

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PLASENTA PREVİALİ GEBELERİN SEZARYEN SECTİO
SIRASINDA KANAMA MİKTARI İLE ERİTROPOİETİN
SEVİYESİNİN KORELASYONU

Uzmanlık Tezi

Dr. Gökçe ÖMEROĞLU KAYIKÇI

Trabzon-2024

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PLASENTA PREVİALİ GEBELERİN SEZARYEN SECTİO
SIRASINDA KANAMA MİKTARI İLE ERİTROPOİETİN
SEVİYESİNİN KORELASYONU

Uzmanlık Tezi

Dr. Gökçe ÖMEROĞLU KAYIKÇI

Tez Danışmanı – Doç. Dr. Gülseren DİNÇ

Trabzon-2024

ÖNSÖZ

Tez danışmanım olarak uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren Doç. Dr. Gülseren DİNÇ'e teşekkür ederim.

Tez hazırlama sürecimde desteğini esirgemeyen, sonsuz sabır ve özen ile cerrahi eğitimimizde bizlere bilgilerini aktaran Doç. Dr. Ömer DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda almış olduğum eğitim boyu destek olan Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na, uzmanlık eğitimimi bilgi ve birikimleri ile tamamlamama yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e, Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e, Prof. Dr. Cavit KART'a ve Dr. Öğr. Üyesi Bakiye AKBAŞ'a teşekkürlerimi borç bilir, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, anabilim dalımızın ebe, hemşire, teknisyen ve tüm diğer sağlık personellerine teşekkür ederim.

Çocukluğum itibariyle bana hekimlik mesleğinde rol model olan, hem mesleki etik değeri hem de bilgi ve birikimleriyle kendisini örnek alarak bu uzun eğitim serüvenine başladığım, hekimlik sanatının inceliklerini ve kıymetli deneyimlerini benimle paylaşan canım babam merhum Uzm. Dr. Ahmet ÖMEROĞLU; uzmanlık eğitimi yolculuğumun sonuna ulaştığımı göremesen de her an destekçim olduğun için minnettarım.

Hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık sürecimde de ilgi ve sevgileriyle beni güçlendiren, hep yanımda hissettiğim, bu süreci tamamlamama en büyük destekçilerim sevgili ailem ve canım eşime teşekkürlerimi sunarım.

Ve son olarak zorumu kolaylaştıran, bir gülüşü ile tüm yorgunluğumu unutturan, en güzel manzaram, canım kızım, miniciğim, biriciğim Birce'me en büyük teşekkürlerimle...

Dr. Gökçe ÖMEROĞLU KAYIKÇI

Trabzon, 2024

ÖZET

Plasenta Previa'lı Gebelerin Sezaryen Sectio Sırasında Kanama Miktarı ile Eritropoietin Seviyesinin Korelasyonu

Amaç: Plasenta previa ve plasenta akreata spektrum (PAS) tanılı hastaların cerrahileri sırasındaki kanama miktarlarını ve transfüzyon ihtiyaçlarını karşılaştırmayı ve preoperatif dönemde bazal bakacağımız eritropoietin (EPO) miktarı ile bu kanama parametrelerinin korelasyonu olup olmadığını görmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2022-2024 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri servisine yatırılarak doğumu sezaryen ile gerçekleştirilen plasenta previa/plasenta akreata spektrum (PAS) tanılı gebeler ve kontrol grubu gebeler olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler için ayrı ayrı hasta takip formları oluşturuldu ve demografik verileri kaydedildi. Preoperatif hastalardan kan alınarak EPO düzeyleri ölçüldü. Ayrıca peroperatif kanama miktarını göstermeye yönelik veriler, spanç sayısı, kompres sayısı ve aspiratördeki kan miktarı gibi, kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 100 katılımcının yaş ortalaması $31,9 \pm 5,3$ olarak saptandı. Grupların ikili karşılaştırmasında kontrol grubu ile PAS grubu arasında, yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

Grupların ikili karşılaştırmasında PAS grubu ile kontrol grubu arasında ve plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında geçirilmiş küretaj sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$). Hastaların geçirilmiş sezaryen sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Tüm hastaların preoperatif EPO değerleri ortalaması $27,5 \pm 24,8$ olarak saptandı. Hastaların preoperatif EPO değerleri plasenta previa grubunda $32,6 \pm 27,2$, PAS grubunda $31,6 \pm 35,4$, kontrol grubunda $22,8 \pm 18,4$ olarak gözlemlendi. Hastaların preoperatif EPO değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Hastaların peroperatif kullanılan spanç sayılarının, kompres sayılarının ve aspiratördeki kan miktarlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Çalışmaya katılan olgularda

preoperatif EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametreler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda belirtilen parametreler ile EPO seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamasını çalışmamızdaki olgu sayılarının nispeten az olmasına bağlıyoruz. Bu çalışmanın gelecekte yapılacak olan nice çalışmaya ilham olacağı düşüncesindeyiz. Bu sayede yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ve geniş serili birden fazla merkezde yapılacak çalışmalarla EPO ve kanama parametreleri arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Eritropoietin, Plasenta Akreata Spektrumu, Plasenta Previa



SUMMARY

Correlation Between Maternal Serum Erythropoietin Level and Blood Loss During Cesarean Section in Pregnant Women with Placenta Previa

Purpose: We aimed to compare the amount of bleeding and transfusion needs of patients diagnosed with placenta previa and placenta accreta spectrum (PAS) during their surgery and to see whether there is a correlation between these bleeding parameters and the amount of erythropoietin (EPO) that we will check in the preoperative period.

Material and Method: A total of 100 patients, including pregnant women diagnosed with placenta previa/PAS and the control group, who were admitted to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics and delivered by cesarean section, between 2022 and 2024, were included. Separate patient follow-up forms were created for all individuals included in the study and demographic data were recorded. EPO levels were measured by taking blood from the patients preoperatively. In addition, data to show the amount of peroperative bleeding, such as the number of sponges, the number of compresses, and the amount of blood in the aspirator, were recorded.

Results: The average age of the 100 participants included in the study was found to be $31,9 \pm 5,3$ years. In the pairwise comparison of the groups, a statistically significant difference was observed between the control group and the PAS group in terms of mean age ($p < 0.05$). In the pairwise comparison of the groups in terms of the number of previous curettages, a statistically significant difference was observed between the control group and the PAS group and between the placenta previa group and the PAS group ($p < 0.05$). A statistically significant difference was observed in the intergroup comparison of the number of cesarean sections the patients had undergone ($p < 0.05$). The average preoperative EPO value of all patients was $27,5 \pm 24,8$. Preoperative EPO values of the patients were observed as $22,8 \pm 18,4$ in the control group, $32,6 \pm 27,2$ in the placenta previa group, and $31,6 \pm 35,4$ in the PAS group. A statistically significant difference was observed in the intergroup comparison of the patients preoperative EPO values ($p < 0.05$). A statistically significant difference was observed

in the intergroup comparison of the number of sponges used peroperatively by the patients, the number of compresses, and the amount of blood in the aspirator ($p<0.05$). No statistically significant correlation was found between preoperative EPO levels and parameters indicating bleeding level in the cases participating in the study ($p>0.05$).

Conclusion: We attribute the lack of significant correlation between the parameters specified in our study and EPO levels to the relatively small number of cases in our study. We believe that this study will inspire many studies to be conducted in the future. In this way, we think that the relationship between EPO and bleeding parameters can be revealed more clearly through randomized controlled studies and large series studies in more than one center.

Keywords: Erythropoietin, Placenta Accreta Spectrum, Placenta Previa

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sezaryen Operasyonu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sıklığı	3
2.1.3. Endikasyonları	3
2.1.4. Komplikasyonları	5
2.2. Plasenta	7
2.2.1. Plasenta Embriyolojisi	7
2.2.2. Histoloji ve Morfoloji	8
2.2.3. Plasenta Fizyolojisi	9
2.3. Plasenta Previa	10
2.3.1. Tanım	10
2.3.2. Epidemiyolojisi	10
2.3.3. Risk Faktörleri	11
2.3.4. Plasenta Previa Tipleri	12
2.3.5. Plasenta Previa Tanısı	12
2.3.6. Plasenta Previa Yönetimi	14
2.4. Plasenta Akreata Spektrumu	16

2.4.1. Tanım	16
2.4.2. Patofizyolojisi	17
2.4.3. Epidemiyolojisi	18
2.4.4. Risk Faktörleri	18
2.4.5. Plasenta Akreata Spektrumu Tanısı	19
2.4.6. Plasenta Akreata Spektrumu Yönetimi	21
2.5. Eritropoietin	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	26
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	27
3.4. Kaydedilen Demografik ve Laboratuvar Verileri	28
3.5. Peroperatif Kanama Miktarını Göstermeye Yönelik Kaydedilen Veriler	28
3.6. Preoperatif Eritropoietin Seviyesinin Belirlenmesi	28
3.7. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	43
7. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG: Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Akademisi

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

BCL-2: B hücreli lenfoma-2

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPO: Eritropoietin

ES: Eritrosit süspansiyonu

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

HELLP: Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği, Trombositopeni

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HIF-1 α : Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa

JAK-2: Janus tirozin kinaz 2

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

MSAFP: Maternal alfa-fetoprotein

OVT: Over Ven Tromboflebiti Septik Pelvik tromboflebit

PAS: Plasenta akreata spektrumu

RhD: Rhesus faktör tip D

rHuEPO: Rekombinant insan eritropoietini

STAT5: Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri 5

SPT: Septik Pelvik tromboflebit

TAUSG: Transabdominal ultrasonografi

TDP: Taze donmuş plazma

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	Gruplardaki olguların demografik özellikleri ve bu özelliklerin karşılaştırmalı analizi	34
Tablo 2.	Gruplardaki olguların EPO değerleri ve kanama miktarını gösteren parametrelerin karşılaştırmalı analizi	37
Tablo 3.	Tüm olgularda EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu	37
Tablo 4.	Kontrol grubundaki olgularda EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu	38
Tablo 5.	Plasenta Previa olgularında EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu	38
Tablo 6.	PAS grubu olgularında EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu	38

RESİMLER DİZİNİ

Resim No	Sayfa
Resim 1. Plasentanın fetal ve maternal yüzü örnekleri	8
Resim 2. Aşağı yerleşimli plasenta ve plasenta previaya ait örnekler	12
Resim 3. Anormal plasentasyon sınıflandırması	17

1. GİRİŞ

Plasenta previa, plasentanın serviksi tamamen veya kısmen kapattığı plasental yerleşme anomalisidir (1). Antepartum, intrapartum ve/veya postpartum kanamanın önemli nedenleri arasındadır (2). Son yıllarda artan sezaryen oranları ve ileri anne yaşı sebebiyle sıklığı artmıştır ve de artmaya devam edeceği öngörülmektedir (3, 4). Tanı, genellikle 16 ile 20. gebelik haftaları arasında yapılan rutin ultrasonografi ile konur (5). Kesin tanısı transvaginal ultrasonografi (TVUSG) ile konmaktadır (6). Maternal ve perinatal mortalitenin önemli nedenidir. Plasenta previa tanısı alan tüm hastalar özellikle sigara ve geçirilmiş küretaj gibi ek risk faktörleri varlığında PAS açısından dikkatlice incelenmelidir (7, 8).

PAS, trofoblastik dokunun myometriuma anormal yapışması veya invazyonu ile karakterize heterojen plasental anomali grubunu kapsamaktadır (9). Antenatal ileri görüntüleme teknikleri (Doppler ultrasonografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), PAS bozukluklarının zamanında tespit edilmesini sağlamaktadır (10). Yönetimi multidisipliner bir ekip gerektirmekte olan bu antitenin ciddi bir maternal mortalite sebebi olduğu akıldan çıkmamalıdır.

EPO, sağlıklı bireylerde kemik iliğinde normal eritrosit üretimi için gerekli olan bir glikoprotein hormondur. Hipoksik koşullar altında eritropoezi indükler (11). Renal ve ekstrarenal birçok dokudan salınan bu molekülün önemli bir kaynağı da plasentadır (12). EPO hipoksiye cevap olarak salınımının yanında, artışıyla vaskülarizasyonda rol almaktadır. Plasenta insersiyon ve invazyon anomalileri de bu vaskülarizasyon artışının plasentadaki en önemli örnekleridir (13, 14).

Plasentanın bu insersiyon ve invazyon anomalilerini erken tanımak ve öngörebilmek oldukça değerlidir. Özellikle cerrahileri sırasında olabilecek kanamayı öngörebilmenin preoperatif hazırlık yapmak açısından klinisyene oldukça fayda sağlayacağı aşîkardır.

Biz de bu çalışmada plasenta ve PAS tanılı hastaların cerrahileri sırasındaki kanama miktarlarını ve transfüzyon ihtiyaçlarını karşılaştırmayı ve preoperatif

dönemde bazal bakacağımız EPO miktarı ile bu kanama parametrelerinin korelasyonu olup olmadığını görmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sezaryen Operasyonu

2.1.1. Tanım

Sezaryen seksiyö (sezaryen doğum), 20 hafta ve/veya 500 gram üzeri fetusun laparotomi ve histerotomi yoluyla canlı veya ölü doğurtulması olarak tanımlanır (15).

2.1.2. Sıklığı

Ulusal Sağlık Verileri kullanılarak 2018-2023 yılları arasındaki sezaryen oranlarını değerlendiren bir çalışma sonucunda Türkiye'deki 5 yıllık genel sezaryen oranı %57,55, primer sezaryen oranı ise %28,83 olarak bulunmuştur (16). 2010-2018 yılları arasında Dünya genelinde kadınların sezaryen ile doğum oranının %21'e ulaştığı gözlemlenmektedir (17). Bu sezaryen oranları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen %10-15 oranından yüksektir (18).

2.1.3. Endikasyonları

Sezaryen endikasyonlarını 4 ana grupta inceleyebiliriz.

- Fetusa ait endikasyonlar
- Maternal endikasyonlar
- Plasenta ve eklerine ait endikasyonlar
- Doğum süreci ve doğuma ait endikasyonlar

Fetusa ait endikasyonlar (19):

- Fetal Sıkıntı
- Fetal Prezantasyon Anomalileri
 - ✓ Makat Geliş
 - ✓ Transvers Geliş
 - ✓ Alın Geliş
 - ✓ Yüz Geliş: Mentum posterior sezaryen ile doğurtulur
- Çoğul Gebelikler: Birinci bebek baş ve ikinci bebek baş geliş ise, birinci bebek baş ve ikinci bebek makat geliş ise; vaginal doğum yapılır. Aksi durumlarda sezaryen ile doğum planlanır.
- Fetal Anomaliler: Fetal myelomeningosel, sakrokoksigeal teratom, fetal karın ön duvarı defektleri ve *non-immun* hidrops benzeri tanılarla komplike gebeliklerde sezaryen ile doğum planlanır.

Maternal Endikasyonlar (19):

- Geçirilmiş Uterin Cerrahi
- Sistemik Hastalıklar
 - ✓ Gebeliğin hipertansif hastalıkları
 - ✓ Spesifik kardiyak hastalıklar (unstabil koroner arter hastalığı)
 - ✓ Spesifik respiratuar hastalıklar
 - ✓ İntrakranial basıncı yükselten hastalıklar
 - ✓ Alt uterin segment mekanik tıkanıklığı (tümör, miyom)
 - ✓ Vulvar tıkanıklık/darlık (geniş kondilomatöz lezyonu)
- Anneden Fetusa Bulaşabilecek Maternal Enfeksiyonlar
 - ✓ HIV (Human Immunodeficiency Virus)
 - ✓ Aktif genital Herpes enfeksiyonu

Plasenta ve eklerine ait endikasyonlar (19):

- Kord Sarkması
- Plasenta Previa
- Ablasyo Plasenta
- Vasa Previa

Doğum süreci ve doğuma ait endikasyonlar (19):

- Uzamış Eylem
- Baş-pelvis Uyumsuzluğu
- Fetal Makrozomi

2.1.4. Komplikasyonları

Sezaryen ile doğumun majör bir cerrahi girişim olması sebebiyle ciddi morbidite ve mortalite sebebi olabilecek komplikasyonları mevcuttur. Ancak zamanla geliştirilen yöntemler sayesinde komplikasyon oranları oldukça düşürülmüştür. Gelişebilecek komplikasyonları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

Ateş: Sezaryen doğumdan sonraki ilk 24-48 saat içinde gelişen yüksek ateşin en yaygın nedenleri endometrit, solunum yolu enfeksiyonu, yaygın atelektazi veya piyelonefrittir (15).

Endometrit: Endomyometrit vakalarının büyük kısmı servikovajinal floradan assendan enfeksiyondan kaynaklanır (15).

İnsizyon yeri komplikasyonları: İnsizyon yerinde gelişebilecek komplikasyonlar enfeksiyon, hematoma, seroma, dehissens ve nekrozitan fasit olarak sıralanabilir.

Yara yeri enfeksiyonu: İnsizyon yerinde hassasiyet, kızarıklık ya da akıntı semptomlarıyla görülür. Erken yara yeri enfeksiyonları (ilk 24- 48 saat) genellikle A veya B grubu beta-hemolitik Streptokoklara bağlıdır. Daha sonraki enfeksiyonların Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus , Escherichia

coli, Proteus mirabilis veya servikovajinal floraya bağı olma olasılığı daha yüksektir (20).

Kanama: Sezaryen doğumda ortalama kanama miktarı 1000 ml civarındır. Primer sezaryen doğumlarının yüzde 18'inde kanama miktarı 1500 ml üzerine çıkabilir (21, 22). Artık rutin olarak oksitosin uygulamasının fetusun doğurtulmasından hemen sonra yapılmasıyla kan kaybı azaltılır. Başlıca kanama sebepleri arasında; uterus atonisi, PAS, yaygın miyometriyal hasar ve insizyonun uterus damarlarına yayılması bulunmaktadır.

Cerrahi yaralanma: Hematom, mesane yaralanması, bağırsak yaralanması, üreter yaralanmasını içermektedir (23).

Anne ölümü: Sezaryene bağı maternal ölüm oranları 6/100.000 ile 22/100.000 arasında değişmektedir (15).

İleus: Semptomlar karında şişkinlik ve ağrı, mide bulantısı, kusma, ağızdan beslenmeyi tolere edememe şeklinde görülür.

Septik Pelvik Tromboflebit ve Over Ven Tromboflebiti: Over ven tromboflebiti (OVT) ve septik pelvik tromboflebit (SPT), sezaryen doğumunun nadir komplikasyonlarıdır (24). OVT'li sezaryen sonrası bir hafta içinde ateş ve damar yakınında lokalize karın ağrısı ile başvurur. SPT'li hastalar genellikle doğumdan sonraki birkaç gün içinde, radyografik tromboz kanıtı olmadığında, antibiyotiklere rağmen devam eden ateşle başvururlar.

Venöz tromboemboli: Derin ven trombozu tek taraflı bacakta şişlik ve ağrı ile birlikte görülür. Derin ven trombozu vakaları, postoperatif dönemde pulmoner emboli şeklinde görülür. Yönetiminde göğüs hastalıkları branş konsültasyonu ile birlikte, oksijen ve düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmalıdır (15).

Postpartum depresyon: Sezaryen doğum, postpartum depresyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (25).

Fetal ve neonatal riskler: Yenidoğanın geçici taşipnesi, akut solunum sıkıntısı sendromu riskleri bulunmaktadır.

Uzun dönem komplikasyonları: Sonraki gebelikte uterus rüptürü, batın içi yapışıklıklar, plasenta insersiyon ve invazyon anomalileri, istmosel oluşumu, insizyon yerinde uyuşma ve ağrı, insizyonel endometriozis ve insizyonel herni; sezaryenin uzun dönem komplikasyonlarını oluşturur.

2.2. Plasenta

Plasenta, fetüsün gelişimine devam edebilmesi için gerekli hormonal ortamı sağlayan, mükemmel anne-fetüs ilişkisinin temelini oluşturan fetusa ait bir organdır. İnsan plasentası hemokoryal tiptedir. Hemokoryal tip plasantanın özelliği; fetal ve maternal dolaşımı birbirinden ayırması ve maternal kanın trofoblastlarla direkt temas halinde olmasını sağlamasıdır (26).

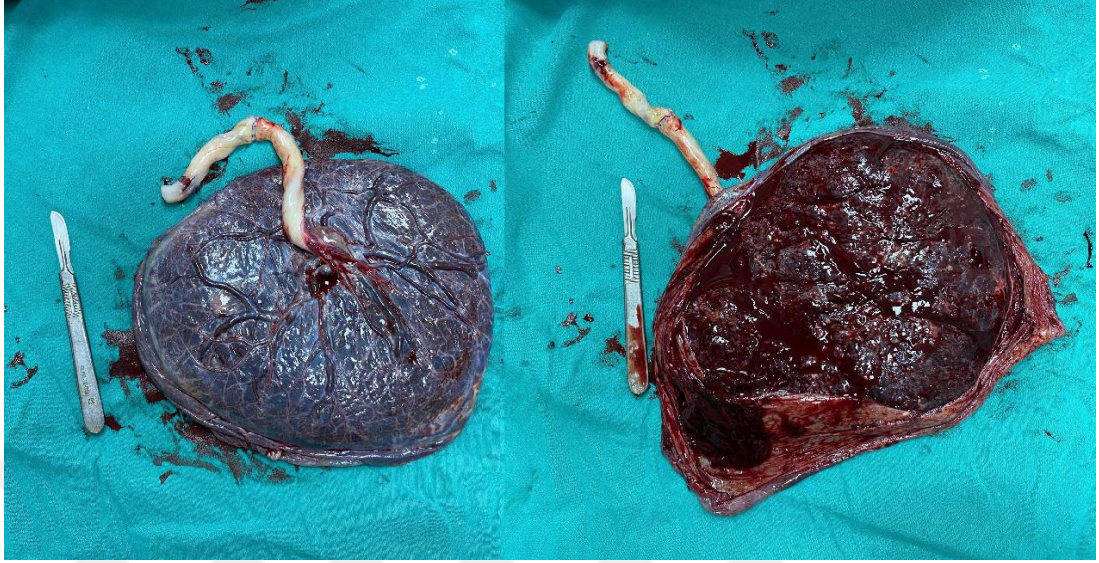
2.2.1. Plasenta Embriyolojisi

Fertilizasyon tuba uterinada gelişir. Sonrasında dördüncü günde, morula adını alarak uterusu ulaşır. Fertilizasyondan sonraki beşinci günde blastokist adını alır. Fertilizasyondan sonraki altıncı günde, blastokist evresinde uterusu implante olur. Endometriumun postovulatuvar fazda korpus luteumdan salgılanan progesteron ile uygun hale getirilmesi sonrası implantasyon oluşabilir. Blastokistin implantasyonu apozisyon, adhezyon ve penetrasyon şeklinde üç aşamada oluşur (27).

Blastokistin dış hücre katmanından plasantanın gelişimini sağlayacak olan trofoblastlar gelişir (28). Blastokisti çevreleyen trofoblast hücreleri, fertilizasyon sonrası sekizinci günde sinsityotrofoblastlara ve sitotrofoblastlara farklılaşır. Trofoblastlar implantasyon sonrasında villöz ve ekstrasvillöz trofoblastları oluştururlar. Villöz trofoblastlardan koryonik villus oluşur. Ekstrasvillöz trofoblastlar ise desidua ve myometriuma ulaşarak plasental yatağı meydana getirir (29).

İmplantasyondan yaklaşık 1 hafta sonra (postkonsepsiyon 12-15 gün) plasenta ekstraembriyonik mezoderm ve trofoblast (sito ve sinsityotrofoblast) tabakalarından oluşur (30). Sitotrofoblastların tek sıra sinsityotrofoblast ile çevrili olmasıyla birincil (primer) villus oluşur. İkincil (sekonder) villuslar, trofoblast kolonları içine alttaki ekstraembriyonik mezoderm girmesi ile oluşur (konsepsiyon sonrası 15-20 gün). Konsepsiyondan 3 hafta sonrasında trofoblast kolonları arasındaki mezodermal hücrelerden hemanjiogenik prekürsör hücreler ortaya çıkar, yapı üçüncül villus adını alır. Üçüncül (tersiyer) villus yapısı içinde fetal dolaşımın başladığı fonksiyonel olgunluğa erişmiş villustur. Plasental damarlanmanın başlangıcı konsepsiyon sonrası üçüncü haftada başlar (30).

2.2.2. Histoloji ve Morfoloji



Resim 1. Plasentanın fetal (solda) ve maternal (sağda) yüzü örnekleri.

Plasenta koyu kırmızıya dönük-mavi renktedir. 55–60 cm uzunluğunda bir korda sahiptir. Bu kordda iki umblikal arter ve bir ven bulunmaktadır (31). Miadında plasenta, desiduanın yaklaşık %15-30'unu kaplar. Plasentanın santral kalınlığı 2,5 cm'dir ve 22 cm çapındadır. Plasenta diskoid şekilde ve ağırlığı yaklaşık 500 gramdır (31). Plasentayı oluşturan yapıya villus adı verilir. Plasentanın fetal yüzü düzgün yüzeylidir ve koryonik plate denir. Fetal yüz santralinden umblikal kord çıkar ve fetus ile bağlantıyı sağlar. Maternal yüzüne de bazal plate denir. Maternal yüzde 10-40 adet kotiledon bulunur (32).

Plasenta villusu ortada villöz stroma ve onu çevreleyen sitotrofoblast ve sinsityotrofoblast hücrelerinden oluşur. Villöz stroma fetal mezodermden köken alır. Villöz stroma fetal damarlar, damarlar çevresindeki kontraktıl hücreler, bağ doku hücreleri ve fetal makrofajlar içerir. Fetal damarları çevreleyen kontraktıl hücreler parakrin etki ile fetal damarların dilatasyonu ve kontraksiyonunu, bu yolla da fetal dolaşımı düzenler (33). Fetal makrofajların (Hofbauer hücreleri), sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak, villus yapısındaki hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında rol aldıkları düşünülmektedir (33).

Villusların makroskobik görünümü ağaç gibidir. Her bir villöz ağacı (60-70 adet) plasentanın fetal yüzünden kalın bir kök ile çıkar ve ileriye doğru dallanır.

Villusların az bir kısmı maternal stroma içine girer, geri kalanı ise serbest şekilde intervillöz mesafede yüzer. Serbest olanlar yüzen villus (floating), maternal stroma içine girenler ise çapalanan (anchoring) villus şeklinde isimlendirilir. Her bir villus ağacı ve etrafındaki intervillöz mesafe fonksiyonel bir ünite oluşturarak, plasenton adını alır. Plasentada 60-70 tane plasenton vardır. Bir plasenton ortalama 2-4cm'dir (33).

2.2.3. Placenta Fizyolojisi

Placenta fonksiyonları (34):

- Fetusa gerekli oksijen ve nütrisyonun sağlanması
- Atıkların ve karbondioksitin uzaklaştırılması
- Placenta önemli bir endokrin organdır. Hormonları hem fetal hem de anne dolaşımına salgılayarak, gebelik ve doğum ile ilgili bağlantılı değişikliklerin meydana gelmesi için parakrin ve otokrin sinyaller oluşturur.
- Fetus reddinin engellenmesi
- Gebeliğin sağlıklı şekilde devam etmesi amacıyla spiral arterlerdeki değişimlerin oluşturulması
- Fetusu zararlı etkilere koruma

Intervillöz Dolaşım:

Hemokoryal plasentanın özelliği olarak maternal kan intervillöz mesafede serbest olarak dolaşır. Gebeliğin ilk 2-3 haftasında spiral arterlerin lümenleri trofoblastik hücrelerin oluşturduğu bir tıkaç ile kapatılır.

Gebeliğin başında intervillöz mesafede maternal kan yoktur, maternal kandan süzülen plazma mevcuttur. Erken gebelik ürünü plazmadan oluşan bir besiyerinin içindedir (35). Onuncu hafta sonrasında trofoblastik hücrelerin oluşturduğu tıkaçlar açılmaya başlar. Geçiş dönemi olan gebeliğin 10-14. haftaları arasında immatür plasentanın 2/3'ü yok olur, intervillöz mesafede maternal kan akımı başlar (36). 20. haftada intervillöz mesafe genişleyerek maternal kan akımı artar. Placenta gebelik

süresince büyüme ve gelişmesini devam ettirerek yaklaşık 34. gebelik haftasında olgunlaştığı kabul edilir (36). Plasentada, maternal dolaşımdan fetal dolaşıma oksijen ve nütrisyon iletimi sağlanır. Her iki dolaşımda oluşabilecek patolojiler nedeniyle intervillöz mesafedeki bu alışveriş dengesi bozulabilir (36).

2.3. Plasenta Previa

2.3.1. Tanım

Sözcük anlamı olarak plasenta previa, plasentanın önde gelmesidir.

Tanım olarak, plasentanın internal servikal os üzerini kapatması veya internal servikal os yakınında sonlanarak uterusu yerleşmesine plasenta previa denir (1). Üçüncü trimester kanamalarının en yüksek oranla sebebi plasenta previadır. Fetal, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteye neden olabilir (2, 37). Tekrarlayan kanamalar sebebiyle gelişebilecek plasenta yetmezliği ve fetal büyüme kısıtlılığı, prematürite ve fetal/yenidoğan mortalite artışına neden olur (38). Antepartum ve postpartum kanama, şok, tüketim koagülopatisi tablosu, invazyon, ablasyo plasenta, sezaryen ile postpartum histerektomi, intrapartum kanama, antepartum kanama, postpartum hemoraji, masif kan transfüzyonu, sepsis ve tromboflebit oranlarını arttırarak maternal morbidite ve mortalite artışına neden olur (2, 5, 39).

2.3.2. Epidemiyolojisi

Sistematik araştırmalarla, plasenta previanın toplu prevalansı 1000 doğumda 4-5 olarak tespit edilmiştir. Ancak dünya çapında bölgesel olarak bu oran farklılık göstermektedir (1, 40). Asya halkında daha yüksek oranda (1000 de 12.2) izlenirken, Avrupa (1000 de 3.6) ve Kuzey Amerika (1000 de 2.9) insanların insidans daha düşük oradadır (40).

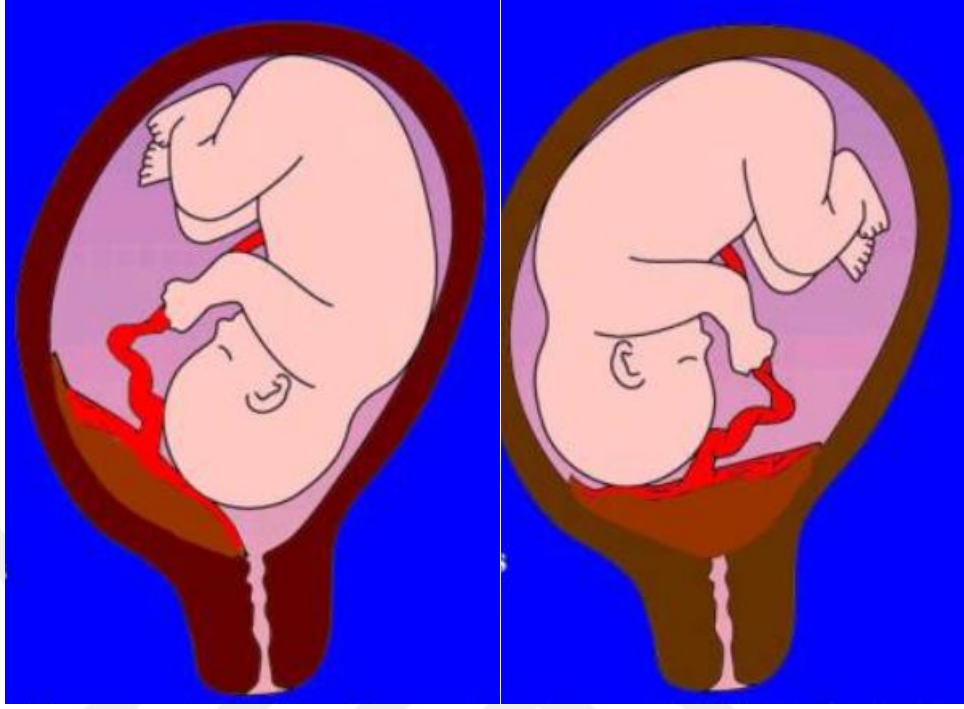
Plasenta previa insidansı gebeliğin erken haftalarında yüksek saptanmasına rağmen, ileri gebelik haftalarında plasental migrasyona bağlı olarak bu insidans azalmaktadır (1). Previa vakalarının çoğu 2. trimesterde tanı alır, vakaların % 90-95'i son trimesterde düzelir (4, 41).

2.3.3. Risk Faktörleri

Plasenta previa için risk faktörleri aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

- Plasenta previa öyküsü: Yüzde 4-8 tekrarlama riski mevcuttur (42).
- Sezaryen ile doğum öyküsü (43)
- Çoğul gebelik (44)
- Geçirilmiş uterin cerrahi (3)
- Grand multiparite (3)
- İleri anne yaşı (3)
- Maternal sigara kullanımı (3)
- İnfertilite tedavisi (45)
- Uterin anomaliler ve intrauterin yer kaplayıcı lezyonlar (46)
- Maternal kokain kullanımı (1)
- Erkek fetus (1)
- Endometriozis (47)
- Küretaj ve enfeksiyon öyküsü (3, 48)
- Spontan ya da indüklenmiş düşük öyküsü (49)

2.3.4. Plasenta Previa Tipleri



Resim 2. Aşağı yerleşimli plasenta ve plasenta previaya ait örnekler (50).

Fetal Görüntüleme Çalıştay’ında plasenta previa tipleri ile ilgili önerilen sınıflama şu şekildedir; (6)

- **Plasenta previa:** İnternal servikal osun kısmen veya tamamen plasenta ile kapalı olmasıdır.
- **Aşağı yerleşimli plasenta:** Plasentanın alt ucu ile internal servikal osa değmeden, arasındaki mesafenin 2cm’in altında olacak şekilde yerleşmesidir.

2.3.5. Plasenta Previa Tanısı

Plasenta previa, genellikle 2. trimester döneminde rutin ultrasonografi (USG) değerlendirmesi sırasında tanı almaktadır (5). Plasenta previaya spesifik en önemli bulgu 2. trimester sonu olan ağrısız vajinal kanamadır (51).

Plasenta previa tanısı, 2. veya 3. trimester USG görüntüleme, tercihen TVUSG kullanılarak internal servikal os boyunca uzanan ekojenik homojen plasental dokunun sonografik olarak tanımlanmasına dayanmaktadır (6).

Tanıyı koymak için kullanılan görüntüleme teknikleri aşağıdaki gibidir:

Ultrasonografi

- **Transabdominal ultrasonografi:** Gebelikte temel rutin sonografik yaklaşımdır. Transabdominal ultrasonografi (TAUSG) ile değerlendirmede plasenta sonlanımı ve internal servikal os arasındaki mesafe ≤ 20 mm ise plasental yerleşimini daha iyi saptamak ve tanıyı kesinleştirmek için TVUSG yapılmalıdır (52).
- **Transvajinal ultrasonografi:** TAUSG ile değerlendirmede plasenta previa şüphesi olan gebelerde, TVUSG ile plasentayla internal servikal os arasındaki mesafe ve ilişki bakılmalıdır (52).

Plasenta previa tanısı için yapılan üçüncü trimester ultrasonografi çalışmasında, TAUSG'nin genel doğruluğu %89 iken, TVUSG'nin %94 idi. TAUSG sonrası TVUSG ile değerlendirmede ilk tanının %23 değiştiği gösterildi (53).

- **Transperineal ultrasonografi:** TAUSG'den daha efektif tanı koyduğuna dair literatür verileri mevcuttur (54).
- **Renkli Doppler ultrasonografi:** Plasenta previalı gebelerde plasentanın invazyon anormalisi ve/veya vasa previa şüphesinde kullanılır (55).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Plasenta ve serviksin farklı manyetik rezonans özellikleri nedeniyle, birbirleriyle ilişkilerini değerlendirmek için MRG çok uygundur. Previa-akreata spektrumu şeklinde komplike plasenta previanın tanısı için MRG en iyi yöntemdir (56). USG ile tanıyı zorlaştıran obezite ve arka yerleşimli plasenta gibi nedenler varlığında MRG kullanılabilir (57).

İlişkili Bulgular:

- Plasenta previa-akreata spektrumu (PAS): Plasenta previa tanısı varlığında PAS ihtimali düşünülmelidir. Plasenta previalı hastalarda sezaryen sayısı arttıkça PAS sıklığı artmıştır (58).
- Malprezentasyon (59)
- Vasa previa ve velamentöz kord insersiyonu
- Fetal büyüme kısıtlaması (60)
- Konjenital anomaliler (61)

2.3.6. Plasenta Previa Yönetimi

Tüm Plasenta previalı gebelere preterm doğum ve perinatal kanamalar hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmalıdır (62). Plasenta previa tanılı gebelere kesin tanının ancak operasyon sırasında konulabileceği bilgisi verilmeli ve hastalardan histerektomi ihtimali sebebiyle onamları alınmalıdır (62, 63). Plasenta previa tanılı gebelere vajinal tuşe yapılmamalıdır (5).

Asemptomatik Hasta Yönetimi

Asemptomatik plasenta previa olgularının takibinde plasentanın servikal os ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi için 28. gebelik haftasından itibaren 4 haftada bir sonografik değerlendirme önerilmektedir (64). 2. trimester dönemi muayenesinde rutin USG değerlendirmesi sırasında plasenta previa tanısı almasından sonra takibe başlanır (5). 32. gebelik haftasında takip TVUSG ile yapılmalıdır. TVUSG değerlendirmesinde plasental yer değiştirme sağlanmış ve plasenta kenarı internal os'tan ≥ 2 cm uzakta ise plasental yerleşim için ek takip ultrasonografi muayenelerine gerek yoktur.

Renkli Doppler ultrasonografi değerlendirmesi, plasenta kenarının sonlandığı konumunu doğrulamak ve vasa previa tanısını dışlamak için kullanılır (55). 32. hafta USG değerlendirmesinde plasenta previa tanısı dışlanmadıysa, 36. gebelik haftasında TVUSG ile tekrar değerlendirilir. 36. gebelik haftasında plasenta internal servikal osu

kaplıyor ise, plasenta previanın doğum anına kadar devam etmesi muhtemel olduğundan sezaryen doğum planlanır (65, 66). Aşağı yerleşimli plasenta previada ise, vajinal doğum denemesinin riskleri ve yararları hastayla tartışılmalıdır.

Asemptomatik plasenta previa tanılı hastalarda eşlik eden herhangi bir obstetrik komplikasyon yoksa, doğum zamanlaması 36+0 ile 37+6 gebelik haftası arasında planlanmalıdır (65).

Kanamalı Hasta Yönetimi

Maternal hemodinamik stabilite sağlanmalıdır. Hasta hospitalize edilerek, çift kol damar yolu açılıp kristalloid infüzyonu başlanmalıdır. Maternal kan basıncı, nabız/dakika sayısı, solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu ve idrar çıkışı takip edilmelidir. Maternal hipovoleminin belirtileri açısından takip edilmelidir. Fetal iyilik hali değerlendirilmeli ve devamlı olarak non stres test takibi yapılmalıdır. Kan kaybı takibi detaylı şekilde not edilmelidir. Tam kan sayımı, kan grubu ve antikor taraması yapılarak kan bankasında kan hazırlığı yapılmalıdır. Masif kan kaybı olan hastalar koagülopati (fibrinojen düzeyi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı) açısından tetkik edilmelidir. Aktif kanaması olan hastaya tokolitik tedavi başlanmamalıdır.

Maternal hemodinamik stabilitesi sağlanmış, normal fetal kardiyak aktiviteye sahip 34. gebelik haftası altındaki semptomatik plasenta previa tanılı hastalarda amaç; fetal büyüme ve olgunlaşma sağlamak için gebeliği uzatmaktır. 34. gebelik haftasından önce kanaması olan ve sonraki 7 gün içinde doğum yapması beklenen hastalara antenatal kortikosteroid uygulaması yapılması önerilmektedir (67). Aneminin düzeltilmesi sağlanmalıdır. Plasenta previa kanaması olan Rhesus faktör tip D (RhD) negatif hastalara anti-D immün globulin uygulaması yapılmalıdır (68). Plasenta previa tedavisinde tokolitik ilaçlar rutin olarak kullanılmaz. Kanama azalmış veya durmuşsa, antenatal kortikosteroid tedavisi sırasında tokolitikler (genellikle nifedipin) kullanılabilir (67).

Plasenta previa sezaryen endikasyonudur. Bu olgularda sezaryen deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Operasyon öncesi kan bankası ile görüşülerek eritrosit süspansiyonu hazırlığı yapılmalıdır. Operatör olası PAS açısından hazırlıklı

olmalıdır. Operasyon öncesi plasenta lokalizasyonu USG ile kesinleştirilerek histerotomi kesisinin konumu belirlenmelidir. Plasenta kesildiği takdirde fetal kan kaybını en aza indirebilmek amacıyla umbilikal kord hızlı şekilde klemplenmelidir. Plasentanın yerleşimine göre gerekirse alt uterin segment transvers insizyondan kaçınıp yüksek vertikal insizyon kullanılmalıdır (52).

2.4. Plasenta Akreata Spektrumu

2.4.1. Tanım

Plasenta akreata ilk kez, 1937 yılında Boston Lying-In Hastanesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı Frederick C. Irving ve Patoloji uzmanı Arthur T. Hertig tarafından yapılan 18 vakadan oluşan vaka çalışması sonucunda 'plasentanın rahim duvarına kısmen ya da tamamen yapışması' şeklinde tanımlanmıştır (69). PAS, plasentanın uterus duvarına normalden daha derin ve sıkı bir şekilde anormal yerleşmesi şeklinde tanımlanabilir (9). Desidua bazaliste oluşan defekt sebebiyle, plasentanın uterus duvarına anormal invazyonuna neden olur (7).

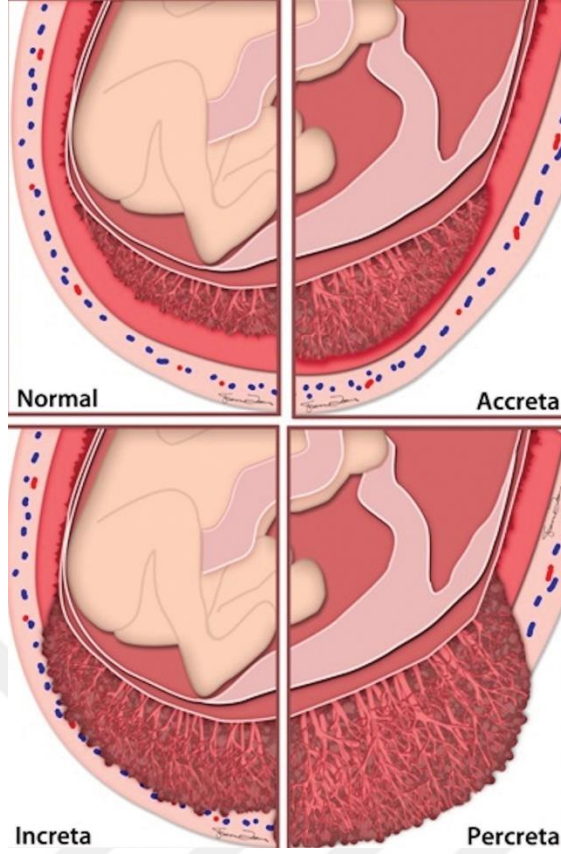
PAS masif postpartum kanama nedenlerinden olan ve sıklıkla histerektomi gerektiren önemli bir obstetrik komplikasyondur (70).

Plasental invazyon anomalileri, akreata /inkreata /perkreata terimlerini içeren geniş bir spektrumdur ve her üç durum da aynı plasentada olabilir. Bu yüzden plasenta invazyon anomalileri PAS olarak isimlendirilir (71, 72).

Plasenta Akreata: Koryon villusların desidua bazalisi aşır miyometriyuma invazyonu sonucu gelişir.

Plasenta İnkreata: Daha derin şekilde miyometrium içine invaze olduğu durumdur.

Plasenta Perkreata: Plasenta, uterin duvarı tamamen deler kas dokusunu geçerek serozaya ve bazen çevre dokulara yayılır.



Resim 3. Anormal plasentasyon sınıflandırması (73).

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO), PAS'ı tanımlayan bir sınıflandırma sistemi oluşturmuştur (74).

- Derece 1- anormal derecede yapışık plasenta: yapışık plasenta veya akreata
- Derece 2- anormal derecede invaziv plasenta: inkreata
- Derece 3- anormal derecede invaziv plasenta: perkreata

✓ alt tip 3a- uterin seroza ile sınırlı

✓ alt tip 3b- mesane invazyonu

✓ alt tip 3c- diğer pelvik doku/organların invazyonu

2.4.2. Patofizyolojisi

PAS olgularının histolojik ortak bulgusu desidua bazalis ve Nitabuch tabakasının kısmen veya tamamen yokluğudur (5). Yetersiz gelişimin sebebi; yaşlanmaya bağlı vasküler endotelial hasar, uterusun alt segmentinde eksik desidual

reaksiyon, postoperatif skar oluşumu ve önceden var olan uterus patolojisi (9, 72). Desidualizasyon eksikliği haricinde, aşırı trofoblast invazyonunun da patogeneizde yer aldığını belirten çalışmalar mevcuttur. Endovasküler trofoblastların maternal spiral arterleri invazyonu sonucu; dilate, hyalinize duvarlardan oluşan damar yapıları ortaya çıkar (70).

2.4.3. Epidemiyolojisi

Plasenta akreatanın sıklığı 533 ile 70000 doğumda 1 arasında değişkenlik göstermektedir (75). 1982-2002 yılları arasında yapılan 20 yıllık bir analiz çalışması sonucunda ise PAS genel insidansı 533'te 1 olarak tespit edilmiştir (76). 2019 yılında yayınlanan ve 1982 ile 2018 yılları arasındaki PAS yaygınlığını araştıran çalışmada PAS prevalansı % 0,17 olarak hesaplanmıştır (77). Sezaryen sayısının artması ile beraber akreata insidansının son 50 yılda 10 kat arttığı bildirilmiştir (75, 78).

Plasenta akreata, plasenta inkreata ve plasenta perkreatadan çok daha yaygındır (77). PAS spektrumu yaygınlık sıralaması; plasenta akreata (%63), plasenta perkreat (%22), plasenta inkreata (%15) şeklindedir.

2.4.4. Risk Faktörleri

- Sezaryen öyküsü: Sezaryen ile doğum yapan kadınlarda uterin kavitede oluşan skar dokusu nedeniyle desidua bazalisin düzgün gelişmemesi sebebiyle PAS gelişebilir (79).
- Plasenta previa: PAS için en önemli risk faktörüdür. İngiltere’de yapılan çalışmada sezaryen ile doğum öyküsü ve plasenta previanın beraber görüldüğü hastalarda PAS görülme oranı 20’de 1 bulunmuştur (80). Sezaryen ile doğum yapan plasenta previa tanımlı hastaları içeren prospektif bir çalışmada, sezaryen doğum sayısı ile PAS sıklığı arasındaki ilişki sırasıyla; birinci sezaryen doğumda %3, ikinci sezaryen doğumda %11, üçüncü sezaryen doğumda %40, dördüncü sezaryen doğumda %61, beşinci veya daha fazla sezaryen doğumda %67 şeklinde bulunmuştur (58).
- İleri anne yaşı (7)

- Grand multiparite (7)
- Geçirilmiş miyomektomi ya da diğer uterin cerrahiler (7)
- PAS öyküsü (81)
- Yardımcı üreme teknikleri (82)
- İntrauterin girişimler ve buna bağlı gelişme riski olan Asherman sendromu (7)
- Endometrial ablasyon (83)
- Sigara kullanımı (8)

2.4.5. Plasenta Akreata Spektrumu Tanısı

Gebe hastalarda PAS tanısı, ilk olarak klinik olarak risk faktörlerini karşılayan hastalarda şüphe ile başlar. Ultrason ve Doppler ilk tercih edilen tanı yöntemleridir. Plasental MRG, plasentanın ve çevresinin anatomisini net tanımlamayı, cerrahi yaklaşımı planlamayı sağlayan doğru bir topografik sınıflandırma yöntemidir (10). Kesin tanısı intraoperatif dönemde ya da operasyon sonrası histerektomi materyalinin patolojik incelenmesi ile konulabilir (10).

Masif peripartum kanama ve bundan dolayı gelişen masif kan transfüzyonu, histerektomi, tüketim koagülopatisi, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), renal yetmezlik, peritonit, hematoma, fistül, üriner sistem hasarı ve maternal mortalite gibi ciddi komplikasyonlar ile karakterizedir (76). Hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalite sebebi olması ve ciddi komplikasyonlarla ilişkili olmasından dolayı antenatal dönemde tanı alması ve planlama yapılarak operasyona hazırlık sağlanması önem arz etmektedir (10).

Anormal plasental implantasyonu olan hastalarda normal gebelere göre dolaşımda daha yüksek değerlerde maternal alfa-fetoprotein (MSAFP) düzeyi (ortalamanın >2-2,5 katı) saptanmıştır. Bu yüksekliği açıklayacak neden bulunamazsa PAS düşünülebilir. Ancak MSAFP'nin normal olması tanıyı dışlamaz (84).

USG Tanı Kriterleri (78, 85):

- Plasenta içinde irregüler hipoekojen boşlukların (lakünlerin) gözlenmesi, “moth-eaten” görünümü
- Uterus duvarı ve plasenta arasındaki hipoekoik zonun kaybı
- Renkli Doppler ultrasonografi ile plasenta ve miyometriyum arasında sürekli ve düşük dirençli kan akımının gözlenmesi (köprü damarlar), serviks üzerinde pulsatil venöz akım gösteren hipervasküler lakünlerin gözlenmesi
- Mesane ve uterus duvarı arasındaki hipoekojen halonun yer yer kaybolması
- Plasental bulge adı da verilen mesaneye doğru konveksite yaratan ekzofitik kitle
- Miyometrial incelme (<1 cm veya hiç saptanmaması)

PAS tanısı USG ile 15 ile 40. haftalar arasında belirlendiğinde pozitif prediktif değeri %92’dir (5).

Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Plasenta akreatanın MRG değerlendirmesi için önerilen süre olan 24-30. gebelik haftaları arasındadır. Bu haftalar arasında normal plasenta homojen ara sinyal sergiler ve genellikle daha heterojen ve hiperintens olan miyometriyumdan açıkça farklıdır (86).

24. gebelik haftası önce plasenta gelişiminin tamamlanmaması sebebiyle MRG yetersiz kalır (87).

30. gebelik haftası sonrasında da plasenta boyut artışı ve yapısındaki artan heterojenite sebebi ile miyometrium tabakalarının incelenmesi daha zorlu bir hal alır (73).

Bazı çalışmalarda aşağıdaki durumlarda MRG, USG’ye üstün bulunmuştur (88, 89):

1. Plasentanın uterus posterior duvar yerleşimli olduğu vakalarda değerlendirilmesi,
2. Miyometrial ve parametrial tutulumun derinliğinin saptanması,

3. Miyometriyum ve plasentanın uterusun en lateral kısımlarında değerlendirilmesi

Uzman radyologlardan oluşan bir panel sonucu ortak beyanlarında, aşağıdaki MRG bulgularının PAS tanısında en doğru belirleyiciler olduğu sonucuna varılmıştır (90).

- Uterusun mesaneye doğru şişmesi (plasental/uterus şişkinliği)
- Mesane duvarında kesiklenme bulgusu
- T2A görüntülerde retroplasental hipointens hat kaybı
- Plasental yatağın anormal vaskülarizasyonu
- T2W görüntülemelerde koyu intraplasental bantlar (T2-koyu bantlar)
- Miyometriyal incelme
- Fokal ekzofitik plasental kitle

2.4.6. Placenta Akreata Spektrumu Yönetimi

Prenatal Bakım:

PAS sebebiyle antenatal dönemde takip edilen tüm hastalar olası sonuçlar hakkında detaylı bilgilendirilmelidir. Başta histerektomi olmak üzere gerekli bütün aydınlatılmış onam formları alınmalıdır. Vajinal tuşe yapılmamalı, cinsel birliktelik ve ağır fiziksel aktiviteden kaçınılması hastaya anlatılmalıdır. Sürekli yatak istirahati tromboemboli riskini artırması sebebi ile önerilmemektedir (91). Varsa demir eksikliği anemisi düzeltilmelidir (92). Yedi gün içinde doğum yapma riskinin mevcut olduğu gebeliklerde 24-34. gebelik haftaları arasında fetal akciğer matürasyonu sağlanması amacıyla betametazon kürü uygulanmalıdır. RhD-negatif gebe hastada vajinal kanama olursa (fetüsün de RhD-negatif olduğu bilinmediği sürece) anti-D immün globulin uygulanmalıdır. Asemptomatik hastaların hastaneye kolay ulaşım imkanı mevcutsa ayaktan takip edilebilir ve semptomlar gelişirse hızla hastaneye ulaştırılabilirler. Uzak mesafede yaşayan hastaların üçüncü trimesterde hospitalize edilmesi düşünülebilir (93).

Doğum Zamanlaması:

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Akademisi'ne (ACOG) göre PAS tanılı asemptomatik, ek tanısı bulunmayan gebelerin doğum zamanının 34 0/7 - 35 6/7 haftalar arasında olmalıdır (65).

Doğum zamanını belirlenirken maternal kanama ihtimali ve prematürite komplikasyonları öngörülerek karar verilmelidir.

Maternal Fetal Tıp Derneği, PAS tanılı asemptomatik ek tanısı bulunmayan gebelerde doğum zamanının 34-37. gebelik haftaları arasında olmasını önermektedir (92).

Sezaryen Histerektomi:

Orta hat vertikal cilt kesisi veya Cherney insizyonu yapılır. İntraoperatif komplikasyon olasılığının düşük olduğu Pfannenstiel insizyon denenebilir (94).

Bebeğin doğumundan sonra umbilikal kord klemplenip plasenta yerinde bırakılarak uterus kesisi hemostaz amacıyla kapatılıp histerektomiye geçilmelidir (95).

Mesane tutulumu olan perkreatada Ürojinekolog, Ürolog veya Jinekolojik Onkologa danışılarak cerrahi planlanmalıdır (96).

PAS Konservatif Yönetimi (Uterus koruyucu PAS yönetimi)

Beklenti yönetimi: Bebeğin doğumundan sonra Umbilikal kord plasental giriş yerinden klemplenerek plasenta yerinde bırakılır, uterus insizyonu kapatılır. Uterotonik ilaçlar, kompresyon sütürleri, balon tamponadı, uterin arter embolizasyonu veya uterin arter ligasyonu farklı şekillerde kullanılır. Plasental kalıntıların gecikmiş histeroskopik rezeksiyonu yapılabilir. Bu prosedürde uterus ve plasentaya giden kan akımının giderek azalması ve bu sayede plasental dokuda nekroz oluşturularak kendiliğinden ayrılması amaçlanmıştır. Olası ciddi komplikasyon ihtimali sebebiyle (Sepsis, uterin rüptür, tromboflebit, postpartum kanama) cerrahi sonrası profilaktik antibiyoterapi kullanılabilir (96-98). Plasenta yerinde bırakıldığında beraberinde kullanılan metotreksatın sonuca olumlu bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca ilacın

kullanımına bağılı pansitopeni ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkileri olabileceğinden etkisi şüpheli veya yok olan bu ilacın PAS vakalarında kullanımı önerilmemektedir (99).

Planlı geç histerektomi: Plasenta perkreatayla uyumlu olan yani komşu organ ve/veya doku invazyonu olan vakalarda peripartum histerektomi zorlaşabilir. Plasentanın yerinde bırakılarak rezorbe olmasına izin vermek ve vaskülariteyi azaltmak planlı geç histerektominin temel hedefidir. Bu sürede koagülopati, kanama, sepsis gibi komplikasyonlar öngörülerek hasta yakın takip altında olmalıdır (100).

Miyometriyal rezeksiyon: Seçilmiş bazı fokal plasenta akreata veya posterior veya fundal plasenta akreata vakalarında miyometriyal rezeksiyonla uterusun korunması aşırı risk olmadan başarılı olabilir.

2.5. Eritropoietin

Carnot ve Deflandre 1906 senesinde Paris’te yaptıkları tavşan kanı deneyi ile serumun bir hematopoietik faktör (hemopoietin) içerdiği ve bu faktörün gerektiğinde kan üretimini artırdığı sonucuna varmışlardır (101). Spesifik olarak ‘eritropoietin’ ismi 1948 yılında Helsinki’de Eva Bonsdorff ve Eeva Jalavisto tarafından ortaya atılmıştır (102). Takip eden 50 yıl içindeki araştırmalarda anemik veya hipoksemik hayvanlardan alınan serum enjeksiyonunun, alıcı hayvanlardaki kırmızı kan hücrelerinin sayısını arttırdığı görüldü (103, 104).

1957’de Leon Jacobson’ın yaptığı deneyde böbreği çıkartılmış sıçanların, hipoksiye cevap olarak plazma EPO seviyesinin artmadığı görüldüğünde; böbreğin EPO üretimindeki önemli rolü kesinleşti (105). Zanjani memeli fetüsünde subtotal hepatektomi ile eritropoietin üretiminin inhibe edildiğini tespit ederek, EPO üretiminin primer yerinin karaciğer olduğunu göstermiştir (106). Takip eden çalışmalar böbrekte peritübüler fibroblastların bir alt grubunun EPO gen ekspresyonu yeri olduğunu tanımladı (107). Ayrıca karaciğer, dalak, akciğer, kemik iliği ve beynin de EPO mRNA’sını eksprese ettiği gösterildi (108, 109). İnsan fetüslerinde EPO sentezinin ana kaynağının karaciğer olduğu gösterildi (110).

1960’ta deney hayvanlarında kobalt klorür ile eş eritropoez tepkisi gösteren bir EPO ünitesi tanımlandı (111). EPO, 1966 yılında koyun plazmasından (112), 1972’de

saf olmayan şekilde insan idrarından elde edilmiştir (113). 1977’de Miyake tarafından aplastik anemili hastaların idrarından insan EPO’su saflaştırılmıştır (114). 1985’te Lin tarafından EPO geni izole edilmiştir ve Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinde EPO üretilmiştir (klonlanmıştır) (115). 1986 yılında Winearls son dönem böbrek yetmezliği ve anemisi olan hastaların rekombinant insan eritropoietini (rHuEPO) ile anemi tedavisi yapmıştır (116). 1989 yılında İlk rHuEPO, Amgen tarafından üretilen epoetin alfa, ABD’de diyaliz hastaları için Epogen® adıyla satışa başlanmıştır (117). Garcia, Sherwood ve Goldwasser tarafından insan EPO ile immünize tavşanda üretilen anti-EPO antiserumu kullanılarak, EPO için bir radyoimmünoanaliz oluşturuldu (118). Günümüzde EPO ölçümünde enzim ilişkili immünolojik test kitleri kullanılmaktadır (119).

EPO moleküler ağırlığı 30.4 kDa’dır (120). Karbonhidrat kısmı üç tane N-bağlı, bir tane O-bağlı şekere sahiptir (121). EPO çekirdeği 165 aminoasitten oluşur (122). Glikoprotein yapıda olan EPO primer olarak böbreklerde üretilmektedir (121). EPO plazmada pikomolar düzeyde bulunur (123). EPO’yu kodlayan gen 7. kromozom üzerinde yer alır (14). Hipoksi, enfeksiyon ve metabolik stres ile üretimi uyarılır (124). EPO oksijen bağımlı yolla düzenlenen genlerle düzenlenmektedir (125). EPO fetal hayatta karaciğer tarafından üretilir. Erişkin dönemde asıl üretim yeri böbrektir (121). EPO hipoksiye yanıt olarak renal korteksten, hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) ile üretilir. HIF-1 α , EPO gen transkripsiyonunu aktive eder (126). EPO mRNA’sı böbrek dışı birçok yerde tespit edilmiştir (14). Kanda EPO düzeyinin regülasyonu negatif feedback mekanizması ile sağlanmaktadır (127).

EPO, anemi ve hipoksi sonucu kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır, eritrosit üretimini kontrol eder. Eritrositlerin görevinin periferik dokulara oksijeni iletmek olması sebebiyle EPO üretiminin düzenlenmesi doku oksijenizasyonunun sağlanması açısından çok önemlidir (11). EPO ve reseptörlerinin eritrosit üretimi olmayan beyin, böbrek, bağırsak, kas, uterus, pankreas, gonadlar ve akciğer dahil olmak üzere embriyonik ve erişkin dokularda eksprese edildiği çalışmalarla gösterilmiştir (128). EPO üretimi uterus haricinde diğer üreme sistemi bölümleri olan over, fallop tüpü, endometrium, servikte de gösterilmiştir (129, 130). Plasentada da trofoblastlarda gösterilmiştir (12).

EPO asıl görevi olan eritrogenez stimölasyonu haricinde farklı etkileri de vardır. Kardiyoprotektif (131), nöroprotektif (14, 132), antioksidan, antiinflamatuvar, immünomodölätör, nörotropik, antiapoptotik, endotelyal hücre proliferasyon ve farklılaşma modifiye edici etkilere de sahiptir (13, 14). EPO hasar veya stresi takiben “up-regüle” edilen hücre yüzey EPO reseptörü ile etkileşime girer, reseptöre bağlanarak etki gösterir. EPO, reseptörün hücre dışı kısmındaki spesifik alanıyla etkileşime girerek JAK-2 fosforilasyonunu aktive eder. Bu biyokimyasal sinyal, Sinyal Transdüserleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri 5 (STAT5) – B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) yolu da dahil olmak üzere bir dizi aşağı akışlı moleküler yolu kullanarak ve eritroid öncülü apoptozunu inhibe eder. Sinyal iletim sonrası EPO’nun reseptörüyle birlikte hücre içine alınıp proteozomlarda ve lizozomlarda yıkılarak metabolize olur. Sinyal iletimi sonrası EPO reseptörü hücre içine alındıktan sonra yıkılır (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 2022-2024 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri servisine yatırılarak doğumu sezaryen ile gerçekleştirilen plasenta previa/plasenta akreata spektrum (PAS) tanılı gebeler ve kontrol grubu gebeler olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi.

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.09.2022 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup ve protokol no: 2022/167 karar no:11 ile bilimsel ve etik yönden onaylanmıştır (Ek-1).

Çalışmaya başlamadan önce tüm katılımcılar, çalışmanın içeriği ile ilgili ayrıntılı bilgilendirildi ve 'Aydınlatılmış Onam Formları' (Ek-2) onamları alındı.

3.1. Kontrol ve Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Kliniğimizde takipli olan gebeler çalışmanın dahil edilme ve edilmeme kriterlerine uygun şekilde üç gruba ayrıldı. Gruplar şu şekilde oluşturuldu:

- Grup 1 : Plasenta Previa Grubu - 35 hasta
- Grup 2 : PAS Grubu - 14 hasta
- Grup 3 : Kontrol Grubu - 51 hasta

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

3.2.1. Kontrol Grubu

Grup 1 ve Grup 2'deki gebeler ile gebelik haftası eşleştirilmiş; prezentasyon anomalisi, güven vermeyen fetal durum, anne isteği nedeni ile doğumu sezaryenle gerçekleştirilecek kanama riski açısından komplike olmayan gebeler bu grubu oluşturmuştur.

3.2.2. Plasenta Previa Grubu

Bu grubu; gebelik takipleri sırasında plasenta previa tanısı almış (obstetrik USG ve gereken hastalarda MRG ile) hastalar oluşturmuştur.

3.2.3. PAS Grubu

Bu grubu; gebelik takipleri sırasında plasenta previa tanısı almış (obstetrik USG ve gereken hastalarda MRG ile) ayrıca yapılan değerlendirmede preoperatif PAS'tan şüphelenilmiş ve peroperatif ve postoperatif patolojik incelemede bu tanının doğrulandığı hastalar oluşturmuştur.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Çoğul gebelik,
- HELLP (Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği, Trombositopeni) sendromu,
- Şiddetli preeklampsi,
- Hidrops fetalis tanılı gebeler,
- Vücut Kitle İndeksi (VKİ)>35,
- Antikoagülan/antitrombotik kullanımı veya kanama eğilimi olan medikal hastalıklarla komplike gebeler,
- Tromboembolik komplikasyon öyküsü olan,
- Diabetes Mellitus tanılı gebeler

3.4. Kaydedilen Demografik ve Laboratuvar Verileri

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler için ayrı ayrı hasta takip formları oluşturuldu (Ek 3) ve bu formlarda katılımcıların aşağıdaki verileri kaydedildi;

- Yaş
- VKİ
- Gravida, parite, abortus ve küretaj özgeçmişi
- Tıbbi ve cerrahi özgeçmiş
- Sigara kullanımı
- Sezaryene alındığı gebelik haftası

3.5. Peroperatif Kanama Miktarını Göstermeye Yönelik Kaydedilen Veriler

Peroperatif kanama miktarı;

- Peroperatif kullanılan büyük gazlı bez sayısı (50 cc hemoraji/adet)
- Peroperatif kullanılan kompres sayısı (200 cc hemoraji/adet)
- Postoperatif aspiratörde var olan sıvı miktarı (Aspiratörün vaka başında boş olduğu kontrol edilerek, vaka sonunda var olan miktar kaydedilmiştir.)
- Verilen Eritrosit süspansiyonu (ES) ve taze donmuş plazma (TDP) kaydedilmiştir (Preoperatif, peroperatif ve postoperatif olarak).

3.6. Preoperatif Eritropoietin Seviyesinin Belirlenmesi

EPO düzeyini incelemek için gebelerden operasyon günü sabahında preoperatif ön kollarından 5 mL serum separatörlü jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alınıp klinik biyokimya laboratuvarına iletildi. Laboratuvarında örneklerin pıhtılaştığı gözlemlendikten sonra tüpler 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve tüplerin üst kısmında oluşan serum örnekleri eppendorf tüplere ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri -80 derecede örnekler çalışılincaya kadar saklandı. Ayrılan serum örneklerinden Eritropoietin testi 'KTÜ Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında' Siemens

İmmulite 2000XPi (Walpole, ABD) otoanalizöründe kendine özgü reaktifi ile kemilüminesans immunoassay yöntemi kullanılarak ölçüldü.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki verilerin toplanmasının ardından, verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı (SPSS) Version 20 kullanılmıştır. Olguların demografik verileri, EPO değerleri ve kanama kanama miktarını gösteren parametrelerin analiz sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Plasenta previa grubu, PAS grubu ve kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılmalı ölçümü tüm gruplar arasında Kruskal-Wallis testi, ikili gruplar arasında da Mann-Whitney U testi ile ölçüldü. EPO değerleri ile kanama miktarını gösteren parametrelerin korelasyon analizi için Sperman korelasyon testi kullanıldı. Tüm bu değerlendirmelerde, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 100 katılımcı 20-48 yaş aralığındadır. Yaş ortalaması $31,9 \pm 5,3$ olarak saptandı. Hastaların yaşları plasenta previa grubunda $32,5 \pm 5,4$, PAS grubunda $35 \pm 4,5$ ve kontrol grubunda $30,6 \pm 5,1$ olarak gözlemlendi.

Hastaların yaşlarının ortalama (ort), standart sapma (ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastaların yaş ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında kontrol grubu ile PAS grubu arasında, yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların VKİ 21-35 aralığındadır. Çalışmaya katılan tüm hastaların vücut kitle indeksleri ortalaması 30 olarak saptandı. Hastaların vücut kitle indeksleri, plasenta previa grubunda 30, PAS grubunda 30 ve kontrol grubunda 30 olarak gözlemlendi.

Hastaların vücut kitle indekslerinin gruplar arası karşılaştırması Tablo 1’de gösterilmektedir. Hastaların vücut kitle indekslerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların gravida sayıları 1-7 aralığındadır. Çalışmaya katılan tüm hastaların gravida sayıları ortalaması 3 olarak saptandı. Hastaların gravida sayıları, plasenta previa grubunda 3, PAS grubunda 4 ve kontrol grubunda 3 olarak gözlemlendi.

Hastaların gravida sayılarının ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastaların gravida sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında ve PAS grubu ile kontrol grubu arasında gravida sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların parite sayıları 0-5 aralığındadır. Çalışmaya katılan tüm hastaların parite sayıları ortalaması 1 olarak saptandı.

Hastaların parite sayıları, plasenta previa grubunda 1, PAS grubunda 2 ve kontrol grubunda 1 olarak gözlemlendi.

Hastaların parite sayılarının ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastaların parite sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında ve PAS grubu ile kontrol grubu arasında parite sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların abortus sayıları 0-3 aralığındadır. Tüm katılımcıların abortus sayıları ortalaması 1 olarak saptandı. Hastaların abortus sayıları, plasenta previa grubunda 1, PAS grubunda 1 ve kontrol grubunda 0 olarak gözlemlendi.

Hastaların abortus sayılarının ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastaların abortus sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların geçirilmiş küretaj sayıları 0-3 aralığındadır. Geçirilmiş küretaj sayıları ortalaması 0 olarak saptandı. Hastaların geçirilmiş küretaj sayıları, plasenta previa grubunda 0, PAS grubunda 1 ve kontrol grubunda 0 olarak gözlemlendi.

Hastaların geçirilmiş küretaj sayılarının ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastaların geçirilmiş küretaj sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Ancak grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında ve PAS grubu ile kontrol grubu arasında geçirilmiş küretaj sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların geçirilmiş sezaryen sayıları 0-4 aralığındadır. Geçirilmiş sezaryen sayıları ortalaması 1 olarak saptandı. Hastaların geçirilmiş sezaryen sayıları ortalaması, plasenta previa grubunda 1, PAS grubunda 2 ve kontrol grubunda 1 olarak gözlemlendi.

Hastaların geçirilmiş sezaryen sayılarının ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastaların geçirilmiş sezaryen sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında ve PAS grubu ile kontrol grubu arasında geçirilmiş sezaryen sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların sezaryene alındıkları gebelik haftaları 27-39 aralığındadır. Sezaryene alındıkları gebelik haftaları ortalaması 36 olarak saptandı. Hastaların sezaryene alındıkları gebelik haftaları sayıları, plasenta previa grubunda 36, PAS grubunda 35 ve kontrol grubunda 36 olarak gözlendi.

Hastaların sezaryene alındıkları gebelik haftalarını ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Hastaların sezaryene alındıkları gebelik haftalarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında, plasenta previa grubu ile kontrol grubu arasında ve PAS grubu ile kontrol grubu arasında, sezaryene alındıkları gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.05$).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastaların maternal sigara kullanım öyküsü değerlendirildiğinde %10’u sigara kullanırken, %90’ının sigara alışkanlığı bulunmamaktadır. Plasenta previa grubunun %8,6’sında, PAS grubunun %14,3’nde ve kontrol grubunun %9,8’inde maternal sigara kullanımı gözlenmiştir.

Hastaların maternal sigara kullanımı açısından gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam hastaların tıbbi özgeçmişleri değerlendirildiğinde %68’inde herhangi bir hastalık bulunmamıştır. Plasenta previa grubunun %65,7’sinde, PAS grubunun %35,7’sinde ve kontrol grubunun %78,4’nde kronik hastalık gözlenmemiştir. Hastaların tıbbi özgeçmişleri açısından gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlendi ($p<0.05$). Grupların

ikili karşılaştırmasında PAS grubu ile kontrol grubu arasında tıbbi özgeçmişleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 1).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastaların cerrahi özgeçmişleri değerlendirildiğinde %69'unda geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü var olup, %31'i herhangi bir cerrahi operasyon geçirmemiştir. Plasenta previa grubunun %31,4'ü ile kontrol grubunun %39,2'si cerrahi operasyon geçirmemiş iken, PAS grubunun tamamının geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü olduğu gözlemlenmiştir. Hastaların cerrahi özgeçmişleri açısından gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 1).



Tablo 1: Gruplardaki olguların demografik özellikleri ve bu özelliklerin karşılaştırmalı analizi

	G1 Previa Grubu n=35	G2 PAS Grubu n=14	G3 Kontrol Grubu n=51	p			
				G1-2	G1-3	G2-3	G1-2-3
Yaş	32,5±5,4 (23 - 48)	35±4,5 (26 - 40)	30,6±5,1 (20 - 41)	0,082	0,103	0,005	0,012
VKİ (kg/m ²)	30 (22 - 35)	30 (24 - 35)	30 (21 - 35)	0,894	0,785	0,762	0,936
Gravida	3 (1 - 6)	4 (2 - 7)	3 (1 - 7)	0,006	0,349	0,001	0,004
Parite	1 (0 - 4)	2 (1 - 3)	1 (0 - 5)	0,009	0,613	0,001	0,006
Abortus Sayısı	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0,247	0,448	0,090	0,220
Küretaj Sayısı	0 (0 - 3)	1 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0,038	0,775	0,038	0,066
Sezaryen Sayısı	1 (0 - 3)	2 (1 - 3)	1 (0 - 4)	0,000	0,928	0,000	0,000
Doğum Haftası	36 (32 - 39)	35 (27 - 36)	36 (35 - 39)	0,008	0,008	0,000	0,000
Sigara Kullanımı	3 / 35 %8,6	2 / 14 %14,3	5 / 51 %9,8	0,551	0,847	0,632	0,832
Tıbbi Özgeçmiş	yok -23 (%65,7) astım -1 (%2,9) hipotiroidi -5 (%14,3) ldh -5 (%14,3) otoimmün -1 (%2,9)	yok -5 (%35,7) hipotiroidi -4 (%28,6) ldh -2 (%14,3) otoimmün -1 (%7,1) vertigo -1 (%7,1) koah -1 (%7,1)	yok -40 (%78,4) astım -1 (%2) hipotiroidi -5 (%9,8) panik atak -2 (%3,9) ldh -3 (%5,9)	0,201	0,381	0,010	0,033
Cerrahi Özgeçmiş	yok -11 (%31,4) sezaryen -16 (%45,7) ortopedik operasyon -1 (%2,9) batın operasyonu - 3 (%8,6) sezaryen+ortopedik operasyon -2 (%5,7) sezaryen+batın operasyon -1 (%2,9)	sezaryen -11 (%78,6) sezaryen + tiroidektomi + batın operasyonu - 1 (%7,1) sezaryen+ortopedik operasyon -1 (%7,1) sezaryen+batın operasyon -1 (%7,1)	yok -20 (%39,2) sezaryen -22 (%43,1) ortopedik operasyon -1 (%2) batın operasyonu - 3 (%5,9) sezaryen + tiroidektomi -1 (%2) sezaryen+ortopedik operasyon -2 (%3,9) sezaryen+batın operasyon -2 (%3,9)	0,124	0,883	0,056	0,233

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların preoperatif EPO değerleri 1,9-144 aralığındadır. Tüm hastaların preoperatif EPO değerleri ortalaması $27,5 \pm 24,8$ olarak saptandı. Hastaların preoperatif EPO değerleri, plasenta previa grubunda $32,6 \pm 27,2$, PAS grubunda $31,6 \pm 35,4$, kontrol grubunda $22,8 \pm 18,4$ olarak gözlemlendi.

Hastaların preoperatif EPO değerleri ortalama (ort), standart sapma (ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Hastaların preoperatif EPO değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile kontrol grubu arasında preoperatif eritropoietin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların peroperatif kullanılan spanç sayıları 5-80 aralığındadır. Tüm hastaların peroperatif kullanılan spanç sayıları ortalaması 21 olarak saptandı. Hastaların peroperatif kullanılan spanç sayıları, plasenta previa grubunda 24, PAS grubunda 39, kontrol grubunda 14 olarak gözlemlendi.

Hastaların peroperatif kullanılan spanç sayıları ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Hastaların peroperatif kullanılan spanç sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında, plasenta previa grubu ile kontrol grubu arasında, PAS grubu ile kontrol grubu arasında ve peroperatif kullanılan spanç sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların peroperatif kullanılan kompres sayıları 0-8 aralığındadır. Peroperatif kullanılan kompres sayıları ortalaması 2 olarak saptandı. Hastaların peroperatif kullanılan kompres sayıları, plasenta previa grubunda 2, PAS grubunda 4, kontrol grubunda 1 olarak gözlemlendi.

Hastaların peroperatif kullanılan kompres sayıları ortalama (ort), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Hastaların peroperatif kullanılan kompres sayılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile PAS grubu arasında, plasenta previa

grubu ile kontrol grubu arasında, PAS grubu ile kontrol grubu arasında ve peroperatif kullanılan spanç sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların peroperatif aspiratörde var olan sıvı miktarı 0-2500 ml aralığındadır. Peroperatif aspiratörde var olan sıvı miktarı ortalaması 379 ml olarak saptandı. Hastaların peroperatif aspiratörde var olan sıvı miktarı, plasenta previa grubunda $435,3 \pm 525,1$, PAS grubunda $953,8 \pm 688,4$ ve kontrol grubunda $180,5 \pm 242,3$ olarak gözlemlendi.

Hastaların peroperatif aspiratörde var olan sıvı miktarı ortalama (ort), standart sapma (ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 2’de gösterilmektedir.

Hastaların peroperatif aspiratörde var olan sıvı miktarlarının grupların üçlü ve ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların preoperatif Eritrosit Süspansiyonu (ES) replasmanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p> 0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların peroperatif ES replasmanı 0-5 aralığındadır. Grupların üçlü ve ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların peroperatif Taze Donmuş Plazma (TDP) replasmanı 0-5 aralığındadır. Grupların üçlü ve ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların postoperatif ES replasmanı 0-6 aralığındadır. Hastaların postoperatif ES replasmanının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$). Grupların ikili karşılaştırmasında plasenta previa grubu ile kontrol grubu arasında ve PAS grubu ile kontrol grubu arasında postoperatif ES replasmanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların postoperatif Taze Donmuş Plazma (TDP) replasmanı 0-3 aralığındadır. Grupların üçlü ve ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplardaki olguların EPO değerleri ve kanama miktarını gösteren parametrelerin karşılaştırmalı analizi

	G1 Previa Grubu n=35	G2 PAS Grubu n=14	G3 Kontrol Grubu n=51	p			
				G1-2	G1-3	G2-3	G1-2-3
EPO (U/l)	32,6± 27,2 (5,9 - 132)	31,6± 35,4 (6,6 - 144)	22,8± 18,4 (1,9 - 93,1)	0,479	0,005	0,534	0,027
Spanç Sayısı	24 (5 - 80)	39 (2 - 70)	14 (5 - 30)	0,004	0,001	0,000	0,000
Kompres Sayısı	2 (0 - 8)	4 (0 - 8)	1 (0 - 2)	0,026	0,000	0,000	0,000
Aspiratördeki Kan Miktarı	435,3± 525,1 (0 - 2500)	953,8± 688,4 (0 - 2000)	180,5± 242,3 (0 - 1200)	0,016	0,010	0,000	0,000
Preoperatif ES Transfüzyonu	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0,143	0,775	0,051	0,106
Preoperatif TDP Transfüzyonu	-	-	-	1	1	1	1
Peroperatif ES Transfüzyonu	1 (0 - 4)	2 (0 - 5)	-	0,018	0,000	0,000	0,000
Peroperatif TDP Transfüzyonu	0 (0 - 3)	1 (0 - 5)	-	0,008	0,014	0,000	0,000
Postoperatif ES Transfüzyonu	1 (0 - 5)	1 (0 - 6)	0 (0 - 2)	0,190	0,001	0,000	0,000
Postoperatif TDP Transfüzyonu	0 (0 - 3)	1 (0 - 3)	0 (0 - 2)	0,001	0,005	0,000	0,000

Çalışmaya katılan olgularda preoperatif EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametreler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Tüm olgularda EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu

G1+G2+G3 n=100	Spanç sayısı	Kompres sayısı	Aspiratördeki kan miktarı	Preoperatif ES	Preoperatif TDP	Peroperatif ES	Peroperatif TDP	Postoperatif ES	Postoperatif TDP
EPO (U/l)									
Korelasyon katsayısı	0,059	0,117	0,029	0,088	-	0,035	0,037	0,065	0,045
p	0,580	0,270	0,785	0,382	-	0,733	0,717	0,519	0,658

Çalışmaya katılan plasenta previa grubundaki olguların preoperatif EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametreler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Plasenta Previa olgularında EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu

G1 n=35	Spanç sayısı	Kompres sayısı	Aspiratördeki kan miktarı	Preoperatif ES	Preoperatif TDP	Peroperatif ES	Peroperatif TDP	Postoperatif ES	Postoperatif TDP
EPO (U/l)									
Korelasyon katsayısı	-0,114	-0,118	-0,070	-0,170	-	-0,170	-0,153	0,024	-0,128
p	0,550	0,536	0,700	0,329	-	0,328	0,380	0,890	0,464

Çalışmaya katılan PAS grubundaki olguların preoperatif EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametreler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: PAS grubu olgularında EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu

G2 n=14	Spanç sayısı	Kompres sayısı	Aspiratördeki kan miktarı	Preoperatif ES	Preoperatif TDP	Peroperatif ES	Peroperatif TDP	Postoperatif ES	Postoperatif TDP
EPO (U/l)									
Korelasyon katsayısı	0,007	0,118	-0,063	0,407	-	0,073	0,088	-0,157	0,142
p	0,981	0,701	0,839	0,148	-	0,804	0,775	0,592	0,629

Çalışmaya katılan kontrol grubundaki olguların Preoperatif EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametreler arasında (postoperatif ES seviyeleri haricinde) istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol grubundaki olgularda EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametrelerin korelasyonu

G3 n=51	Spanç sayısı	Kompres sayısı	Aspiratördeki kan miktarı	Preoperatif ES	Preoperatif TDP	Peroperatif ES	Peroperatif TDP	Postoperatif ES	Postoperatif TDP
EPO (U/l)									
Korelasyon katsayısı	0,074	0,219	-0,032	-0,043	-	-	-	0,317	-0,043
p	0,622	0,140	0,829	0,766	-	-	-	0,023	0,766

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda plasenta previa ve PAS olgularında plasental yerleşme ya da invazyon anomalisi olmayan olgulara kıyasla, bazal EPO değeri ile peroperatif kanama parametrelerinin korelasyon gösterip göstermediği ve bu olgulardaki kanama parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırmalı analizini amaçladık.

Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması plasenta previa grubunda 32,5, PAS grubunda 35 ve kontrol grubunda 30,6 olarak bulundu. PAS grubundaki yaş ortalaması kontrol grubundaki olguların yaş ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Literatüre bakıldığında da 2005 yılında yapılan Usta ve arkadaşlarının çalışmasında (75)(162), 1997 yılında yayınlanan Miller ve arkadaşlarının çalışmasında (134) ve 2000 yılında yayınlanan Lachman ve arkadaşlarının çalışmasında (135) PAS tanılı hastaların ortalama yaşı kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek idi. Çalışmamızın yaş ortalaması ile ilgili sonuçları literatür ile uyumlu bulundu

Çalışmamızdaki olguların tüm gruplarda VKİ ortalaması 30 idi ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). 2014 yılında yayınlanan geniş prospektif kohort çalışmada 73.247 gebelik incelenmiş ve plasenta previa ve PAS tanısı ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı gösterilmiştir ki bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumlu bulunmuştur (1).

Çalışmamızdaki olguların gravida sayıları ortalama plasenta previa grubunda 3, PAS grubunda 4 iken kontrol grubunda 3 olarak bulundu. Parite sayıları da sırasıyla PAS grubunda 2 iken plasenta previa ve kontrol grubunda 1 olarak saptandı ve gruplar arasındaki bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p<0.05$). Literatürde de parite ve gravida sayılarının PAS ve plasenta previa tanılarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmamızın gravida ve parite ile ilgili sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda PAS grubundaki olgularda, plasenta previa ve kontrol gruplarına kıyasla geçirilmiş küretaj sayısı daha fazla idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Literatürde de PAS olgularında geçirilmiş küretaj sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (136).

Çalışmamızdaki olgularda gruplar arası geçirilmiş sezaryen sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. PAS grubunda ortalama 2 geçmiş sezaryen sayısı var iken plasenta previa grubunda ve kontrol grubunda bu sayılar 1 idi. 2022 yılında Jenabi ve arkadaşlarının çalışmasında da geçirilmiş sezaryen sayısının PAS için ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (93).

Plasenta previa tanılı hastaların doğum haftası 36. gebelik haftası iken, PAS ön tanılı hastaların 35. gebelik haftası idi. Kontrol grubunun da doğum haftaları eşleştirilmeye çalışıldı ve ortalama 36. gebelik haftalarında doğum yapan gebeler alındı ancak istatistiki olarak gruplardaki sayıların heterojenitesi nedeniyle doğum haftaları arasında anlamlı fark saptandı. Ki literatürde de zaten bu ön tanılı ve tanılı gebelerin doğum zamanları çalışmamızdaki ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çünkü PAS ön tanılı gebeler için önerilen doğum zamanı daha önce genel bilgilerde de açıklandığı üzere ortalama 35. ve 36. gebelik haftalarıdır (65). Plasenta previa tanılı gebeler için de 37. gebelik haftası önerilen cerrahi zamanıdır (136).

Çalışmamızda gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. PAS grubundaki olgularda %14,3 oranında sigara kullanımı var iken kontrol grubunda bu oran %9,8 olarak saptanmıştır ancak bu fark istatistiki anlamlılık göstermemektedir ($p>0.05$). Ancak literatürde sigara kullanımının plasenta previa ve PAS riskini yüksek oranda arttırdığı gösterilmiştir (34, 137). Bu bizim çalışmamızdan farklıdır. Bizim çalışmamızda literatürde yüksek oranda birliktelik gösteren bu antitenin farklı gözükmemesini hasta sayısının gruplarda nispeten az olmasına bağlamaktayız.

Çalışmamızda EPO seviyeleri plasenta previa grubu, PAS grubu ve kontrol grubunda sırasıyla; $32,6 \pm 27,2$, $31,6 \pm 35,4$ ve $22,8 \pm 18,4$ idi. Literatüre baktığımızda gebe olmayan sağlıklı kadınlarda EPO seviyesi 4 - 27 U/l arasında iken, birinci trimesterde olan gebe kadınlarda EPO seviyesi 12 - 25 U/l , ikinci trimesterde olan kadınlarda 8 - 67 U/l ve üçüncü trimesterde olan gebe kadınlarda ise 14 - 222 aralığında olduğu gösterilmiştir (138). Çalışmamızdaki üç gruptaki olgularda da EPO seviyeleri literatürde gösterilen değerlerle uyum göstermektedir.

Çalışmamızda, en yüksek preoperatif EPO seviyesi plasenta previa grubundaki olgularda saptanmışken ve bu ortalama değer kontrol grubundaki olguların EPO seviyesi ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p<0.05$).

Literatüre baktığımızda EPO ve gebelik ile ilgili yapılan çalışmalarda, EPO'nun hipoksiye sekonder olarak yükseldiği gözlenmiştir. Bu çalışmalar daha çok fetal intrauterin büyüme kısıtlılığı ve preeklampsisi ile ilgili olup, ortaya çıkan fetal hipoksi sebebiyle kompensatuvar olarak EPO seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (139). Ayrıca EPO'nun plasentadan sentezlendiği de bilinmektedir. Ayrıca vaskülarizasyon artışı durumlarında da sentezlenme miktarı artacaktır (140-143). Ki birinci trimesterde plasentanın yerleşme anomalisini öngörebilir mi hipotezi ile yola çıkılan bir çalışmada PAS öngörüsü olarak 1. trimester EPO seviyesinin kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu da plasental vaskülarizasyon artışına bağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda da en yüksek EPO seviyeleri plasenta previa grubunda bulunmuştur. Bunu yukarıda ifade ettiğimiz ikinci patofizyolojik hipoteze bağlayabiliriz. Çünkü plasenta previa olgularında yerleşme yerinden dolayı vaskülarizasyon artışı olmakta bu da bu olgulardaki bazal EPO seviyelerinin yüksek olmasına neden olmaktadır şeklinde bir yorum yapılabilir.

Çalışmamızda plasenta previa grubu, PAS grubu ve kontrol grubunda intraoperatif kullanılan spanç sayısı ortalaması sırasıyla 24, 39 ve 14 iken; kullanılan kompres sayısı sırasıyla 2, 4 ve 1 idi. İntraoperatif aspiratörde biriken kan miktarı plasenta previa grubu, PAS grubu ve kontrol grubunda sırasıyla 435,3 ml, 953,8 ml ve 180,5 ml idi. Çalışmamızda spanç sayısı, kompres sayısı ve aspiratördeki kan miktarı plasenta previa grubu ve PAS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha yüksek idi. Bu da literatürde de olduğu gibi cerrahisi nispeten daha zor olan ve intraoperatif kanama miktarı daha fazla olan plasenta previa ve PAS cerrahilerinde beklenen bir sonuçtur (144-148). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde plasenta previa ve PAS cerrahileri daha kanamalı geçmiş olup sonuçlara yansımıştır.

Cerrahilerin daha kanamalı olması sebebiyle hemodinamik stabilitenin sağlanması amacı ile bazı vakalarda kan transfüzyonu ihtiyacı olabilmektedir. Çalışmamızda intraoperatif ES ve TDP transfüzyonu ihtiyacı, plasenta previa ve PAS gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı oranda yüksektir. Ayrıca çalışmamızda, cerrahisinin multidisipliner bir ekip ile yapılması gereken PAS cerrahisinde, plasenta previa cerrahisinden daha fazla transfüzyon ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Literatürde de bu cerrahilerde masif transfüzyona kadar ihtiyaç olduğu gösterilmiş vakalar yayınlanmıştır (146, 148). Tersiyer bir merkez olan kliniğimizde

bu cerrahiler deneyimli bir ekip tarafından yapılmaktadır ve her zaman morbiditenin en aza indirilmesi için çalışılmaktadır. Çalışmamızdaki plasenta previa olgularında ortalama 1 U ES ihtiyacı olmuş iken, PAS grubunda ortalama 2 U ES, 1 U TDP transfüzyonu ihtiyacı olmuştur.

Çalışmamızda EPO seviyeleri ile intraoperatif kanama miktarını belirlemek amacı ile bakılan parametrelerin korelasyonu olup olmadığı araştırılmıştır. Kontrol grubundaki olguların preoperatif EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametreler olan spanç sayısı, kompres sayısı, aspiratördeki kan miktarı ve peroperatif kan transfüzyonu arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Keza plasenta previa grubunda ve PAS grubunda da olguların preoperatif EPO seviyeleri ile kanama düzeyini gösteren parametreler olan spanç sayısı, kompres sayısı, aspiratördeki kan miktarı ve peroperatif kan transfüzyonu arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

6. SONUÇ

Çalışmanın hipotezi kurulurken preoperatif EPO seviyeleri yüksek olan olguların intraoperatif kanama miktarını gösteren parametrelerinin de yüksek olacağını öngörmüştük. Çünkü EPO yüksek vakalarda plasentada vaskülarizasyon artışı olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu hipervaskülarizasyonun intraoperatif de kendisini göstereceğini öngörmüştük ve beklediğimiz sonuçlar bu şekildeydi. Ancak çalışmamızda belirtilen parametreler ile EPO seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bunu çalışmamızdaki olgu sayılarının nispeten az olmasına bağlıyoruz. Bu çalışmanın gelecekte yapılacak olan nice çalışmaya ilham olacağı düşüncesindeyiz. Bu sayede yapılacak randomize kontrollü çalışmalar ve geniş serili birden fazla merkezde yapılacak çalışmalarla EPO ve kanama parametreleri arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabileceği düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Faiz A, Ananth C. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2003;13(3):175-90.
2. McSHANE PM, HEYL PS, EPSTEIN MF. Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta previa. *Obstetrics & Gynecology*. 1985;65(2):176-82.
3. King LJ, Mackeen AD, Nordberg C, Paglia MJ. Maternal risk factors associated with persistent placenta previa. *Placenta*. 2020;99:189-92.
4. Pradhan S, Tuladhar A, Shrestha A, Amatya N, Pradhan P. Sonographic assessment of placental migration in second trimester low lying placenta. *Nepal Medical College Journal: NMCJ*. 2012;14(4):331-3.
5. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):927-41.
6. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR, Participants FIWI. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of child health and human development, Society for Maternal-Fetal medicine, American Institute of ultrasound in medicine, American College of obstetricians and Gynecologists, American College of radiology, Society for pediatric radiology, and society of radiologists in ultrasound fetal imaging workshop. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(5):387-97.
7. Usta IM, Hobeika EM, Musa AAA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(3):1045-9.
8. Jenabi E, Salehi AM, Masoumi SZ, Maleki A. Maternal Smoking and the Risk of Placenta Accreta Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2022;2022.
9. Jauniaux E, Jurkovic D, Hussein AM, Burton GJ. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022;227(3):384-91.
10. Palacios-Jaraquemada JM. Diagnosis and management of placenta accreta. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2008;22(6):1133-48.
11. Erbayraktar S, Yilmaz O, Gokmen N, Brines M. Erythropoietin is a multifunctional tissue-protective cytokine. *Current hematology reports*. 2003;2:465-70.
12. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(8):4802-6.
13. Berkingali N, Warnecke A, Gomes P, Paasche G, Tack J, Lenarz T, et al. Neurite outgrowth on cultured spiral ganglion neurons induced by erythropoietin. *Hearing research*. 2008;243(1-2):121-6.
14. Brines M, Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. *Journal of internal medicine*. 2008;264(5):405-32.

15. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al. Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book: Elsevier Health Sciences; 2016.
16. Ünsal M, Zorlu U, Aktemur G, Tonyalı NV, Diktaş EG, Bastemur AG, et al. Sezaryen Oranlarının Robson On Grup Sınıflandırılması İle Değerlendirilmesi: Sezaryen Oranları Azaltılabilir Mi? Hitit Medical Journal. 2023;5(3):185-9.
17. Betran AP, Ye J, Moller A-B, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. BMJ global health. 2021;6(6):e005671.
18. Organization WH. Appropriate technology for birth. Lancet (London, England). 1985;2:436-7.
19. Sağlığı TSBAÇ, Müdürlüğü APG. Doğum ve sezaryen eylemi yönetim rehberi. Ankara: Damla Matbaacılık. 2010.
20. Martens MG, Kolrud B, Faro S, Maccato M, Hammill H. Development of wound infection or separation after cesarean delivery. Prospective evaluation of 2,431 cases. The Journal of reproductive medicine. 1995;40(3):171-5.
21. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(5):519. e1-. e7.
22. Ueland K. Maternal cardiovascular dynamics: VII. Intrapartum blood volume changes. American journal of obstetrics and gynecology. 1976;126(6):671-7.
23. Hammad IA, Chauhan SP, Magann EF, Abuhamad AZ. Peripartum complications with cesarean delivery: a review of Maternal-Fetal Medicine Units Network publications. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2014;27(5):463-74.
24. Dotters-Katz SK, Smid MC, Grace MR, Thompson JL, Heine RP, Manuck T. Risk factors for postpartum septic pelvic thrombophlebitis: a multicenter cohort. American Journal of Perinatology. 2017;34(11):1148-51.
25. Xu H, Ding Y, Ma Y, Xin X, Zhang D. Cesarean section and risk of postpartum depression: A meta-analysis. Journal of psychosomatic research. 2017;97:118-26.
26. Bouw G, Stolte L, Baak J, Oort J. Quantitative morphology of the placenta: III. The growth of the placenta and its relationship to birth weight. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1978;8(2):73-6.
27. Enders AC, editor Trophoblast-uterine interactions in the first days of implantation: models for the study of implantation events in the human. Seminars in reproductive medicine; 2000: Copyright© 2000 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
28. Gökçimen A, Temel S. İmplantasyon ve moleküler etkileşimler. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;11(4).
29. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth J, Rouse D, Spong C. Fetal imaging. Williams Obstetrics New York: The McGraw-Hill Companies Inc. 2010:349-71.
30. Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erben T, Kotowski A. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. Cells Tissues Organs. 1989;136(3):190-203.
31. YETTER III JF. Examination of the placenta. American family physician. 1998;57(5):1045-54.

32. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of human placenta 3rd edition. Springer Verlag New York; 1995.
33. Kaufmann P, Kingdom J. Development of the placenta and its circulation. Fetal medicine: basic science and clinical practice London, United Kingdom. 1999:93-110.
34. R. M. Plasenta. Madazlı R, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
35. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2004;11(6):342-52.
36. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *The American journal of pathology*. 2003;162(1):115-25.
37. Gorodeski IG, Bahari CM. The effect of placenta previa localization upon maternal and fetal-neonatal outcome. 1987.
38. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(5):1299-304.
39. Hong D-H, Kim E, Kyeong K-S, Hong SH, Jeong E-H. Safety of cesarean delivery through placental incision in patients with anterior placenta previa. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2016;59(2):103.
40. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis. *Tropical medicine & international health*. 2013;18(6):712-24.
41. Cho JY, Lee YH, Moon MH, Lee JH. Difference in migration of placenta according to the location and type of placenta previa. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2008;36(2):79-84.
42. Roberts CL, Algert CS, Warrendorf J, Olive EC, Morris JM, Ford JB. Trends and recurrence of placenta praevia: a population-based study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;52(5):483-6.
43. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):771-8.
44. Weis MA, Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG. Natural history of placenta previa in twins. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;120(4):753-8.
45. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Human Reproduction*. 2010;25(1):265-74.
46. Tuzovic L, Djelmis J, Ilijic M. Obstetric risk factors associated with placenta previa development: case-control study. *Croat Med J*. 2003;44(6):728-33.
47. Matsuzaki S, Nagase Y, Ueda Y, Lee M, Matsuzaki S, Maeda M, et al. The association of endometriosis with placenta previa and postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2021;3(5):100417.
48. Long S-Y, Yang Q, Chi R, Luo L, Xiong X, Chen Z-Q. Maternal and neonatal outcomes resulting from antepartum hemorrhage in women with placenta previa and its associated risk factors: A single-center retrospective study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021:31-8.

49. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(5):1071-8.
50. Oppenheimer LW, Farine D, Ritchie JK, Lewinsky RM, Telford J, Fairbanks LA. What is a low-lying placenta? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(4):1036-8.
51. Gary CF, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams obstetrics*. New York: Mc Grow–Hill. 2005:823-9.
52. Silver RM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa, and placenta accreta. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;126(3):654-68.
53. Petpichetchian C, Pranpanus S, Suntharasaj T, Kor-anantakul O, Hanprasertpong T. Comparison of transabdominal and transvaginal sonography in the diagnosis of placenta previa. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2018;46(6):386-90.
54. Dawson WB, Dumas MD, Romano WM, Gagnon R, Gratton RJ, Mowbray RD. Translabial ultrasonography and placenta previa: does measurement of the os-placenta distance predict outcome? *Journal of ultrasound in medicine*. 1996;15(6):441-6.
55. Chou M, Ho E, Lee Y. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2000;15(1):28-35.
56. Einerson BD, Rodriguez CE, Kennedy AM, Woodward PJ, Donnelly MA, Silver RM. Magnetic resonance imaging is often misleading when used as an adjunct to ultrasound in the management of placenta accreta spectrum disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(6):618. e1-. e7.
57. Dekan S, Linduska N, Kasprian G, Prayer D. MRI of the placenta—a short review. *WMW Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2012;162(9):225-8.
58. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(6):1226-32.
59. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hershkowitz R, Katz M, Mazor M. Placenta previa: obstetric risk factors and pregnancy outcome. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 2001;10(6):414-9.
60. Weiner E, Miremberg H, Grinstein E, Mizrachi Y, Schreiber L, Bar J, et al. The effect of placenta previa on fetal growth and pregnancy outcome, in correlation with placental pathology. *Journal of perinatology*. 2016;36(12):1073-8.
61. Kancherla V, Räisänen S, Gissler M, Kramer MR, Heinonen S. Placenta previa and risk of major congenital malformations among singleton births in Finland. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2015;103(6):527-35.
62. No G. *Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management*. London: RCOG. 2011:1-26.
63. Maher MA, Abdelaziz A. Comparison between two management protocols for postpartum hemorrhage during cesarean section in placenta previa: Balloon protocol versus non-balloon protocol. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017;43(3):447-55.
64. Alouini S, Megier P, Fauconnier A, Huchon C, Fievet A, Ramos A, et al. Diagnosis and management of placenta previa and low placental implantation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;33(19):3221-6.

65. Gyamfi-Bannerman C, Medicine SfM-F. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series# 44: Management of bleeding in the late preterm period. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(1):B2-B8.
66. Late-Preterm MI, Deliveries E-T. ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol*. 2021;138(1):e35-9.
67. Wing DA, Paul RH, Millar LK. Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(4):806-11.
68. Eason E, Crane J, Armson A, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, et al. Prevention of Rh alloimmunization. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. 2003;25(9):765-73.
69. Irving F, Hertig A. A study of placenta accreta. 1937.
70. Tantbirojn P, Crum C, Parast M. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta*. 2008;29(7):639-45.
71. Cahill AG, Beigi R, Heine RP, Silver RM, Wax JR, Obstetricians ACo, et al. Placenta accreta spectrum. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(6):B2-B16.
72. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(1):75-87.
73. Kilcoyne A, Shenoy-Bhangle AS, Roberts DJ, Sisodia RC, Gervais DA, Lee SI. MRI of placenta accreta, placenta increta, and placenta percreta: pearls and pitfalls. *American Journal of Roentgenology*. 2017;208(1):214-21.
74. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S, Diagnosis FPA, et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;146(1):20-4.
75. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa–placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(1):210-4.
76. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(5):1458-61.
77. Jauniaux E, Bunce C, Grønbeck L, Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;221(3):208-18.
78. Comstock C. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(1):89-96.
79. Zaki ZS, Bahar A, Ali M, Albar HM, Gerais M. Risk factors and morbidity in patients with placenta previa accreta compared to placenta previa non-accreta. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1998;77(4):391-4.
80. Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PloS one*. 2012;7(12):e52893.
81. Sentilhes L, Kayem G, Ambroselli C, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accreta. *Human reproduction*. 2010;25(11):2803-10.

82. Kaser DJ, Melamed A, Bormann CL, Myers DE, Missmer SA, Walsh BW, et al. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertility and sterility*. 2015;103(5):1176-84. e2.
83. Kohn J, Shamshirsaz A, Popek E, Guan X, Belfort M, Fox K. Pregnancy after endometrial ablation: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(1):43-53.
84. Kupferminc MJ, Tamura RK, Wigton TR, Glassenberg R, Socol ML. Placenta accreta is associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstetrics & Gynecology*. 1993;82(2):266-9.
85. Rac MW, Dashe JS, Wells CE, Moschos E, McIntire DD, Twickler DM. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(3):343. e1-. e7.
86. Baughman WC, Corteville JE, Shah RR. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. *Radiographics*. 2008;28(7):1905-16.
87. Horowitz JM, Berggruen S, McCarthy RJ, Chen MJ, Hammond C, Trinh A, et al. When timing is everything: are placental MRI examinations performed before 24 weeks' gestational age reliable? *American Journal of Roentgenology*. 2015;205(3):685-92.
88. Mazouni C, Gorincour G, Juhan V, Bretelle F. Placenta accreta: a review of current advances in prenatal diagnosis. *Placenta*. 2007;28(7):599-603.
89. Jha P, Pöder L, Bourgioti C, Bharwani N, Lewis S, Kamath A, et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. *European radiology*. 2020;30:2604-15.
90. Haunschild C, Yeaton-Massey A, Lyell DJ. Antenatal management of placenta accreta. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2018;61(4):766-73.
91. Belfort MA, Committee P, Medicine SfM-F. Placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(5):430-9.
92. Collins SL, Alemdar B, van Beekhuizen HJ, Bertholdt C, Braun T, Calda P, et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220(6):511-26.
93. Obstetricians ACo, Gynecologists, Medicine SfM-F. Obstetric care consensus no. 7: placenta accreta spectrum. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132(6):e259-e75.
94. Hobson SR, Kingdom JC, Murji A, Windrim RC, Carvalho JC, Singh SS, et al. No. 383-screening, diagnosis, and management of placenta accreta spectrum disorders. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019;41(7):1035-49.
95. Jaraquemada JMP, Pesaresi M, Nassif JC, Hermosid S. Anterior placenta percreta: surgical approach, hemostasis and uterine repair. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(8):738-44.
96. Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D, Secord AA, Lee P, Turan OM, et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(6):755-60.
97. Legendre G, Zoulovits FJ, Kinn J, Senthiles L, Fernandez H. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2014;21(5):910-3.

98. Sentilhes L, Kayem G, Chandrachan E, Palacios-Jaraquemada J, Jauniaux E. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: conservative management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;140(3):291-8.
99. Allen L, Jauniaux E, Hobson S, Papillon-Smith J, Belfort MA. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: nonconservative surgical management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2018;140(3):281-90.
100. Carnot P. Sur l'activité hémopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. *CR Acad Sci*. 1906;143:384-6.
101. Bonsdorff E, Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1948;16(2-3):150-70.
102. Müller PT. Über die wirkung des blutserums anämischer tiere. *Arch Hyg(Berl)*. 1912;75:290.
103. Gunther B, Hodgson G, Tohe J, Quappe O. The inactivation by oxygen of the erithropoietic effect of plasma of rabbits rendered anemic by bleeding. *Acta physiologica latino americana*. 1951;1(4):271-6.
104. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*. 1957;179(4560):633-4.
105. Zanjani ED, Poster J, Burlington H, Mann LI, Wasserman LR. Liver as the primary site of erythropoietin formation in the fetus. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1977;89(3):640-4.
106. Bachmann S, Le Hir M, Eckardt aK-U. Co-localization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 1993;41(3):335-41.
107. Tan CC, Eckardt K, Firth J, Ratcliffe P. Feedback modulation of renal and hepatic erythropoietin mRNA in response to graded anemia and hypoxia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1992;263(3):F474-F81.
108. Fandrey J, Bunn HF. In vivo and in vitro regulation of erythropoietin mRNA: measurement by competitive polymerase chain reaction. 1993.
109. Dame C, Fahnenstich H, Freitag P, Hofmann D, Abdul-Nour T, Bartmann P, et al. Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1998;92(9):3218-25.
110. White W, Gurney C, Goldwasser E, Jacobson L. Studies on erythropoietin. Recent progress in hormone research. 1960;16:219-62.
111. Cotes PM, Bangham D. The international reference preparation of erythropoietin. *Bulletin of the World Health Organization*. 1966;35(5):751.
112. Annable L, Cotes PM, Mussett MV. The second international reference preparation of erythropoietin, human, urinary, for bioassay. *Bulletin of the World Health Organization*. 1972;47(1):99.
113. Miyake T, Kung CK, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *Journal of Biological Chemistry*. 1977;252(15):5558-64.
114. Lin F-K, Suggs S, Lin C-H, Browne JK, Smalling R, Egrie JC, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1985;82(22):7580-4.
115. Winearls C, Pippard M, Downing M, Oliver D, Reid C, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *The lancet*. 1986;328(8517):1175-8.

116. Kalantar-Zadeh K. History of erythropoiesis-stimulating agents, the development of biosimilars, and the future of anemia treatment in nephrology. *American journal of nephrology*. 2017;45(3):235-47.
117. Garcia J, Sherwood J, Goldwasser E. Radioimmunoassay of erythropoietin. *Blood cells*. 1979;5(3):405-19.
118. Jelkmann W. Biochemistry and assays of Epo. *Erythropoietin: Molecular Biology and Clinical use*. 2003:35-63.
119. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Molecular and cellular biology*. 1992.
120. Sasaki R, Masuda S, Nagao M. Erythropoietin: multiple physiological functions and regulation of biosynthesis. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2000;64(9):1775-93.
121. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *European journal of haematology*. 2007;78(3):183-205.
122. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Internal medicine*. 2004;43(8):649-59.
123. Bakkaloğlu S, Tümer N, Yalçınkaya F. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANEMİ VE ERİTROPOETİN KULLANIMI. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1998;7(2).
124. Bauer C. Erythropoietin: molecular physiology and clinical applications. (No Title). 1993.
125. Schuster S, Koury S, Bohrer M, Salceda S, Card J. Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anaemic rats. *British journal of haematology*. 1992;81(2):153-9.
126. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*. 2011;589(6):1251-8.
127. Klopsch C, Furlani D, Gäbel R, Li W, Pittermann E, Ugurlucan M, et al. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009;13(4):664-79.
128. Masuda S, Kobayashi T, Chikuma M, Nagao M, Sasaki R. The oviduct produces erythropoietin in an estrogen-and oxygen-dependent manner. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2000;278(6):E1038-E44.
129. Yasuda Y, Fujita Y, Musha T, Tanaka H, Shiokawa S, Nakamatsu K, et al. Expression of erythropoietin in human female reproductive organs. *Italian journal of anatomy and embryology= Archivio italiano di anatomia ed embriologia*. 2001;106(2 Suppl 2):215-22.
130. Fairchild Benyo D, Conrad KP. Expression of the erythropoietin receptor by trophoblast cells in the human placenta. *Biology of reproduction*. 1999;60(4):861-70.
131. Li F, Chong ZZ, Maiese K. Erythropoietin on a tightrope: balancing neuronal and vascular protection between intrinsic and extrinsic pathways. *Neurosignals*. 2004;13(6):265-89.
132. Jelkmann W. Effects of erythropoietin on brain function. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2005;6(1):65-79.
133. Walrafen P, Verdier F, Kadri Z, Chrétien S, Lacombe C, Mayeux P. Both proteasomes and lysosomes degrade the activated erythropoietin receptor. *Blood*. 2005;105(2):600-8.

134. Lachman E, Mali A, Gino G, Burstein M, Stark M. Placenta accreta with placenta previa after previous cesarean sections--a growing danger in modern obstetrics. *Harefuah*. 2000;138(8):628-31, 712.
135. Bowman ZS, Eller AG, Bardsley TR, Greene T, Varner MW, Silver RM. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. *American journal of perinatology*. 2014;31(09):799-804.
136. Jenabi E, Salimi Z, Bashirian S, Khazaei S, Ayubi E. The risk factors associated with placenta previa: An umbrella review. *Placenta*. 2022;117:21-7.
137. Asghar S, Cheema SA, Naz N. To determine the incidence and risk factors associated with placenta previa in a tertiary care hospital of Pakistan. *J Gynaecol Obstet*. 2020;8(3):67-70.
138. Kosiński P, Bomba-Opoń DA, Wielgoś M. First trimester erythropoietin (EPO) serum concentration as a potential marker for abnormal placentation disorders. Reference values for erythropoietin (EPO) concentration at 11–13+ 6 weeks of gestation. *Journal of Perinatal Medicine*. 2016;44(2):187-93.
139. Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *BioMed research international*. 2014;2014.
140. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau J-M, Landry AL, Hertel B, Duckert T, et al. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood*. 2004;103(3):921-6.
141. Kimáková P, Solár P, Solárová Z, Komel R, Debeljak N. Erythropoietin and its angiogenic activity. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(7):1519.
142. Conrad KP, Benyo DF, Westerhausen-Larsen A, Miles TM. Expression of erythropoietin by the human placenta. *The FASEB journal*. 1996;10(7):760-8.
143. Orgul G, Ayhan SG, Saracoglu GC, Yucel A. Is it possible to predict massive bleeding in nulliparous women with placenta previa? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2021;43:9-13.
144. Saitoh M, Ishihara K, Sekiya T, Araki T. Anticipation of uterine bleeding in placenta previa based on vaginal sonographic evaluation. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2002;54(1):37-42.
145. Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, et al. Prediction of hemorrhage in placenta previa. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;51(1):3-6.
146. Wu X, Guo F, Ying T, Shen G-F. Correlation of placenta previa type with cesarean section blood loss and predictors of hysterectomy. *Chinese Medical Journal*. 2021;134(04):501-2.
147. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Mimura T, Sekizawa A, Farina A, et al. Predisposing factors for massive hemorrhage during Cesarean section in patients with placenta previa. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(1):80-4.
148. Munoz JL, Ramsey PS, Greebon LJ, Salazar E, McCann GA, Byrne JJ. Risk factors of massive blood transfusion (MTP) in cesarean hysterectomy for placenta accreta spectrum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024;293:32-5.