önceki operasyon bölgesinde plasental invazyonu mevcut olan kadınlarda prenatal tanı, görüntüleme çalışmalarında plasenta akreatadan yüksek oranda şüphelenilmesi durumunda plasentanın yerinde bırakılarak sezaryen histerektomi yapılması önerilmektedir (124, 133, 142).

Doğum sonrası sezaryen histerektomi, özellikle acil durumlarda yapıldığında çok riskli ve yüksek komplikasyon ihtimaline sahip bir cerrahi müdahaledir (143). Plasenta akreata günümüzde doğum sonrası histerektominin en sık nedenidir (144).

Plasenta akreata tespit edilen vakada hemoraji varsa konservatif önlemler nadiren etkili bulunmuştur. Bu vakalara konservatif yaklaşmak histerektomi performansını geciktirerek vakayı tehlikeye atabilir. Gecikme ile beraber, masif hemoraji tüm organ sistemlerinde perfüzyon bozukluğu, hipotermi, koagülopati ve metabolik asidoz ile seyredecek bir tabloya doğru sürükleyebilir (145).

2.5.6.Yönetim

Plasenta invazyon anomalilerinde operasyon öncesinde amaç hastayı yeterli bilgilendirmek ve klinik tablo ile ilişkili olabilecek ciddi hemoraji, morbidite ve mortaliteyi azaltabilecek gerekli tedbirleri almaktır. Plasenta akreata hastalarında operasyon sırasında medikal ve cerrahi tedavilerle hemorajiyi durdurmak mümkün olsa bile plasenta inkreata ve perkreata hastalarında plasenta genellikle normal dokudan ayrıştırılamadığından dolayı sezaryen histerektomi yerinde bir karar olur (146-148). Doğum öncesi dönemde risk faktörleri ve görüntüleme metodları tanıyı desteklerse, özellikle çocuk isteğini tamamlamış vakalarda sıklıkla sezaryen histerektomi yapılır (128).

Operasyon sırasında yaklaşımla operasyon öncesi bakılan ultrasonografide plasenta invazyon anomalisini düşündüren kötü prognostik bulguları olan vakalarda vertikal bir cilt insizyonu oluşturulması olası bir sezaryen histerektomi operasyonunu kolaylaştırması nedeniyle uygun bir cerrahi görüş alanı sağlayacağından obstetrikte çoğunlukla kullanılan pfannenstiel insizyona tercih edilebilir. Mesane uterusun bir bütün olarak ayrılıyorsa cerrahi kolaylaştırır. Plasentanın üzerinden plasentaya zarar vermeyecek şekilde vertikal bir uterus insizyonu açılarak fetüs doğurtulur. Operasyon öncesinde plasentanın tam lokalizasyonu ultrasonografi yardımı ile görülerek plasentanın olmadığı uygun uterus insizyon bölgesi seçilebilir (149).

Operasyon anındaki bulgular plasenta inkreata ya da perkreatayı işaret etmesi durumunda plasentanın sezaryende çıkarılma girişimleri genellikle massif hemorajiye neden olduğundan plasenta yerinde bırakılarak sezaryen histerektomi yapılmalıdır. Eğer sezaryende hemorajiyi durdurmak amacıyla sezaryen histerektomi işlemine karar verilirse, subtotal histerektomide servikal alanda hemoraji riskinin devam etmesi sebebiyle total histerektomi yapılması daha uygundur (149).

Sezaryen sırasında plasenta çıkarıldıktan sonra plasentanın kısmi olarak hemorajiye neden olacak şekilde uterusa yapışık olması sebebi ile oluşabilecek kanamanın medikal ve/veya cerrahi tedavilerle durdurulabilmesi durumunda uterus korunabilir. Tedavide medikal tedavi (uterotonikler, topikal hemostazı sağlayabilecek ajanlar), girişimsel radyolojik işlemler, bakri balon tamponad gibi mekanik desteği sağlayan aletler ve hemostazı sağlamak amaçlı cerrahi girişimler denenebilir (150). Hastaların ortalama %50'sinde hipogastrik arter bağlanması hemostazı sağlamada başarısız bulunmuştur (151). Bir görüşe göre fokal olarak invaze olan plasenta alanı kürete edilerek bu bölgedeki kanayan alan suture edilir bu şekilde kanama durdurulabilir. Bu yöntem ile kanama durdurulamazsa fokal invazyon içeren alan rezeke edilerek oluşan uterus myometriyal defekt suture edilebilir (152-154).

Plasenta akreatadan gebelikte şüphelenilmez ise ve doğumun üçüncü evresinde plasentanın zorla çıkarılmaya çalışılması sonrasında ciddi hemoraji oluşursa, hasta tercihi ve serviksin durumuna göz önünde bulundurularak birçok tedavi yöntemi gündeme gelmektedir. Hastanın fertilité arzusu yoksa ya da hastanın hemodinamisi stabil değil ise histerektomi tercih edilmelidir. Fertilité arzusu olan ve hemodinamisi stabil olan olgularda cerrahi ya da radyolojik işlemlerle uterusu korumaya yönelik işlemler yapılabilmektedir (127). Uterin kaviteye tampon yerleştirilmesi, plasental yatağın suture edilmesi, prostoglandin

uygulanması, aorta bası uygulanması ve argon ışın koagülasyonu gibi diğer yöntemlerin kanama miktarını azalttığı tespit edilmiştir (155). Kanamanın alt uterin segmentten kaynaklandığı durumlarda, uterus alt segmentine sagittal ve paralel sütürlerin uygulanması kanamanın durmasını sağlayabilir (156).

Plasenta invazyon anomalileri olgularında internal iliak arterin balon oklüzyonu ya da uterin arter embolizasyonu; mesane flepinin indirilmesi ve uterus alt segmentinin diseksiyonu sırasında hemorajiyi azaltmak için yapılabilir (157-164). İnternal iliak arterin balon ile oklüzyonu kanamayı, kan replasmanı ihtiyacını ve ameliyat süresini kısalttığı şeklinde yayınlar olmasına rağmen bazı diğer yayınlarda da faydası gösterilememiştir (157-159, 165, 166). Balon oklüzyonu müdahalesi floroskopi beraberliğinde balon kateterlerin bilateral femoral arterlerden uygulanarak internal iliak arterlere doğru ilerletilmesi işlemidir. Balonlar sezaryen histerektomi işlemi yapılmadan bebek doğurtulduktan sonra aralıklı bir şekilde 20 dakika boyunca şişirilip söndürülebilir ve kanamayı ciddi olarak azaltır, operasyon alanını kuru tutarak klemp ve sütürlerin dikkatli yerleştirilmesini sağlar. Bu müdahale, deneyimli anjiyografi uzmanı gerektirir ve kateterler operasyon sonrasında birkaç saat süresince yerinde bırakılabilmesi bu dönemde oluşan kanamalar için küçük pelvik damarların selektif embolizasyonu uygulanmasını sağlar. Balon kateterlerin çıkartılması işlemi floroskopi eşliğinde gerçekleştirilmelidir (167, 168). Sezaryen histerektomi öncesi kanama miktarını azalttığı bazı yayınlarda bildirilmiş olsa bile balon oklüzyon işlemi sonrası arterial stent takılmasına ya da bypass yapılmasına neden olabilecek trombotik ve embolik komplikasyonlar da bildirildiğinden olgulara müdahale öncesi balon oklüzyon uygulamasının riskleri anlatılmalıdır (169). Eğer operasyon sırasında profilaktik olarak internal iliak arter ya da uterin arter embolizasyonu işlemi planlanıyorsa, doğumun floroskopi şartlarının olduğu bir ortamda bebek doğurtulduktan sonra arteriyel embolizasyon müdahalesinin yapılması gerekir (160-164).

2.5.6.1.Konservatif yönetimin tanımlanması

Plasenta akreata tanısının zamanına ve plasental invazyon oranına göre 2 farklı konservatif tedavi uygulanabilir (127). Bu tedavinin detaylarını aşağıdaki gibi özetleyebiliriz;

1.Plasenta invazyon anomalisinin doğumun üçüncü evresinde saptanması durumunda plasentayı çıkarmak için zorlamamak: Konservatif tedavi için hastanın hemodinamik stabilitesi korunmuş ise ve sepsis mevcut değilse plasentanın tamamı ya da bir kısmı uterusu bırakılabilir.

2.Doğum öncesinde anamnez ve görüntüleme yöntemleri ile plasenta invazyon anomalisi düşünülmesi durumunda hasta bilgilendirilerek konservatif müdahale tartışılabilir.

Konservatif tedavi uygulanacak insanlarda, plasentanın lokalizasyonu ultrasonografi ile belirlenir. Göbek altı median insizyon uygulanır ve gerekli durumlarda insizyon umblikusun üzerine kadar ilerletilebilir. Uterusa plasentanın invaze olduğu alandan klasik insizyon ile doğum gerçekleştirilebilir. Bebeğin doğduktan sonra umblikal ven içerisine 5 IU oksitosin enjekte edilerek kord orta şiddette traksiyon ile plasenta dikkatli bir şekilde çıkartılmaya çalışılmaktadır. Bu yöntemde başarısızlık plasenta acreata düşündürür. Kordon plasentaya giriş bölgesinden kesilerek plasenta uterusu bırakılır sonrasında uterus insizyonu kapatılır. Profilaktik antibiyotik tedavisine (amoksisilin ve klavulonik asit) 10 gün boyunca devam edilmektedir (127).

2.5.6.1.1. Konservatif tedavi sonrası takip

Postpartum dönemde plasentanın tamamı absorbe oluncaya kadar bütün vakalar haftalık takibe çağrılmalıdır. Takiplerde ultrasonografi ve fizik muayene ile değerlendirilerek kanama, ağrı ya da klinik enfeksiyon bulguları araştırılır. Sepsis meydana gelen veya gelmeyen endometrit tablosunda antibiyotik tedavisi, C-reaktif protein, kan sayımları çalışılır ve vajenden kültür alınmalıdır (127).

Konservatif tedaviden sonra zaman geçtikçe pelvik damarlanma azalmakta olup plasentanın çıkarılması için gerekli olan cerrahi işlemi kolaylaştırır. Plasentası bütünüyle uterin kavitede bırakılan vakalarda plasental rezorbsiyon yaklaşık olarak 13,5 haftada gerçekleşmiştir (4-60 hafta arası) (170). Human chorionic gonadotropin (β -hCG) takibi sırasında kanda tespit edilemeyecek düzeye düşmesi, yerinde bırakılan plasental dokunun komplet rezorbsiyonunu göstermez. Hemodinamisi stabil olan vakalarda metotreksat tedavisinin başarılı sonuçlandığı olgular olmuştur. Yaşamı tehdit eden enfeksiyon, gecikmiş vajinal kanama ve dissemine intravasküler koagülasyon oluşabilir ve cerrahi müdahale gerekebilir (171-173).

Plasentanın uterusu bırakılarak konservatif yaklaşım 434 vakayı içeren 10 kohort araştırmasında kısa ve uzun vadede olan riskler değerlendirilmiştir (takip, uterin arter embolizasyonu, metotreksat tedavisi, hemostatik sütür, arter ligasyonu, balon tamponadı). Uzun vadede neler olacağına dair veriler yetersiz olmakla birlikte kısa dönem sonuçlar bildirilmiştir (174). Ciddi vajinal kanama % 53, histerektomi ihtiyacı % 19, sepsis % 6 ve mortalite % 0,3 bulunmuştur.

2.5.6.1.2. Konservatif tedavide uygulanabilecek ek tedaviler

Metotreksat, uterin arterin embolizasyonu ve sulproston birçok vakada bekleme tedavisi sırasında tanımlanan 3 tamamlayıcı tedavi yöntemidir. Plasentanın uterin kavitede bırakılması, doğum sonrası dönemde methotrexate tedavisi uygulanan vakalarda sonuçlar çok değişken seyretmektedir. Plasentanın 7 gün içerisinde tamamının atılmasından 6 ay'a kadar tamamının rezorpsiyonuna kadar değişebilmektedir (175-179).

Plasentanın uterusta bırakıldığı ve uterin arter embolizasyonu uygulanan vakaların sonuçlarını araştıran yeterli sayıda yayın mevcut değildir (180). Sulproston postpartum kanamayı engellemek ve tedavi etmek amacıyla kullanılabilen uterotonik bir maddedir. Sulproston tedavisinin bekleme tedavisiyle beraber uygulanmasının yararlarını kanıtlayan veri mevcut değildir. Fakat postpartum iki ya da üç gün içerisinde ciddi doğum sonu kanamalarının engellenmesinde yararı olabileceği varsayılmaktadır (127).

Konservatif tedavi uygulanan plasenta akreatalı 9, 21 ve 30 doğumlu 3 olgu serisinde plasenta akreatanın sonraki gebeliklerin % 20'sinde tekrarladığı bildirilmektedir (181-183). Konservatif tedavi uygulanan vakalar ile acil komplikasyonların yanında uzun vadeli sonuçlar hastaya anlatılmalıdır, böyle bir tedavi uygulanması durumunda çok sabırlı ve dikkatli olunmalıdır (131).

2.6.Hematolojik Parametreler

Nötrofiller, vücudun mikroorganizmalara karşı savunmasında sorumlu kan hücreleridir. Bakterilerle karşılaşılması durumunda ilk savunma görevi onlara aittir. Lökositlerin yaklaşık % 70'i nötrofiller tarafından meydana gelmiştir. Canlılık süreleri 4-5 gündür. Lenfositler çoğunlukla viral enfeksiyonlarda etkilidirler. Lökositozun mevcuditeyi inflamasyon ya da enfeksiyon olabileceğini düşündürür. Trombositler, pıhtılaşmayı sağlayan kan elemanlarıdır. Vücutta meydana gelen yaralanma durumunda yaralanmanın olduğu alana ulaşp birbirlerine yapışarak ve vazokonstriksiyon oluşturarak kanamanın durdurulmasını sağlarlar. 9-10 gün canlı kaldıktan sonra dalakta yıkılırlar. Trombosit sayısının azlığı (trombositopeni) nedeniyle kanama ihtimali artar (184, 185).

Nötrofil/lenfosit oranı (NLO): İnflamasyona sebep olan lökositler birçok hastalığın oluşumuna sebep olmaktadır. Akut inflamasyon sırasında nötrofil sayısında artış olmakla

beraber akut stres sonrasında lenfosit sayısı azalmaktadır. Son zamanlarda akut inflamasyonda nötrofil sayısının artması ve akut stres durumunda lenfosit sayısının azalması nedeni ile bir indeks içinde kullanılmaya başlanmıştır. NLO adındaki bu indeks farklı araştırmalarda farklı belirteçlerle birlikte kullanılarak inflamatuvar sürecin en iyi göstergesi olduğu tespit edilmiştir (184, 185).

Ortalama trombosit hacmi (OTH=MPV): Platelet agregasyonu çoğu hastalığın oluşmasında önemli rol oynar. MPV, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunu belirten önemli bir kan parametresidir. Eritrositlerdeki MCV gibi dolaşımdaki trombositlerin hacminin karşılığıdır. Platelet sayısı ile MPV ters orantılı olmasından dolayı vücuttaki trombosit hacmi belirli bir aralıkta tutulur. Platelet sayısının düşmesiyle trombopoetin salgılanarak megakaryosit üretimi artar. Böylece dolaşıma trombositlerden daha büyük olan megakaryositler bırakılır. Yani trombositopeni durumunda megakaryositlerin artması nedeni ile MPV değeri artar. Artan MPV'nin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini bildiren yayınlar vardır (186, 187). Bununla beraber MPV yüksekliği, miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler hasarlarda kötü prognoz belirteçidir (188). Ayrıca literatürde birçok yayında MPV ile, pulmoner emboli, diyabet, kanser, sepsis, hipertansif kriz, ülseratif kolit, ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi hastalıklar arasında ilişki olduğu yayınlanmıştır (189).

Eritrosit dağılım genişliği (KHDG=RDW): Eritrosit boyutlarındaki farklılık RDW şeklinde isimlendirilir. Dolaşan eritrositlerin şekil ve boyutundaki farklılıklar genellikle kan hastalıklarının bir yansıması olduğundan RDW, aneminin morfolojik olarak gruplandırılması ve mikrositer anemi ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (190). Artmış RDW, bize kırmızı kan hücresi boyutlarında farklılık olduğunu göstermektedir. Genellikle demir, B12 vitamini veya folat gibi vitamin ihtiyacının olduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır. RDW'nin normal değeri % 11,5-14,5' tir. RDW'nin artması patolojik bir duruma özgül değildir. Makrositlerin, mikrositlerin ya da retikülositlerin, normositik normokromik eritrosit grubu içinde bulunması gibi normal bir durumda da RDW artışı görülebilmektedir. Bu sebeple RDW, anizositozun yarı kantitatif bir ölçümü gibi değerlendirilebilir. Anemi mevcut değilse RDW değişkenliği özgül değildir (191). Doktorlar RDW ve MPV parametrelerini beraber kullanarak klinik pratikte tanıya yönelme eğilimindedir, ancak otoriteler, bu parametrelerin başka spesifik testlerle desteklenmesi gerektiğini bildirmektedirler (192). Kalp yetmezliğinde, perkutan

koroner girişim öyküsü bulunan vakada, koroner arter hastalığı öyküsü mevcut olup kalp yetmezliği olmayan olguda yüksek RDW laboratuvar değerlerinin istenmeyen kardiyak hadiseler açısından bir risk faktörü teşkil edebileceğini bildiren araştırmalar mevcuttur (193, 194). Kardiyovasküler hadiselerde artmış riskle beraber yüksek RDW değerleri herhangi bir sebebe bağlı ölüm ihtimalini arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı mortaliteler ve kronik alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı mortaliteler de dahildir (195).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2013 –Aralık 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'ne başvuran, plasenta previa tanısı konulup doğumu kliniğimizde gerçekleştirilen vakalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu süre zarfında hastanemizde 9386 doğum gerçekleşmiş olup 653 hastada plasenta previa tespit edildi. Plasenta previa tanısı altında, plasenta previanın tüm alt tipleri (totalis, parsiyalis, marginalis ve low-lying plasenta) çalışmaya dahil edildi. 24 hafta öncesi doğumlar, trombositopeni, ağır preeklampsi, hellp tanısı mevcut olan hastalar ve kliniğimizde takibi yapıldığı halde doğumu başka bir merkezde gerçekleşmiş olan hastalar çalışma dışında bırakılıp çalışmaya dahil edilmedi.

Plasenta previa tanısı olup daha önce geçirilmiş sezaryen öyküsü olmayan 257 hasta grup 1, plasenta previa tanısı olup daha önce geçirilmiş sezaryen öyküsü olan 396 hasta grup 2, kliniğimize sancı ve/veya su gidişi şikayetiyle başvuran ek hastalığı olmayan normal doğumu kliniğimizde gerçekleştirilen 120 hasta grup 3 (kontrol grubu) olarak gruplandırılmıştır.

Hastalara ait demografik veriler, jinekolojik ve obstetrik öyküleri, doğum anındaki gebelik haftaları, doğum şekli (sezaryen/vajinal doğum), vakanın alınma şekli (acil/elektif), intraoperatif ya da postoperatif yapılan kan transfüzyon tipleri ve miktarları, anestezi şekli (genel/spinal), operasyon sırasında veya operasyon sonrası yapılan ek cerrahi işlemler, yenidoğan cinsiyeti, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum yılı, doğum öncesi hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit, mpv, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit /lenfosit oranları değerlendirildi. Veriler hastanenin elektronik arşiv veri tabanından, hasta dosya bilgilerinden ve ameliyat notlarına ulaşarak temin edildi.

Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul no:).

İstatistiksel Analiz

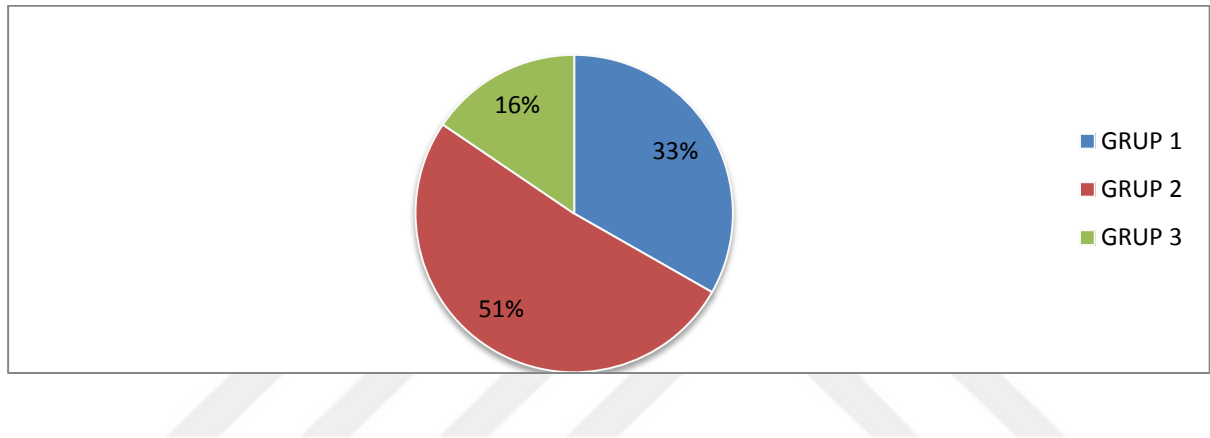
İstatistiksel analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı bilgiler ortalama, standart sapma, sayı ve yüzdelere kullanılarak verilmiştir. Grup karşılaştırmaları için Ki-kare testi kullanıldı, normal dağılıma uygun sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan testlerden ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U ve üç ve daha fazla

grup karşılaştırılmasında Kruskal wallis önemlilik testleri kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup, $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 01.01.2013-31.12.2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı kliniğine başvuran plasenta previa tanısı konulup doğumu kliniğimizde gerçekleştirilen 24 hafta ve üstü hastalar dahil edilmiştir. Geçirilmiş uterin cerrahisi olmayan plasenta previa tanılı 257 (%33) hasta grup 1'i; geçirilmiş uterin cerrahisi olan 396 (%51) hasta grup 2'yi; kliniğimize sancı veya su gidişi şikayetleri ile başvuran ek hastalığı olmayan 120 (%16) hasta grup 3'ü oluşturmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Grupların Oransal Dağılımı

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları grup 1'de $30,96 \pm 6,25$; grup 2'de $32,34 \pm 5,3$; grup 3'de $28,58 \pm 6,7$ idi (Tablo 1).

Grup 1 ve grup 3'de geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü bulunmazken grup 2 hastalarda ortalama geçirilmiş uterin cerrahi sayısı 2.2 ± 1.0 olarak tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

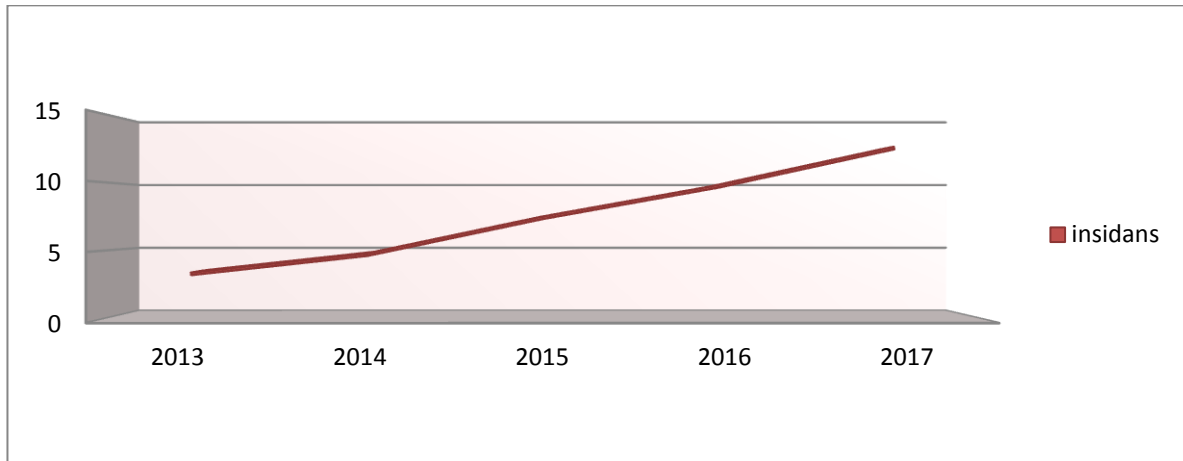
	GRUP 1 Ortalama $\pm$ SS	GRUP 2 Ortalama $\pm$ SS	GRUP 3 Ortalama $\pm$ SS
Maternal Yaş	30,96 $\pm$ 6,25	32,34 $\pm$ 5,3	28.58 $\pm$ 6.7
Gravida	4.3 $\pm$ 2.7	5.0 $\pm$ 2.2	2.8 $\pm$ 1.9
Parite	2.8 $\pm$ 2.3	3.3 $\pm$ 1.8	1.5 $\pm$ 1.7
Yaşayan	2.7 $\pm$ 2.2	3.0 $\pm$ 1.7	1.5 $\pm$ 1.7
Geç. Uterin Cerrahi	.0	2.2 $\pm$ 1.0	.0

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam hastaların % 4'ünde kronik hastalık tespit edilmiş olup, %96'sında herhangi bir hastalık bulunmamıştır. Çalışmamızın grup 1 hastaları kronik hastalıklar açısından incelendiğinde hastaların % 2'inde diyabet, %1'nde kronik hipertansiyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızın grup 2 hastalarının % 3'ünde diyabet ve %1'inde kronik hipertansiyon eşlik ettiği bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik Hastalık

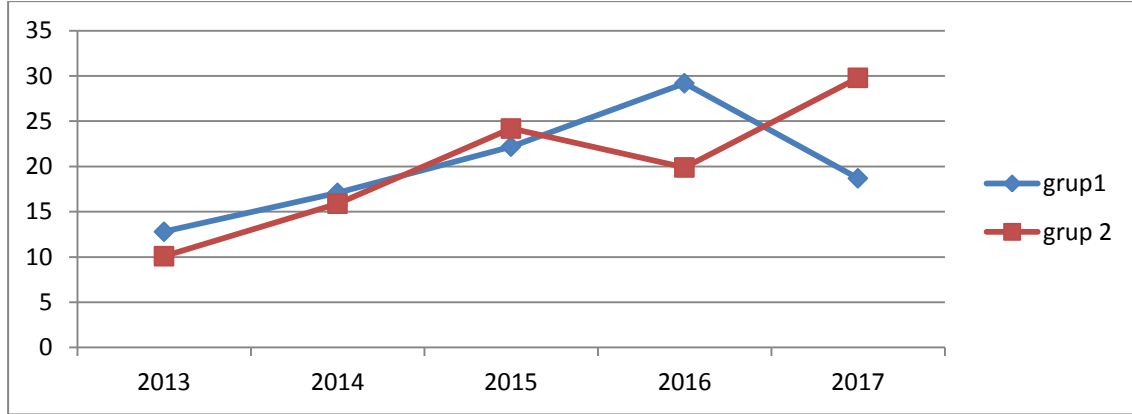
KRONİK HASTALIK	HAYIR %	EVET %			% TOPLAM
		DM	HT	DİĞERLERİ	
GRUP 1	95	2	1	2	100
GRUP 2	94	3	1	2	100
GRUP 3	100	0	0	0	100

2013 -2017 yılları arasında hastanemizde plasenta previa hastalarının tüm doğumlara oranı artış göstermektedir (Şekil 9).



Şekil 9: Plasenta Previa İnsidansı (%)

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların hastanemize başvurma zamanlarına bakıldığında grup 1 hastaların %12,8'i 2013 yılında, %17,1'i 2014 yılında, %22,2'si 2015 yılında, %29,2'si 2016 yılında ve %18,7'si 2017 yılında hastanemize başvurmuştur. Grup 2 hastaların % 10,1'i 2013 yılında, % 15,9'u 2014 yılında, % 24,2'si 2015 yılında, % 19,9'u 2016 yılında, % 29,8'i 2017 yılında hastanemize başvurduğu görülmüştür (Şekil 10).



Şekil 10: Hastaların Yıllara Göre Başvuru oranları (%)

Çalışmamızı oluşturan gruplar beyaz küre sayısı (WBC), platelet sayısı (PLT), nötrofil sayısı (NEU) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Çalışma grupları hemoglobin (HGB) düzeyi, hematokrit düzeyi (HCT), lenfosit sayısı (LYM), eritrosit dağılım genişliği (RDW), platelet dağılım genişliği (PDW) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$)(Tablo 3).

Tablo 3. Grupların Laboratuvar Değerlerine Göre Karşılaştırılması

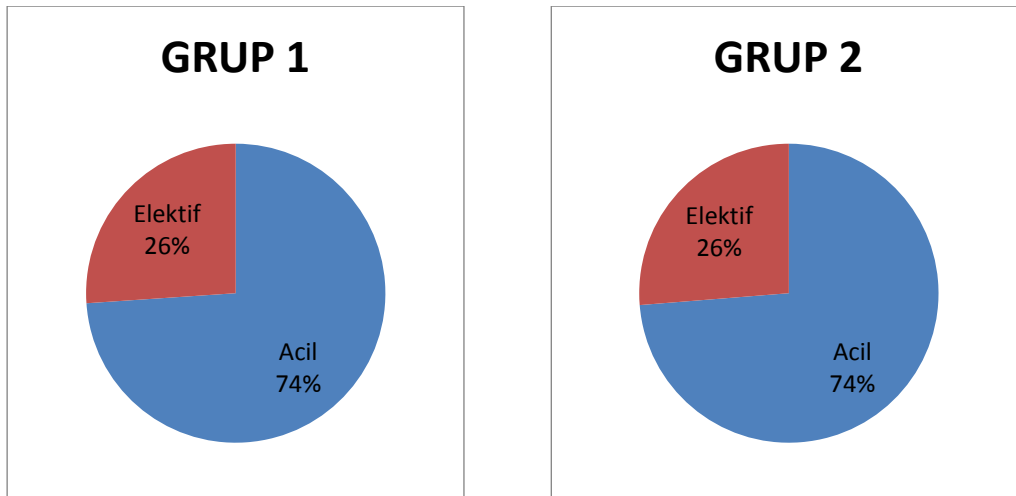
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
WBC	11.4 $\pm$ 3.4	11.3 $\pm$ 3.1	12.24 $\pm$ 3,5	,018
HGB	11.3 $\pm$ 1.7	11.2 $\pm$ 1.7	11.4 $\pm$ 1.6	,342
HCT	34.8 $\pm$ 4.7	34.4 $\pm$ 5.0	35.4 $\pm$ 4.3	,180
PLT	236.5 $\pm$ 64.5	227.1 $\pm$ 66.5	246.6 $\pm$ 72,8	,022
LYM	2.1 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.6	,338
NEU	8.7 $\pm$ 3.3	8.5 $\pm$ 2.9	9.2 $\pm$ 3.3	,049
RDW	14.8 $\pm$ 3.4	14.6 $\pm$ 2.6	14.4 $\pm$ 2.4	,826
PDW	20.6 $\pm$ 1.7	20.5 $\pm$ 1.6	20.4 $\pm$ 1.7	,553

Çalışmamızı oluşturan gruplar platelet konsantrasyonu (PCT), platelet lenfosit oranı (PLR) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Çalışma grupları ortalama platelet volümü (MPV) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo4).

PARAMETRE	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	P
MPV	8.5 $\pm$ 1.8	8.3 $\pm$ 1.7	8.6 $\pm$ 2.0	,351
PCT	0.198 $\pm$ 0.1	0.185 $\pm$ 0.1	0.209 $\pm$ 0.05	<0,001
PLR	127.6 $\pm$ 60.1	116.1 $\pm$ 57.2	137.8 $\pm$ 141.2	,040
NLR	4.8 $\pm$ 3.3	4.7 $\pm$ 5.6	5.2 $\pm$ 5.6	,367

Tablo 4. Grupların Diğer Laboratuvar Parametreleri

Plasenta previa nedeni ile operasyona alınan hastalara bakıldığında her iki grupta da acil şartlarda alınan vakaların daha fazla olduğu görülmektedir. Çalışmamızın grup 1 kısmını oluşturan hastaların %74'ü (190 hasta) acil olarak operasyona alınırken %26'sı (67 hasta) elektif olarak operasyona alınmıştır. Çalışmamızın Grup 2 hastalarına bakıldığında vakaların %74'ü (292 hasta) acil şartlarda operasyona alınmış olup, %26'sı ise (104 hasta) elektif olarak operasyona alınmıştır (Şekil 11).



Şekil 11: Grupların Acil/Elektif Sezeryana Alınma Oranları

Çalışmamızda plasenta previa nedeni ile opere edilen hastaların (grup 1) %32,7'sine genel anestezi; %67,3'ne de spinal anestezi uygulandığı görülmüştür. Çalışmamızda daha önce geçirilmiş uterin cerrahisi olan plasenta previa olgularının (grup 2) %39,9 oranında genel anestezi uygulanırken, %60,1'ine ise spinal anestezi uygulanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplara uygulanan anestezi yöntemi

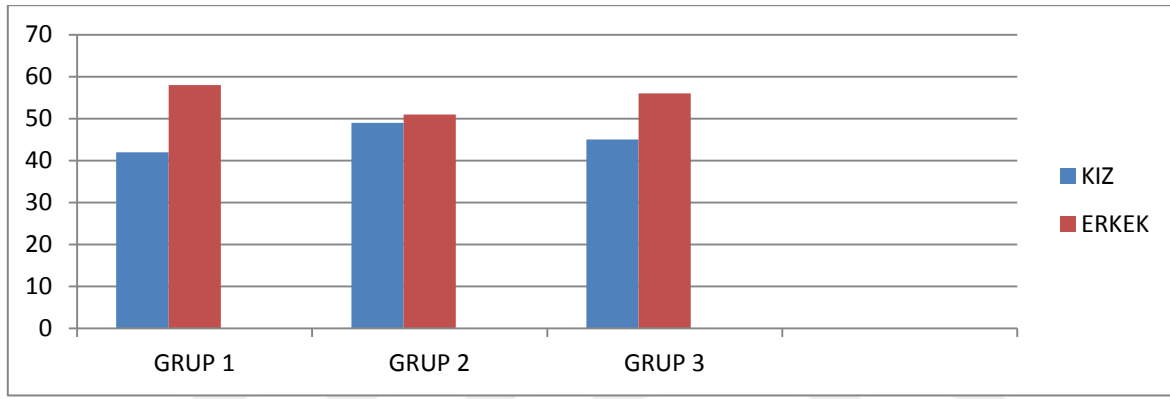
ANESTEZİ	GRUP 1		GRUP 2	
	n	%	n	%
GENEL	84	32,7	158	39,9
SPİNAL	173	67,3	238	60,1

Çalışmamızı oluşturan hasta gruplarının doğum sırasındaki ortalama gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Çalışmamız oluşturan gebelerin doğurdukları bebeklerin doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika apgar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Doğumda Gebelik Haftası ve Bebek Bilgileri

BEBEK BİLGİLERİ	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
DOĞUM HAFTASI	35.4 $\pm$ 3.0	35.2 $\pm$ 2.6	35.4 $\pm$ 2.4	,050
DOĞUM KİLOSU	2,661.8 $\pm$ 630.7	2,647.8 $\pm$ 589.6	2,705.4 $\pm$ 628.9	,253
APGAR1.DK	5.9 $\pm$ 1.7	5.7 $\pm$ 1.7	6.2 $\pm$ 1.4	,018
APGAR5.DK	7.9 $\pm$ 1.5	7.9 $\pm$ 1.4	8.2 $\pm$ 1.1	,012

Erkek cinsiyetin plasenta previa için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastaların doğurdukları bebeklerin cinsiyetleri göz önüne alındığında grup 1'i oluşturan hastaların bebeklerinin %42'sinin kız cinsiyete, %58'sinin erkek cinsiyete sahip olduğu görülmüştür. Grup 2'yi oluşturan hastaların bebeklerinin %49'nun kız cinsiyete, %51'nin erkek cinsiyete sahip olduğu görülmüştür. Çalışmamızın grup 3 kısmını oluşturan hastaların bebeklerinin ise %45'inin kız cinsiyete, %55'inin erkek cinsiyete sahip olduğu görülmektedir (Şekil 12).



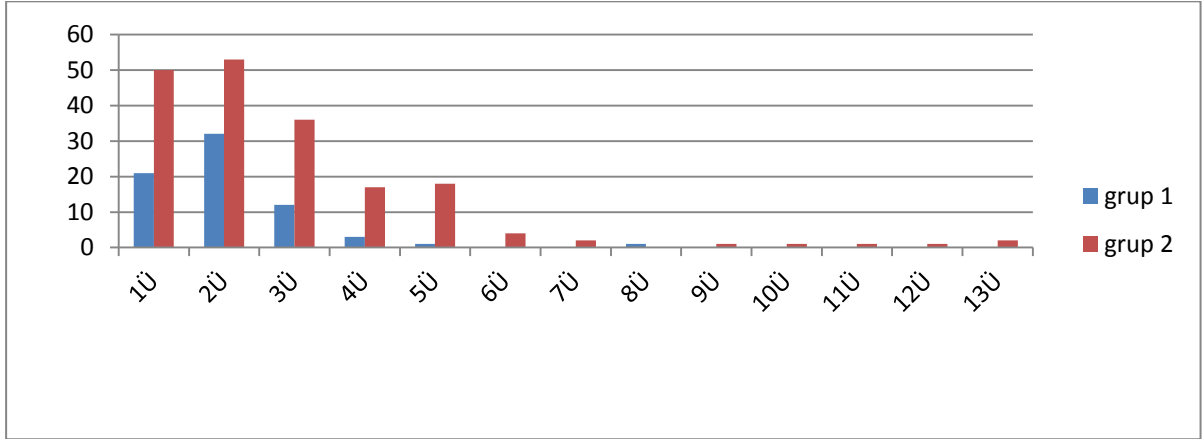
Şekil 12: Gruplarda fetüs cinsiyet oranları (%)

Kliniğimizde çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların transfüzyon ihtiyacı değerlendirildiğinde gruplar arasında transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p < 0,001$) (Tablo7).

Tablo 7 . Grupların ortalama Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyon İhtiyacı

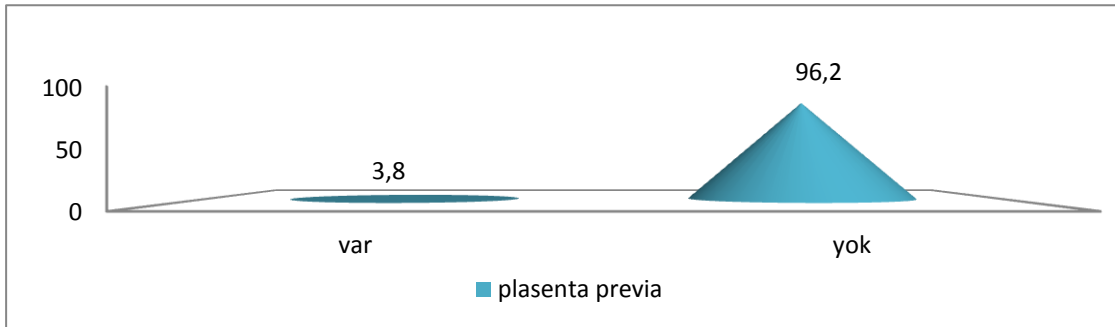
TRANSFÜZYON İHTİYACI	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
	0.5 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 2,03	0	
				<0,001

Grup 1 hastalarının %72,8'ine eritrosit süspansiyonu verilmezken grup 2 hastalarının %53'üne eritrosit süspansiyonu verilmemiştir. Grup 1 ve grup 2 hastalarına çeşitli derecelerde eritrosit süspansiyonu verilmiş olup bu transfüzyonlar Şekil 14'de gösterilmiştir.



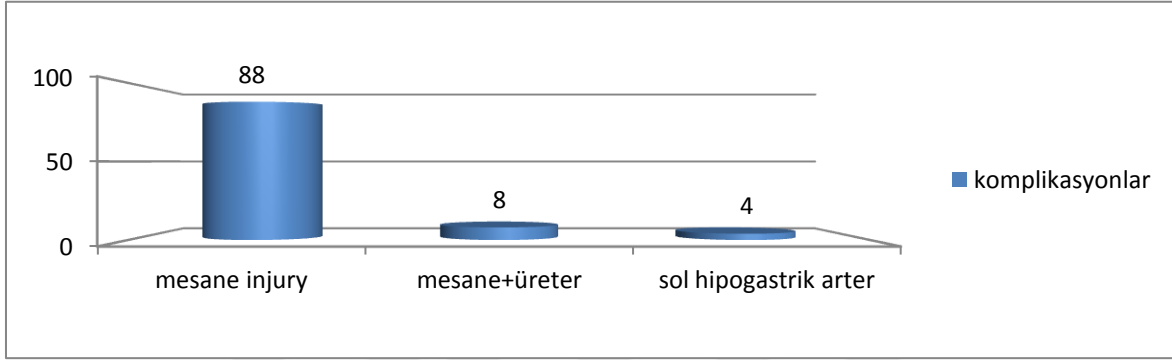
Şekil 13: Hastalara Verilen Eritrosit Süspansiyon Miktarları

Plasenta previa hastalarının %96,2'sinde komplikasyon izlenmezken %3,8'inde komplikasyon saptanmıştır (Şekil15).



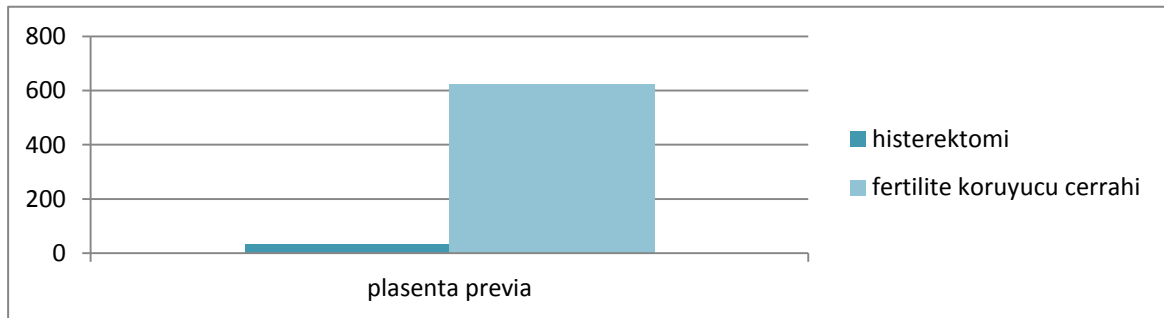
Şekil 14: Plasenta Previa'da Komplikasyon Oranı (%)

Komplikasyon gelişen hastalar grup 2 hastalar idi. 25 hastada komplikasyon gelişmiş olup bu hastaların %88'inde (22 hasta) mesane hasarı, %8'inde (2 hasta) mesane+üreter yaralanması, %4'ünde (1 hasta) sol hipogastrik arter yaralanması olduğu görülmüştür (Şekil 16)



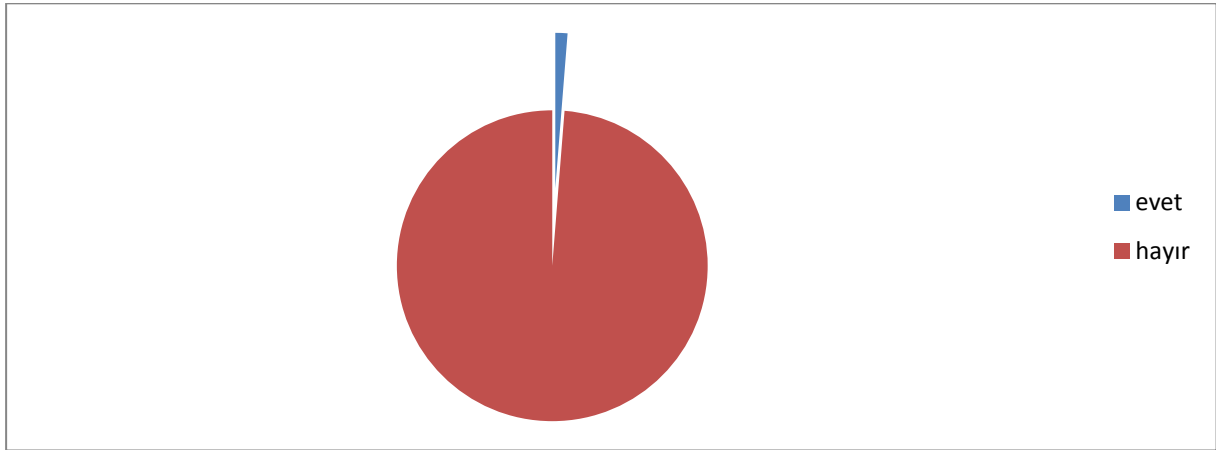
Şekil 15: Cerrahi komplikasyonlar (%)

Kliniğimizdeki plasenta previalı hastaların % 95,1'inde (621 hasta) fertilite koruyucu cerrahi uygulanırken %4,9'na (32 hasta) histerektomi yapılmıştır (Şekil 17). Histerektomi yapılan hastalarda sadece 1 tanesi (%) grup 1 olup geriye kalan hastalar grup 2 hastaları idi.



Şekil 16: Plasenta Previa Hastalarında uygulanan Cerrahi Tedavi (n)

Plasenta previa hastalarından relaparotomi sadece grup 2’de % 1,26 (5 hasta) olarak bulundu (Şekil 18). Bu hastaların hepsinde ilk operasyonda uterus koruyucu cerrahi ile kanamanın kontrol altına alındığı, fakat postpartum ilk 2 saat içinde tekrardan kanama meydana geldiği için relaparotomi yapılmış ve hastalara histerektomi yapılmış olduğu tespit edildi.



Şekil 17: Grup 2’nin Relaparotomi Oranı (%)

5.TARTIŞMA

Literatürde plasenta previa ile ilgili yapılan çalışmalarda yaşı önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Karapınar ve ark. yaptığı çalışmada plasenta previa tanılı hastaların ortalama yaşı 31.4 ± 5.3 (15) olarak bulunmuş. Taşgöz ve ark. yaptığı başka bir çalışmada plasenta previa tanılı hastaların ortalama yaşını $31,7 \pm 5.34$ olarak bulmuşlar (14) . Bizim çalışmamızda plasenta previa hastalarının yaş ortalaması $31.82 \pm 5,74$ olarak bulundu. Çalışmamızdaki bu veriler literatürde daha önce yapılmış çalışmaları desteklemektedir. Maternal yaş arttıkça plasental kan akımını azaltan intramyometriyal arterler üzerindeki sklerotik değişikliklerin artmasına bağlı olarak plasenta previa oranının arttığını düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda plasenta previa sıklığının doğum sayısı artışı ile paralel olarak arttığı saptanmıştır. Taşgöz ve ark. (14) yaptığı çalışmada gravida sayısı 3.27 ± 1.68 , parite sayısı 1.91 ± 1.51 olarak tespit edilmiş olup gravida ve parite sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştu. Karapınar ve ark. (15) yaptığı başka bir çalışmada da gravida sayısı 3.8 ± 1.3 , parite sayısı 2.1 ± 1.0 olarak bulunmuştur. Karapınar ve ark yaptığı çalışmada gravida sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken parite sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda plasenta previa hastalarında ortalama gravida sayısını 4.73 ± 2.41 ortalama parite sayısını 3.13 ± 2.05 olarak tespit ettik. Bizim çalışmamızda plasenta previa hastalarının gravida ve parite sayısının daha önce yapılan çalışmalardan (14, 15) daha yüksek bulunmuş olup bunun nedeninin hastanemizin bulunduğu bölge itibari ile sosyoekonomik olarak düşük bir bölgede olması, insanların dini inançlarından dolayı korunma yöntemlerini reddetmesi, çocuk sayısının artması ile birlikte aile içindeki işgücünün artacağı inancı, bölgemizdeki feodal yapıdan dolayı çocuk sayısının artması ile birlikte toplum içerisinde güç edinme düşüncesi gebelik sayısındaki artışı açıklamaktadır.

Plasenta previa tüm doğumların yaklaşık olarak % 0.5-1'ini komplike etmektedir. Ancak özellikle son 20 yıl içerisinde plasenta previa insidansında anlamlı artış görülmüştür (196). Geçirilmiş sezaryen sayısının artması uterusu skar ve adezyon oluşturarak endometriyal dokunun hasarlanmasına ve sonuç olarak plasenta previa vaka sayısının artmasına sebep olduğu düşünülmektedir (63, 122). Hastanemizde 2013 ile 2017 yılları

arasında toplam 9386 doğum gerçekleşmiş olup bunun 653'ünü (% 6.9) plasenta previa vakaları oluşturmaktadır. Plasenta previa olgu sayısının giderek arttığı ve bu artışın geçirilmiş uterin cerrahisi olan plasenta previa hastalarının oluşturduğu grup 2 hastalarında daha belirgin olduğu görülmektedir (Şekil 9). Grup 2 hastalarında bu artışın belirgin olmasını tüm Dünya'da sezeryan sayısında artışa paralel olarak bölgemizde de artan sezaryen oranından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde plasenta previa hastalarının tecrübeli ekip ve uygun şartların sağlanabileceği durumlarda sezaryana alınmasının daha uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (132). Kalelioğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada plasenta previa hastalarının %82,4'ü elektif olarak operasyona alınmış olup %17.6'sı acil şartlarda operasyona alınmıştır (197). Bu çalışmada ise geçirilmiş uterin cerrahisi olan plasenta previa grubundaki vakaların %74'ü (292 hasta) acil şartlarda operasyona alınmış olup %26'sı (104 hasta) elektif olarak operasyona alındı (Şekil 10). Bunun nedeninin hastanemizin bölge hastanesi olması, ilçe devlet hastaneleri ve çevre illerdeki hastanelerde acil koşullar oluştuktan sonra cerrahi tecrübe yetersizliği nedeniyle veya postoperatif yoğun bakım gereksinimleri olabileceğinden bu hastaların kliniğimize acil şartlarda gönderilmeleri olduğunu düşünmekteyiz.

Plasenta previa tanılı hastalarda kanama veya diğer obstetrik komplikasyon yoksa gebeliğin 36-37 6/7 haftalık dönemde sonlandırılması önerilmektedir (198). Ülkemizdeki tersiyer bir merkezde yapılan çalışmada plasenta previa hastalarının gebelik ortalaması 34.9 ± 3.2 olarak bildirilmiştir (199). Taşgöz ve ark. yaptığı çalışmada doğum sırasında gebelik haftası $35,53 \pm 2.23$ olarak tespit edilmiştir (14). Karapınar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada doğumda gebelik haftası 36 ± 2.4 olarak bulunmuştur (15). Bu çalışmada plasenta previa hastalarında ortalama doğum haftası $35,2 \pm 2.7$ olarak tespit edildi. Bizim yaptığımız çalışmadaki plasenta previa hasta gruplarının ortalama doğum haftası literatürdeki verilerle uyumludur.

Plasenta previa tanılı gebelerin sezaryen operasyonlarında uygulanacak anestezi yöntemi tartışmalıdır. Fazla kanamanın beklendiği plasenta previa totalis tanılı gebelerde, genel anestezi önerilmektedir (200). Çünkü rejyonal anestezi uygulanan vakalarda gelişen sempatik blokaja bağlı olarak arteriyel basıncın korunması her zaman mümkün olmayabilir. Bu durum özellikle ciddi kanamaların beklendiği vakalarda sorun yaratabilir (201). Yapılan

ulusal retrospektif araştırmalardan birinde plasenta previalı olgularda %86,2 oranında genel anestezi tercih edildiği bildirilmiştir (202). Anne hemodinamik stabil ise ve fetal kalp hızı trasesi güven verici ise rejyonel anestezi tercih edilmelidir (97). Çünkü günümüzde rejyonel anestezinin daha güvenli, aynı zamanda daha az kan kaybının yaşandığı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (61). Çalışmamızda geçirilmiş uterin cerrahisi olmayan plasenta previa nedeni ile opere edilen hastaların %33'üne genel anestezi, %67'sine de spinal anestezi; daha önce geçirilmiş uterin cerrahisi olan plasenta previa olgularının %40'na genel anestezi uygulanırken bu hastaların %60'ına spinal anestezi uygulandı. Hastanemizin bölge hastanesi olması ve plasenta previa hastalarının yönetiminde deneyimli bir ekibe sahip olması nedeniyle anne hemodinamik olarak stabil ve fetal distres durumu yoksa hastalara rejyonel anestezi uygulanmaktadır.

Plasenta previa olgularında prematürite önemli bir sorundur (203). Taşgöz ve ark. yaptığı çalışmada ortalama doğum ağırlığını 2784.83 ± 576.30 olarak bulmuşlardır. Karapınar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ortalama doğum ağırlığını 2802.28 ± 590.31 şeklinde tespit etmişlerdir (15). Yaptığımız plasenta previa hastalarında ortalama doğum ağırlığı $2,653.31 \pm 605.6$ olarak tespit ettik. Çalışmamızdaki plasenta previa hastalarının ortalama doğum ağırlığı literatürdeki verilerle uyumludur.

Literatürde erkek fetüsün de plasenta previa için risk faktörü olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. Demissie ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada erkek/kız oranı, plasenta previa olmayan 445.270 doğumda 1.05 saptamışken iken, plasenta previa olan 2685 doğumda ise 1.19 olarak anlamlı daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmaya daha önce yapılmış 6 çalışmada eklendiğinde plasenta previa olgularında erkek/kız oranı 1.14 olarak belirtilmiştir (59). Wen ve ark. 433.031 doğumda yaptıkları incelemede erkek/kız oranını 1.04 iken, plasenta previa olgularında 1.19 olarak saptamışlardır (204). Rosenberg ve ark. 184.705 plasenta previa olmayan olgu ile 771 plasenta previa olgusu arasında yaptıkları karşılaştırmada cinsiyet açısından fark saptamamışlardır (205). Bu çalışmada da plasenta previa hastalarında erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğunu tespit ettik. Verilerimiz literatür verileri ile uyumaktadır. Erkek fetüs oluşumunda etkili olan androjenlerinlerin trombosit yapısını etkileyerek plasenta previaya neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Plasenta previa ve plasenta acreatanın etyolojisi kesin bilinmemekle beraber bu konu ile ilgili öne sürülmüş çeşitli hipotezler mevcuttur. Bunlardan bir tanesi aşırı extravillöz trofoblastik invazyonun plasenta acreataya neden olabileceği hipotezidir (206). Trombositlerden salgılanan büyüme faktörleri trofoblast invazyonunu, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu regüle ettiği ve bu regülasyondaki bozukluğun extravillöz trofoblastik invazyona neden olabileceği düşünülmektedir (207). Ayrıca trofoblastlar üzerinde yapılan çalışmalarda trofoblast hücreleri ile kanser hücreleri arasında invazyon ve proliferasyon açısından benzerlik olduğu bildirilmiştir (208-209). Tam kan sayımının rutin bir parametresi olan ortalama platelet volümü (MPV) trombosit fonksiyonu ve aktivitesinin bir göstergesidir (15). MPV düzeyinin çeşitli kanserlerde prognostik ve sensitif olması, plasenta previa ve plasenta acreatada da anlamlı bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (210-212). Taşgöz ve ark. yaptığı bir çalışmada preoperatif plasenta previa tanısı olan hasta grubunu normal doğum ve elektif sezaryen planlanan kontrol gruplarıyla karşılaştırmış olup gruplar arasında MPV düzeyleri açısından fark tespit etmemiş (14). Karapınar ve ark. yaptığı çalışmada ise 70 plasenta previa hastasıyla 70 normal doğum hastasının MPV düzeyleri karşılaştırılmış olup plasenta previa hastalarında MPV düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuş (15). Yayla ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada plasenta previa ve plasenta acreata hastalarının MPV düzeyleri karşılaştırılmış olup plasenta acreatalı grupta anlamlı yüksek tespit edilmiş (213). Bu çalışmamızda her üç grup arasında ortalama MPV düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Plasenta previa gruplarımızdaki hasta sayısının, daha önce yapılan çalışmalardaki hasta sayısından fazla olması nedeni ile bizim bu çalışmada MPV düzeyini anlamlı bulmamamız MPV'nin plasenta previa ve plasenta acreata için sanıldığı kadar değerli bir parametre olmayabileceğini düşündürmektedir.

Plasenta acreatanın diğer bir nedeninin de inflamasyon olduğu düşünülmektedir (214). Ernst ve ark. plasenta acreata üzerinde yaptığı bir çalışmada plasentalar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde kronik bazal inflamasyon saptanmış (215). Yine Fox ve ark. yaptığı başka bir çalışmada plasentalar histopatolojik olarak incelendiğinde akut ve kronik bazal inflamasyon olduğu bulunmuş (216). Periferik kandan bakılan tam kan sayımı parametrelerinden kolayca hesaplanabilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) sistemik inflamatuvar belirteçleri olup çeşitli inflamatuvar hastalıklarda ve kanserlerde prognostik ve tedaviye alınan cevabı değerlendirmede kullanılan belirteçlerdir (210-212). Taşgöz ve ark. plasenta previa ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada hem

PLR hem de NLR plasenta previa grubunda anlamlı farklıydı (14). Karapınar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada plasenta previa ve kontrol grubu arasında PLR ve NLR düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş (15). Çalışmamızda her üç grup karşılaştırıldığında PLR grup 2 hastalarında anlamlı düşük iken her üç grupta NLR düzeyleri arasında fark tespit edilmedi. Çalışmamızda PLR oranının grup 2 hastalarda anlamlı düşük çıkması plasenta acreata hastalarının kronik kanaması sonucu platelet düzeyinin (Tablo 3) düşük olmasına bağlı olabileceğini bu nedenle plasenta acreata düşünülen hastalarda PLR oranının tanıya yardımcı olabileceği kanısındayız.

Plasenta acreatanın yönetiminde histerektomi ve konservatif tedavi olmak üzere iki temel yaklaşım bulunmaktadır. Konservatif tedaviler özellikle fertilitasını korumak isteyen genç olgularda uygulanabilecek alternatif yöntemlerdir (11). Özdemir ve ark. tersiyer bir merkezde yaptığı çalışmada 268 plasenta previa hastasının % 21.2'sine histerektomi 78.8'ine fertilitate koruyucu cerrahi uygulamışlar (217). Ratiu ve ark. 100 vaka üzerinde yaptığı bir çalışmada 99 plasenta previa hastasına fertilitate koruyucu cerrahi yapılmış olup 1 hastaya histerektomi yapılmıştır (218). Batmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 41 plasenta previa hastasının % 63.5'ine fertilitate koruyucu cerrahi yapılırken %36.5'ine histerektomi yapılmıştır (219). Ülkümen ve arkadaşlarının 69 vaka üzerine yaptığı bir çalışmada % 7,2'sine histerektomi %92.8'ine fertilitate koruyucu cerrahi uygulanmıştır (196). Kliniğimizde toplam 653 plasenta previa hastasının %4,9'una histerektomi, %95,1'ine fertilitate koruyucu cerrahi yapılmıştır. Hastanemizin bulunduğu bölge itibari ile hastaların, uterusun alınması sonrası kadınlık fonksiyonlarının yok olacağı endişesi ile ölümü dahi göze alarak uteruslarının korunması isteği olabilmektedir. Bu nedenle kliniğimizde cerrahların bu tür hastalarda deneyim kazanması, yoğun bakım şartlarının iyileştirilmesi, kan bankalarının ve diğer cerrahi kliniklerinin desteği, koordineli çalışan deneyimli personel sayısının artması ve hastaların bu yönde olan istekleri de göz önüne alınarak fertilitate koruyucu cerrahi yaklaşımı ön plana çıkmaya başlamıştır.

Mesane, plasentanın mesaneye yapıştığı durumlarda ciddi morbidite oluşturmaktadır. Mesanenin etkilendiğini anlamak preoperative görüntüleme ve sistoskopi ile her zaman mümkün olamamaktadır (124, 220). Bazı durumlarda plasental invazyon derecesi ile ilintili olarak üriner sistem hasarı kaçınılmaz olurken, bazı vakalarda da zorlu disseksiyon sırasında hasarlar oluşmaktadır. Bu hasarlar iyi bilinmekle beraber, üriner sistem hasarını belirleme ve

optimal yönetime kılavuzluk edecek sınırlı sayıda bilgi mevcuttur. Yaşı ve ark. 72 plasenta acreata vakası üzerine yaptığı çalışmada mesane hasarını %30,5 (22 vaka), üreter hasarını %2,8 (2 vaka) olarak tespit etmişler (221). Bu çalışmada sadece grup 2 hastalarının % 5,5'inde mesane yaralanması tespit ettik. Mesane yaralanmasının kliniğimizde daha az görülmesi plasenta previ ve acreata vaka sayılarımızın çok olması nedeni ile cerrahlarımızın bu tür operasyonlarda deneyim kazanmasından kaynaklanmaktadır.



6.SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda, 2013 ile 2017 yılları arasında hastanemizde plasenta previa olgu sayısının giderek arttığı ve bu artışın geçirilmiş uterin cerrahisi olan plasenta previa hastalarının oluşturduğu grup 2 hastalarında daha belirgin olduğu görüldü. Bulgularımıza göre plasenta previa görülme sıklığının artan yaş ortalaması, gravide ile pozitif yönde ilişkili olduğu sonucuna vardık.

Bu çalışmada plasenta previa hastalarında ortalama doğum haftası $35,2 \pm 2.7$ olarak tespit edildi ve bu sayı literatürdeki verilerle uyumlu bulundu. Plasenta previa ile bebeğin cinsiyeti ilişkisine bakıldığında plasenta previa hastalarında erkek cinsiyet oranının daha fazla olduğunu bulduk. Verilerimiz literatür verileri ile uyuşmaktadır.

Çalışmamız plasenta previa ile kan parametreleri ilişkisi açısından incelendiğinde her üç grup arasında ortalama MPV düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her üç grup karşılaştırıldığında PLR grup 2 hastalarında anlamlı farklı iken, NLR düzeyleri açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi.

Çalışmamızın operasyon verileri incelendiğinde plasenta previa tanılı olguların acil sezeryan oranının elektif sezeryan oranından yüksek olduğu görüldü. Bu operasyonlarda plasenta previa hastalarına spinal anestezi verilme oranının, genel anestezi verilme oranından daha yüksek olduğu tespit edildi. Kliniğimizde plasenta previa tanılı hastalarının %4,9'una histerektomi, %95'ine fertilite koruyucu cerrahi yapıldığı görüldü. Çalışmamızda çok az sayıda komplikasyon geliştiğini ve bu komplikasyon gelişen hastaların sadece grup 2 hastaları olduğu sonucunu elde ettik. Gelişen komplikasyonlar içinde mesane yaralanmasının en fazla orana sahip olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKÇA

1. Faiz AS, Ananth CV. Etiology and risk factors for placenta previa: An overview and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13(3):175-190.
2. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: ameta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5):1071-1078.
3. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hershkowitz R, Katz M, Mazor M. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *J Matern Fetal Med* 2001; 10(6):414-419.
4. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Identifying risk factors for peripartum cesarean hysterectomy. A population-based study. *J Reprod Med* 2003; 48(8):622-626.
5. Choi SJ, Song SE, Jung KL, Oh SY, Kim JH, Roh CR. Antepartum risk factors associated with peripartum cesarean hysterectomy in women with placenta previa. *Am J Perinatol* 2008; 25(1):37-41.
6. Solheim K, Esakoff T, Little SE, et al. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(11):1341-6.
7. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: Pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012;33(4):244-51.
8. Mcshane PM, Heyl PS, Epstein MF. Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta previa. *Obstet Gynecol*, 1985; 65: 176-182
9. Chapman MG, Furness ET, Jones WR, et al. Significance of the location of placenta site in early pregnancy. *BJOG* 1989;86: 846-8.

10. McClure N, Dornal JC. Early identification of placenta praevia. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 959.
11. Resnik R: Diagnosis and management of placenta accreta. www.uptodate.com. Erişim Tarihi: 10.05.2015.
12. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al; Maternal morbidity associated with multiple repeat casarean deliveries. Obstet Gynecol 2006; 107:1226. 93
13. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM: Clinical risk factors for placenta previa- placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:210.
14. Taşgöz FN, Temur M, Korkmazer E, Çift T, İçel A, Serpim G, Çakmak B, Üstünyurt E. Evaluation of complete blood count parameters in placenta previa cases. J Contemp Med 2018;8(2):117-121
15. Karapınar OY, Gözükara İ, Hakverdi AU, Güngören A. A new marker for the prediction of mean platelet volume, placenta previa and placental invasion anomalies. Perinatoloji Dergisi 2017; 25 (1): 32-37
16. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli U, Taylor H. The Role of Growth Factors and Cytokines during Implantation: Endocrine and Paracrine Interactions. Semin Reprod Med. 2009; 27(1): 62-79.
17. Bouw GM, Stolte LA, Baak JP, Oort J. Quantitative morphology of the placenta. II The Growth of the Placenta and the Problem of Postmaturity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1978; 8(1): 31-42.
18. Crowford JM. A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis fetalis. J Obstet Gynaecol Br Emp. 1959; 66: 885-96.
19. Benirschke K, Kaufmann P. The Pathology of the Human Placenta, 2012, 3rd Ed. New York: Springer-Verlag.

20. Kaufmann P, Kingdom J. Development of the Placenta and its Circulation. In Rodeck CH and Whittle MJ (eds). Fetal Medicine Basic Science and Clinical Practice. Churchill and Livingstone, London, 1999, pp 93-110.
21. Primakoff P, Myles DG. Penetration, Adhesion and Fusion in Mammalian Sperm-Egg Interaction. Science 2002; 296(5576): 2183-5.
22. Hertig AT. The Placenta: Some New Knowledge about an Old Organ. Obstet Gynecol. 1962; 20: 859-66.
23. Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. Fertil Steril. 1992; 58(3): 537-42.
24. Navot D, Bergh PA. Preparation of the human endometrium for implantation. Ann N Y Acad Sci. 1991; 622: 212-9.
25. Dey SK, Lim H, Das SK ve ark. Molecular cues to implantation. Endocrine Reviews. 2004; 25: 341-373.26.
26. O'Sullivan CM, Liu SY, Karpinka JB ve ark. Embryonic hatching enzyme strypsin/ISP1 is expressed with ISP2 in endometrial glands during implantation. Mol Reprod Dev. 2002; 62(3): 328-34.
27. Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V ve ark. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. Fertil Steril. 2002; 78(2); 221-33.
28. Licht P, Russu V, Wildt L. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: Implications for differentiation and implantation. Semin Reprod Med. 2001; 19(1): 37-47.
29. Lobo SC, Srisuparp S, Peng X ve ark. Uterine receptivity in the baboon: Modulation by chorionic gonadotropin. Semin Reprod Med. 2001; 19(1): 69-74.

30. Enders AC. Trophoblast-uterine interactions in the first days of implantation: Models for the study of implantation events in the human. *Sem Reprod Med.* 2000; 18: 255-63. 31.
31. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. *Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17: 289-307.
32. Lessey BA, Castelbaum AJ. Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002; 3(2): 107-17.
33. Lessey BA, Ilesanmi AO, Lessey MA ve ark. Luminal and glandular endometrial epithelium express integrins differentially throughout the menstrual cycle: Implications for implantation, contraception and infertility. *Am J Reprod Immunol.* 1996; 35(3):195-204.
34. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW ve ark. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertil Steril* 1995; 63(3): 535-42.
35. Nikas G. Endometrial receptivity: Changes in cell-surface morphology. *Semin Reprod Med.* 2000; 18: 229-235.
36. Norwitz E, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Eng J Med.* 2001; 345: 1400-8.
37. Strowitzki T, Genneyer A, Popovici R ve ark. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update.* 2006; 12: 617-30.
38. Cunningham G, Levono K, Bloom S ve ark. Williams Obstetrik 2010 Nobel Tıp Kitabevleri. Bölüm 3 İmplantasyon, Embriyogenez, Plasenta Gelişimi. s. 45-50.
39. Loke YM, King A. Human Implantation. *Cell Biology and Immunology.* Cambridge, England, Cambridge University Press, 1995.
40. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 187: 233-38.

41. Huppertz B, Bartz C, Kokozidou M. Trophoblast fusion: fusogenic proteins, syncytins and ADAMs and other prerequisites for syncytial fusion. 2007; 205: 215-53.
42. Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K ve ark. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1991; 60(6): 365-72.
43. Huppertz B. The feto-maternal interface: setting the stage for potential immune interactions. *Semin Immunopathol*. 2007; 29: 83-94.
44. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reprod Med Rev*. 1994; 3: 53-73.
45. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB ve ark. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*. 1983; 4: 397.
46. Kemp B, Kertschanka S, Kadyrov M ve ark. Invasive depth of extravillous trophoblast correlates with cellular phenotype: a comparison of intra- and extrauterine implantation sites. *Histochem Cell Biol*. 2002; 117: 401-14.
47. Dewhurst's Obstetrics and Gynaecology. 8th Edition. 2012. Chapter 2 The Placenta and Fetal Membranes.p. 20.
48. Kaufmann P, Scheffen I. Placental development. In: Polin RA and Fox WW (eds). *Neonatal and Fetal Medicine: Physiology and Pathophysiology*. Vol 1 Saunders, Orlando, 1992; 47-55.
49. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: From miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*. 2004; 11: 342-52.
50. 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. *Am J Pathol*. 2003; 162: 115-25.

51. Huppertz B, Peeters LLH. Vascular biology in implantation and placentation. *Angiogenesis*. 2005; 8: 157-67.
52. Rıza Madazlı. Placenta. Nobel Tıp Kitapevi, 2008. Bölüm 1: Placenta. s. 3-9.
53. Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy - A review. *Placenta*. 2005; 19: 26-34.
54. Lynch CB, Keith LG, Lalonde AB, Karoshi M, Doğum Sonu Kanama, 'Placenta Anomalileri' Ankara 2010, 10, ss76-89.
55. Mochtar R. Sinopsis Obstetri, Obstetri Fisiologi, Obstetri Patologi. Jilid 2 Edisi. Jakarta, 1998: EGC.
56. Ananth C, Smulian J, Vintzileos A. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 1299-1304.
57. Crane JMG, Van Den Hof MC, Dodds L, et al. Neonatal outcomes in placenta previa. *Obstet Gynecol* 1999; 93:541
58. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2001. National Vital Statistics report. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2002
59. Demissie K, Breckenridge MB, Joseph L, Rhoads GG. Placenta previa: preponderance of male sex at birth. *Am J Epidemiol* 1999; 149:824.
60. Macones GA, Sehdev HM, Parry S, et al. The association between maternal cocaine use and placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1097.
61. Frederiksen MC, Glassenberg R, Stika CS, et al. Placenta previa: A 22-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1432

62. Iyasu S, Saftlas AK, Rowley DL, et al: The epidemiology of placenta previa in the United States, 1979 through 1987. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1424.
63. Ananth CV, Wilcox AJ, Savitz DA, et al: Effect of maternal age and parity on the risk of uteroplacental bleeding disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88:511.
64. Lavery JP: Placenta previa. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33:414.
65. Grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:669–74
66. Spellacy WN, Handler A, Ferre CD: A case-control study of 1253 twin pregnancies from 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol* 1990; 75:168.
67. Francois K, Johnson J, Harris C: Is placenta previa more common in multiple gestations? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1226.
68. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, et al: Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: A comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:275.
69. Gesteland K, Oshiro B, Henry E, et al. Rates of placenta previa and placental abruption in women delivered only vaginally or only by cesarean section. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11:208A
70. Gilliam M, Rosenberg D, Davis F. The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstet Gynecol* 2002; 93:973.

71. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR, Schoenbaum SC, Genest DR. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 28–32.
72. Taylor VM, Kramer MD, Vaughan TL, et al: Placenta previa and prior cesarean delivery: How strong is the association? *Obstet Gynecol* 1994; 84:55.
73. Brenner W, Edelman D, Hendricks C: Characteristics of patients with placenta previa and results of “expectant management.” *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132:180.
74. Chattopadhyay S, Kharif H, Sherbeeni J: Placenta previa and accreta after previous cesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 52:151.
75. Yang Q, Wu Wen S, Caughey S, et al. Placenta previa: its relationship with race and the country of origin among Asian women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:612.
76. Melih Velipaşaoğlu, Üçüncü trimester kanamaları, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2009; 40: 133-144
77. Brar HS, Platt LD, DeVore GR, Horenstein J. Fetal umbilical velocimetry for the surveillance of pregnancies complicated by placenta previa. *J Reprod Med* 1988;33:741–4
78. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2001;98: 299–306.

79. Bauer ST, Bonanno C. Abnormal Placentation Semin Perinatol. 2009; 33: 88-96.
80. Rose GL, Chapman MG. Aetiological factors in placenta praevia--a case controlled study. Br J Obstet Gynaecol, 1986; 93:586.
81. Charles JL, Karen RS. Clinical features, diagnosis, and course of placenta previa, <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-course-of-placenta-previa>.
Erişim tarihi: 20.05.2015
82. Cunnigham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Dwight JR, Spong YC. Williams Obstetrik(Williams chapter 35-r-4), "Obstetrik Kanama", Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010, (35). ss. 757-803.
- 83.Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). High Risk Pregnancy. Management Options Third edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006; 1259-1275.
84. Cotton DB, Read JA, Paul RH, Quilligan EJ. The conservative aggressive management of placenta previa. Am J Obstet Gynecol, 1980; 137: 687-695.
85. Hershkowitz R, Fraser D, Mazor M, Leiberman JR: One ore mo1re multiple previous caesarean sections are associated with similar increased frequency of placenta previa. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 62: 185-188.
86. Comeau J, Shaw L, Marcell CC, Lavery JP. Early placenta previa and delivery outcome. Obstet Gynecol 1983; 61:577-80.

87. Ruparelia BA, Chapman MG Early identification of placenta previa Br J Obstet Gynecol 1991;98:499-500
88. Taipale P, Hiilesmaa V, Ylostalo P. Transvaginal ultrasonography at 18–23 weeks in predicting placenta previa at delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12: 422-5.
89. Becker RH, Vonk R, Mende BC, 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 Obstet Gynecol 2001; 17: 496-501.
90. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. Obstet Gynecol 2002; 99: 692-7.
91. Tan NH, Abu M, Woo JL, Tahir HM. The role of transvaginal sonography in the diagnosis of placenta praevia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995; 35: 42–5
92. Knuppel AR, Drukker JE. Bleeding in Late Pregnancy: Antepartum Bleeding. Philadelphia: Saunders, 1986.
93. Timor-Tritsch IE, Yunis RA: Confirming the safety of transvaginal sonography in patients suspected of placenta previa. Obstet Gynecol 1993; 81: 742.

94. Hertzberg BS, Bowie JD, Carroll BA, et al: Diagnosis of placenta previa during the third trimester: Role of transperineal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 83.
95. Mazouni C, Gorincour G, Juhan V, Bretelle F. Placenta Accreta: A Review of Current Advances in Prenatal Diagnosis. *Placenta*, 2007; 28: 599-603
96. Biswas R, Sawhney H, Dass R, Saran RK, Vasishta K. Histopathological study of placental bed biopsy in placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 173-9.
97. Velipaşaoğlu V. Üçüncü trimestir kanamaları. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2009; 40: 133-144.
98. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a populationbased study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:49 e1-8.
99. Cotton DB, Read JA, Paul RH, Quilligan EJ. The conservative aggressive management of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137: 687–951
100. Macafee CH, Millar WG, Harley G. Maternal and foetal mortality in placenta praevia. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1962; 69: 203–12
101. Crenshaw C, Jr, Jones DE, Parker RT. Placenta previa: a survey of twenty years experience with improved perinatal survival by expectant therapy and cesarean delivery. *Obstet Gynecol Surv* 1973; 28: 461–70

102. Johnson HW, Williamson JC, Greeley AV. The conservative management of some varieties of placenta praevia. *Am J Obstet Gynecol* 1945;49: 398–406 .

103. D'Angelo LJ, Irwin LF. Conservative anagement of placenta previa: a cost-benefit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:320-6.

104. Kaunitz AM, Spence C, Danielson TS, et l. Perinatal and maternal mortality in a religious roup avoiding obstetric care. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:826-31.

105. Rosen DM, Peek MJ. Do women with placenta praevia without antepartum haemorrhage require hospitalization? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 130–4

106. Anon MG. Editorial comment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 130–1

107. Love CD, Wallace EM. Pregnancies complicated by placenta praevia: what is appropriate management? *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 864–7

108. Besinger RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labour. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 415–40

109. Sampson MB, Lastres O, Tomasi AM, Thomason JL, Work BA, Jr. Tocolysis with terbutaline sulfate in patients with placenta previa complicated by premature labor. *J Reprod Med* 1984; 29: 248–50

110. Lam CM, Wong SF, Chow KM, Ho LC. Women with placenta praevia and antepartum haemorrhage have a worse outcome than those who do not bleed before delivery. *J Obstet Gynaecol* 2000; 20: 27-31.
111. Love CD, Fernando KJ, Sargent L, Hughes RG. Major placenta praevia should not preclude out-patient management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 24-9.
112. Wing DA, Paul RH, Millar LK. Management of the symptomatic placenta praevia: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 806-11.
113. Neilson JP. Interventions for suspected placenta praevia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD001998.
114. Moir DD. *Obstetric Anaesthesia and Analgesia*, 2nd edn. London: Bailliere Tindall, 1980
115. Scott JS. Antepartum haemorrhage. In Whitefield CR, ed. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology for Postgraduates*, 4th edn. Oxford: Blackwell, 1986
116. Myerscough PR. *Munro Kerr's Operative Obstetrics*, 10th edn. London: Bailliere Tindall, 1982.
117. Williamson HC, Greeley AV. Management of placenta praevia: 12 year study. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 50: 987-91

118. Madazlı R. Plasenta. “Plasenta Yapışma Anomalileri”, İstanbul, 2008, 23, ss. 329-36.
119. O’Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: Conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1632-8.
120. Bretelle F, Courbieere B, Mazouni ve ark. Management of placenta accreta: Morbidity and outcome. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol*, 133: 34-39.
121. Shrivastava V, Nageotte M, Major C, Haydon M, Wing D. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreata. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 402:e1-402.e5.
122. Comstock CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 89–96
123. Usta IM, Hobeika EM, Abu Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: Risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol*, 193: 1045-9.
124. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4):927-941.
125. Armstrong CA, Harding S, Matthews T, Dickinson JE. Is placenta accreta catching up with us? *Aust New Zealand J Obstet and Gynaecol*, 44: 210-3.
126. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: Twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005, 192: 1458-1461

127. Lynch CB, Keith LG, Lalonde AB, Karoshi M, Doğum Sonu Kanama, “ Anormal Yapışmış (Adheran) Plasenta: Yeni Yaklaşım Seçenekleri”, Ankara, 2010, 24, ss. 191-5.
128. Comstock CH, Love Jr JJ, Bronsteen RA ve ark. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004, 190: 1135-1140.
129. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion #529. Placenta accreta. Obstet Gynecol 2012; 120:207.
130. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2010; 203:430.
131. Robert R. Management of placenta accreta, increta, and percreta.
<http://www.uptodate.com/contents/management-of-placenta-accreta-increta-and-percreta>.
Erişim Tarihi: 20.05.2015.
132. Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. Obstet Gynecol 2011; 117:331.
133. Eller AG, Porter TF, Soisson P, Silver RM. Optimal management strategies for placenta accreta. BJOG 2009; 116:648.
134. Lilker SJ, Meyer RA, Downey KN, Macarthur AJ. Anesthetic considerations for placenta accreta. Int J Obstet Anesth 2011; 20: 288.
135. Wright JD, Pri-Paz S, Herzog TJ, et al. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 38.e1.

136. Stotler B, Padmanabhan A, Devine P, et al. Transfusion requirements in obstetric patients with placenta accreta. *Transfusion* 2011; 51: 2627.
137. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 116:835.
138. Belfort MA. Indicated preterm birth for placenta accreta. *Semin Perinatol* 2011; 35: 252.
139. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013; 121:908-10. 140.
140. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, et al. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 65.
141. Yang JI, Lim YK, Kim HS, Chang KH, Lee JP, Ryu HS. Sonographic findings of placental lacunae and the prediction of adherent placenta in women with placenta previa totalis and prior Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 178-82.
142. Wong HS, Hutton J, Zuccollo J, et al. The maternal outcome in placenta accreta: the significance of antenatal diagnosis and non-separation of placenta at delivery. *N Z Med J* 2008; 121: 30.
143. Seago DP, Roberts WE, Johnson VK, Martin RW, Morisson JC, Martin JN. Planned cesarean hysterectomy: A preferred alternative to separate operations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1385-93.

144. Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding. *Obstet Gynecol* 2010; 115(3): 637- 44.
145. Stotler B, Padmanabhan A, Devine P, et al. Transfusion requirements in obstetric patients with placenta accreta. *Transfusion* 2011; 51: 2627.
146. Zelop C, Nadel A, Frigoletto FD Jr, Pauker S, MacMillan M, Benacerraf BR. Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alphafetoprotein. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 693-4.
147. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 545-50.
148. Zelop CM, Harlow BL, Frigoletto FD Jr, Safon LE, Saltzman DH. Emergency peripartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1443-8. 25
149. Serkan K, Şevki Ç, İnci K, Leyla M, Nuri D. Plasenta yapışma anomalileri: Klinik yaklaşım ve yönetim. *Cumhuriyet Tıp Dergisi Cumhuriyet Tıp Derg* 2013; 35: 618-628
150. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1039-47.
151. Sziller I, Hupuczi P, Papp Z. Hypogastric artery ligation for severe hemorrhage in obstetric patients. *J Perinat Med* 2007; 35: 187-92.
152. Riggs JC, Jahshan A, Schiavello HJ. Alternative conservative management of placenta accreta. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45: 595-8.
153. Schnorr JA, Singer JS, Udoff EJ, Taylor PT. Late uterine wedge resection of placenta increta. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 823-5.

154. Palacios Jaraquemada JM, Pesaresi M, Nassif JC, Hermosid S. Anterior placenta percreta: surgical approach, hemostasis and uterine repair. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 738-44.
155. Scarantino SE, Reilly JG, Moretti ML, Pillari VT. Argon beam coagulation in the management of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 825-7.
156. Hwu YM, Chen CP, Chen HS, Su TH. Parallel vertical compression sutures: a technique to control bleeding from placenta praevia or accreta during caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112:1420-3.
157. Dubois J, Garel L, Grignon A, Lemay M, Leduc L. Placenta percreta: balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood losses. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 723-6.
158. Paull JD, Smith J, Williams L, Davison G, Devine T, Holt M. Balloon occlusion of the abdominal aorta during caesarean hysterectomy for placenta percreta. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 731-4.
159. Kidney DD, Nguyen AM, Ahdoot D, Bickmore D, Deutsch LS, Majors C. Prophylactic perioperative hypogastric artery balloon occlusion in abnormal placentation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1521-4.
160. Hong TM, Tseng HS, Lee RC, Wang JH, Chang CY. Uterine artery embolization: an effective treatment for intractable obstetric haemorrhage. *Clin Radiol* 2004; 59: 96-101.
161. Ojala K, Perälä J, Kariniemi J, Ranta P, Raudaskoski T, Tekay A. Arterial embolization and prophylactic catheterization for the treatment for severe obstetric hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 1075-80.

162. Salazar GM, Petrozza JC, Walker TG. Transcatheter endovascular techniques for management of obstetrical and gynecologic emergencies. Transcatheter endovascular techniques for management of obstetrical and gynecologic emergencies. Tech Vasc Interv Radiol 2009; 12: 139-47.

163. Chou MM, Hwang JI, Tseng JJ, Ho ES. Internal iliac artery embolization before hysterectomy for placenta accreta. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 1195.

164. Angstmann T, Gard G, Harrington T, Ward E, Thomson A, Giles W. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach. Am J Obstet Gynecol 2010; 202: 38.e1-9.

165. Dilauro MD, Dason S, Athreya S. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: literature review and analysis. Clin Radiol 2012; 67: 515-20.

103

166. Kreimeier U, Messmer K. Perioperative hemodilution. Transfus Apher Sci 2002; 27: 59-72.

167. Shrivastava V, Nageotte M, Major C, Haydon M, Wing D. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 402.e1-5.

168. Bodner LJ, Nosher JL, Gribbin C, Siegel RL, Beale S, Scorza W. Balloonassisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. Cardiovasc Intervent Radiol 2006; 29: 354-61

169. Greenberg JI, Suliman A, Iranpour P, Angle N. Prophylactic balloon occlusion of the internal iliac arteries to treat abnormal placentation: a cautionary case. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 470.e1-4.
170. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, Winer N, Pierre F, Benachi A, Dreyfus M, Bauville E, Mahieu-Caputo D, Marpeau L, Descamps P, Goffinet F, Bretelle F. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 526-34.
171. Pinho S, Sarzedas S, Pedroso S, Santos A, Rebordão M, Avillez T, Casal E, Hermida M. Partial placenta increta and methotrexate therapy: three case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35: 221-4.
172. Raziel A, Golan A, Ariely S, Herman A, Caspi E. Repeated ultrasonography and intramuscular methotrexate in the conservative management of residual adherent placenta. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 288-90.
173. Legro RS, Price FV, Hill LM, Caritis SN. Nonsurgical management of placenta percreta: a case report. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 847-9.
174. Steins Bisschop CN, Schaap TP, Vogelvang TE, Scholten PC. Invasive placentation and uterus preserving treatment modalities: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:491.
175. Mussalli GM, Shah J, Berck DJ, Elimian A, Tejani N, Manning FA. Placenta accreta and methotrexate therapy: three case reports. *J Perinatol* 2000; 20: 331-4.
176. Arulkumaran S, Ng CS, Ingemarsson I, Ratnam SS. Medical treatment of placenta accreta with methotrexate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 285-6.

177. Buckshee K, Dadhwal V. Medical management of placenta accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: 47-8. 104
178. Gupta D, Sinha R. Management of placenta accreta with oral methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60: 171-3.
179. Jaffe R, DuBeshter B, Sherer DM, Thompson EA, Woods JR. Failure of methotrexate treatment for term placenta percreta. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:558-9.
180. Lemerrier E, Genevois A, Descargue G, Clavier E, Benozio M. MRI evaluation of placenta accreta treated by embolization. Apropos of a case. Review of the literature. *J Radiol* 1999; 80: 383-7.
181. Provansal M, Courbiere B, Agostini A, et al. Fertility and obstetric outcome after conservative management of placenta accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109:147.
182. Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, et al. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accreta. *Hum Reprod* 2010; 25: 2803.
183. Eshkoli T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:219.e1.
184. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186- 91.
185. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:532-6.

186. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988;72(1):1-8.

187. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for 61 myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117(2):399- 404

188. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, et al. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 2004;35:1688e91.

189.Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Włoszek J, et al. Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart* 2010;96(6):460–5.

190. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care* 2012;16 (3):R89.

191. Şenol K, Saylam B, Kocaay F, Tez M. Red cell distribution width as a predictor of mortality in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013;31(4):687–9.

192.Abudalal A. Hemodiyaliz hastalarında RDW düzeyi ile EPO kullanımı arasındaki ilişki .Ankara: Hacettepe üniversitesi; 2010.

193. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:40-7.

194. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008; 117(2):163-168.

195. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, et al. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009; 102(3):581-7.

196. Artunç Ülkümen B, Pala HG, Aktenk F, Bülbül Baytur Y. Plasenta previa olgularında gebelik sonuçları. *Ege Tıp Dergisi* 2014;53:88-91

197. Kalelioğlu İ, Çorbacioğlu Esmer A, Has R, Çalı H, Özkan Seyhan T, Orhan Sungur M, Kılıç Y. Plasenta invazyon anomalisinin yönetimi ve sezaryen histerektomi: tersiyer bir merkezin sekiz yıllık deneyimi. *Society of Obstetrics and Gynecology*, 2013; Vol: 10, Issue: 3, Pages: 143- 50

198. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #44: Management of bleeding in the late preterm period. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:B2.

199. Sak S, Barut M, Incebiyik A, Uyanikoglu H, Hilali N, Sak M. Management of peripartum hysterectomies performed on patients with placenta percreta in a tertiary central hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Nov 2;1-6. doi:10.1080/14767058.2017.1394289

200. J-Y. Hong, Y-S. Jee, H-J. Yoon, S. M. Kim. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. *Int J Obstet Anesth* 2003; 12: 12-16
201. Parekh N, Husaini SW, Russel IF. Caesarean section for placenta praevia: a retrospective study of anaesthetic management. *Br J Anaesth* 2000; 84: 725-730.
202. Kocaoglu N, Gunusen I, Karaman S, Ergenoglu AM, Firat V. Management of anesthesia for cesarean section in parturients with placenta previa with/without placenta accreta: a retrospective study. *Ginekologia Polska* 2012; 83: 99-103. 9. Lilker SJ, Meyer RA, Downey KN, Macarthur AJ.
203. Rose gl, Chapman mg. aetiological factors in placenta praevia a case controlled study. *bjog: an international journal of obstetrics & gynaecology*. 1986;93(4):586-8.
204. Wen SW, Demissie K, Liu S, Marcoux S, Kramer MS. Placenta praevia and male sex at birth: results from a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:300–4.
205. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:47–51.
206. Tantbirojin P, Crum CP, Parast MM. *Plasenta* 2008 29(7)639-45.
207. Shore VH, Wang CL, Torry RJ, Caudle MR, Torry DS. Vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in isolated human trophoblast. *Placenta* 1997;18:657-65.
208. Strickland S, Richards WG. Invasion of the trophoblasts. *Cell* 1992;71:355-7.
209. Ferretti C, Bruni L, Dangles-Marie V, Peking AP, Bellet D. Molecular circuits shared by placental and cancer cells.

210. Feng Z, Wen H, Bi R, Ju X, Chen X, Yang W, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic factor for high-grade serous ovarian cancer. PLoS One 2016;11:e0156101.
211. Akın MN, Kasap BH, Yuvacı HU. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet distribution in patients with endometrial cancer. J Obstet Gynaecol Res 2015;41:1499.
212. Kim HS, Han KH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: a case-matched comparison. Eur J Surg Oncol 210;36:691–8.
213. Abide Yayla C, Ozkaya E, Tayyar A, Senol T, Senturk MB, Karateke A. Predictive value of complete blood count parameters for placental invasion anomalies. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; Nov 2:1–5. doi:10.1080/14767058.2016.1247266
214. Silver RM. Abnormal placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta Obstet Gynecol 2015;126:654–68.
215. Ernst LM, Linn RL, Minturn L, Miller ES. Placental Pathologic Associations With Morbidly Adherent Placenta: Potential Insights Into Pathogenesis Pediatr Dev Pathol 2017;20:387–93.
216. Fox H, Sebire NJ. Pathology of the Placenta. Oxford: Elsevier Health Sciences, 2007.
217. Özdemir İ, Sezer S, Açar D, Polat İ. Tersiyer Bir Merkezde Plasenta İnsersiyon Anomalileri Yönetiminde Değişen Trendler: Uterus Koruyucu Tedavi Yöntemleri İKSST Derg 9(1):30-36, 2017 Araştırma doi:10.5222/iksst.2017.030
218. [Ratiu AC](#) , [Crisan DC](#) . A prospective evaluation and management of different types of placenta praevia using parallel vertical compression suture to preserve uterus. Medicine. 97(46):e13253, NOV 2018
219. [Batmaz G](#), Molla F, Molla T, Özcan P, Dansuk R, Dane B. Plasenta Previa Olgularının Retrospektif İncelemesi . Med Bull Haseki 2015;53(4):299-302

220. Washecka R, Behling A: Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature. Hawaii Med J 2002; 61: 66–69.

221. Yaşı C, Dural Ö, Tefik T, Başı E, Kandemir H, Türkyılmaz G, Şanlı Ö, Oktar T, Kalelioğlu İ . plasenta invazyon anomalilerinin yönetiminde ürolojik komplikasyonlar; tek tersiyer merkezin 5 yıllık sonuçları. İst Tıp Fak Derg 2016; 79: 3.

