



T.C.

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

**PLASENTA PREVİA VE AKREATA OLGULARINDA
İNHİBİN-A DÜZEYİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA SEVRA BASTACI

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. RAZİYE KESKİN KURT

HATAY – 2016

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

PLASENTA PREVİA VE AKREATA OLGULARINDA
İNHİBİN-A DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA SEVRA BASTACI
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. RAZİYE KESKİN KURT

HATAY – 2016

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

Tez Adı: Plasenta Previa ve Akreata Olgularında İnhibin-A Düzeyi

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Fatma Sevra Bastacı

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr Yusuf Önlen
Tıp Fakültesi Dekanı

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

Prof.Dr. Ali Ulvi Hakverdi
Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç.Dr. Raziye Keskin Kurt
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Ali Ulvi Hakverdi
2. Doç. Dr. Raziye Keskin Kurt
3. Doç. Dr. Aysenur Çakır Güngör
4. Doç. Dr. Kenan Dolapçioğlu
5. Yrd. Doç.Dr. Mine İslimiye Taşkın

I. İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Plasenta	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Makroskobi.....	4
2.1.3 Plasental Dolaşım.....	5
2.2. Plasentasyon	7
2.2.1 Villöz Yapılanma.....	8
2.2.2 İntervillöz Dolaşım.....	9
2.3. Desidua.....	10
2.4. Fertilizasyon Aşamaları.....	12
2.4.1. İmplantasyon.....	12
2.4.2. Adezyon.....	12
2.4.3. İnvazyon.....	13
2.5. Plasentanın İşlevleri.....	14
2.6. Plasentadan Salgılanan Hormonlar.....	16
2.7. Antepartum ve Postpartum Kanamalar.....	26
2.8. Plasenta Previa.....	26
2.8.1. Tanım.....	26
2.8.2. Klinik Önemi.....	28
2.8.3. İnsidans ve Risk Faktörleri.....	28
2.8.4. Patofizyoloji.....	29
2.8.5. Klinik Bulgular.....	30
2.8.6. Tanı.....	31
2.8.7. Tedavi.....	33
2.8.8. Doğum Şekli.....	34
2.9. Plasenta İnvazyon Anomalileri.....	35
2.9.1. İnsidans ve Risk Faktörleri.....	36
2.9.2. Tanı.....	37
2.9.3. Anormal İnvaziv Plasentada Yönetim.....	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Klinik Değerlendirme.....	41
3.2. Kan Örneklerinin Saklanması ve Çalışılması.....	41
3.3. İstatistiksel Analiz.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
7. KAYNAKLAR	57
8.ÖZGEÇMİŞ.....	70



II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hastalara ait demografik veriler.....	43
Tablo 2: Çalışmaya alınan populasyonun plasenta invazyon anomalisi dağılımı..	45
Tablo 3:Hastaların preoperatif ve postoperatif kan değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	45
Tablo 4: Previa ve kontrol grupları arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, tx ihtiyacı, operasyon süresi yönünden karşılaştırma.....	46
Tablo 5: Sezeryana ek cerrahi yöntemler.....	49
Tablo 6: İnhibin-A değerleri.....	50

III. GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Multipl of median (MoM) inhibin-A konsantrasyonu.....	24
Grafik 2: Previa ve kontrol grubu yaş grafiği.....	44
Grafik 3: Grupların uterus kesi çeşitlerine göre karşılaştırılması.....	47
Grafik 4: Grupların cilt insizyon çeşitlerine göre karşılaştırılması.....	48
Grafik 5: Uygulanan cerrahi operasyon biçimleri.....	49



IV. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hemokoryal tip plasentada dolaşım	6
Şekil 2: Plasentada görülen villus tipleri.....	9
Şekil 3: Plasentada amnion, desidua basalis ve desidua paryetalisin Şematik izimi.....	11
Şekil 4: Plasenta invazyon anomalileri.....	36



V. RESİM LİSTESİ

- Resim 1: Plasenta previanın sınıflandırılması..... 27
- Resim 2: 33hf iken IUMF yaşanan plasenta previa parsialis TV US görüntüsü.. 32
- Resim 3: 25 yaşında, 32hf gebe, plasenta previa grade IV..... 38



VI. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

AFP	: Alfafetoprotein
AST	: Alt segment transvers kesi
CRP	: C Reaktif Protein
CT	: Citotrofoblast
DIA	: Dimerik İnhibin-A
EGF	: Epidermal Growth Factor
ESM	: Ekstrasellüler Matris
GAM	: Göbek altı median insizyon
GH	: Growth Hormone
GnRH	: Gonadotropine Releasing Hormone
HAL	: Hipogastrik Arter Ligasyonu
HCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HPL	: Human Plasental Laktojen
IGF	: İnsuline Growth Faktör
IVF	: Invitro Fertilizasyon
IVM	: İntervillöz mesafe
MR	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MMP	: Matrix Metalloproteinazlar
PAPP-A	: Gebelikle ilişkili plazma protein-A
Pfan	: Pfannenstiel insizyon
PG	: Prostaglandinler
PP	: Plasenta Perkreata
ST	: Sinsityotrofoblast
T	: Trofoblast

TV US : Transvajinal ultrasonografi
UAL : Uterin arter ligasyonu
UE3 : Unkonjuge östriol
USG : Ultrasonografi



VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi'ye teşekkür ederim.

Asistanlık döneminde ve tez çalışmamda yardımını, bilgisini, tecrübesini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Raziye Keskin Kurt'a saygı ve sevgilerimi sunarım.

Kliniğe başladığım andan itibaren desteğini, güvenini her daim hissettiğim, cerrahi becerilerimin gelişiminde büyük katkıları olan üstadım Doç. Dr. Kenan Dolapçioğlu'na minnetlerimi sunarım.

Üzerimde emeği olan hocalarım Doç. Dr. Arif Güngören, Doç. Dr. Ayşe Güler Okyay, Yrd. Doç. Dr. Oya Soylu Karapınar, Yrd. Doç. Dr. İlay Gözükara, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan Özçil'e ayrı ayrı teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin zorlu ve eğlenceli günlerini birlikte paylaştığım bana yoldaş olan tüm asistan arkadaşlarıma; klinikte, ameliyathanede ve polikliniklerde beraber çalıştığım ekip çalışmasının ne kadar önemli olduğunu hatırlatan hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni zengin kılan, şartlar ne olursa olsun desteği ve sevgilerini esirgemeyen öz varlıklarım annem, babam, kardeşlerim ve hayatımdaki isimsiz kahramanlar can dostlarıma teşekkür ederim.

Dr. F. Sevra Bastacı

VIII. ÖZET

PLASENTA PREVIA VE AKREATA OLGULARINDA İNHİBİN-A DÜZEYİ

Amaç: Sezeryan sayısının artmasıyla beraber görülme sıklığı artan plasenta previa ve akreata anne ölümü nedenlerinden biridir. Postpartum hemoraji sebeplerinden olup mortalite morbiditesi yüksek olan bir toplum sağlığı sorunudur. Plasenta previa, plasenta akreata ve perkreata gibi anormal plasentasyon sonucu oluşan durumlar yoğun postpartum hemorajiye sebebiyet verip kimi zaman postpartum histerektomi endikasyonu taşımaktadır.

Bu çalışmada plasenta previa ve akreata olgularında sinsityotroblastlardan salınan inhibin-a düzeyinin serum biyomarkeri olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza kliniğimize 2016 mart -2016 ağustos tarihleri arasında başvuran, operasyonları merkezimizde gerçekleştirilmiş plasenta previa ve/veya plasenta akreata tanısı konmuş 40(kırk) gebe hasta ve kontrol grubunu oluşturan term gebeliği olan plasenta previa veya invazyon anomalisi olmayan 40(kırk) gebe hasta olmak üzere 80(seksen) gebe hasta dahil edildi. Plasenta previa totalis, plasenta previa parsiyalis, plasenta previa marginalis ve aşağı yerleşimli plasenta tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Plasenta invazyon anomalisi olarak görülen plasenta akreata, inkreata, perkreata olguları plasenta akreata olarak adlandırıldı. Çoğul gebelikler, kronik hastalığı olan gebeler, preeklampsi tanısı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki hastalardan operasyona girmeden hemen önce inhibin-A düzeyine bakılmak üzere iki adet biyokimya tüpüne venöz damardan 3er cc kan örneği alındı. Hastaların demografik verileri, jinekolojik ve obstetrik öyküleri, plasental yapışma anomalileri, laboratuvar parametreleri, yapılan kan transfüzyonları, ek cerrahi müdahaleler, operasyon süresi, doğum haftası, doğum ağırlığı değerlendirildi.

Bulgular: Kontrol grubu olarak herhangi bir kronik hastalık ve plasenta previa tanısı almayan term gebeliği olan 40 hasta (%50) ve plasenta previa tanısı alan

40 gebe hasta (%50) olmak üzere toplam 80 hasta değerlendirildi. 16 (%20,1) hastanın plasenta akreata tanısı aldığı görüldü. 49 hastaya (%61,3) sezeryan, 21 hastaya (%26,3) sezeryan ve tüp ligasyonu, 10 hastaya (%12,5) sezeryan histerektomi uygulandı. Ek cerrahi yöntemlerden 11 hastaya (%13,8) Bilateral HAL, 3 hastaya (%3,8) kompresyon sütürleri, 1 hastaya (%1,3) balon tamponad, 1 hastaya (%1,3) Bilateral HAL+ UAL, 3 hastaya (%3,8) bilateral HAL+ balon tamponad, 3 hastaya (%3,8) kompresyon sütürleri+ balon tamponad, 1 hastaya (%1,3) Bilateral HAL+UAL+Kompresyon sütürü, 1 hastaya (%1,3) bil. HAL+ kompresyon sütürü balon tampon uygulandı. Hastaların tümünden operasyona gitmeden hemen önce maternal serumda bakılan inhibin-A değerlerine bakıldığında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Maternal morbidite ve mortaliteye ile sonuçlanabilen plasenta previa vakalarında sitotroblastlardan salınan inhibin-a değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Plasenta akreata olgularının prenatal tanısı önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Plasenta previa, Plasenta akreata, İnhibin-A

IX. ABSTRACT

THE LEVEL OF INHIBIN-A IN PLACENTA PREVIA AND PLACENTA ACCREATA CASES

Objective: As the cesarian section numbers increased, the placenta previa and accreata become important reasons of maternal deaths. It is a community health problem which has high mortality and morbidity because of postpartum hemorrhage. Abnormal placentation, comprised of placenta accreta, increta, and percreta, is a leading cause of postpartum hemorrhage and may lead postpartum hysterectomy.

We aimed to investigate inhibin-a levels which is a placental hormon secreted by the syncytiotrophoblast in placenta previa and accreata cases.

Materials And Methods: We included totally 80 patients, 40 patients who delivered preliminary diagnosis of placenta previa and accreata and 40 patients who delivered normal presentation of placenta as a control group in our clinic between the time period 2016 march-2016 august were included. The patients who diagnosed placenta previa totalis, placenta previa parsiyalis, placenta previa marginalis and low lying placenta were included at the study. Placenta accreata, increta, percreata were named as the placenta accreata. Multiple pregnancy, chronical diseases like diabetes mellitus, hipertansion, preeklampcia were excluded at the study. We took 3 cc venous blood in biochemical tubes from the every patient before the operation to determine inhibin-a levels. Patient's demographic datas, gynecological and obstetric history, placenta invasion anomalies, laboratory parameters, blood transfusions, other surgical methods, operation time, gestational age, birth weight were examined.

Results: 40 (%50) patients as the control group and 40 (%50) patients who have diagnosed as the placenta previa, totally 80 patients were assessed. 16 (%20,1) patients diagnosed as the placenta accreata. 49 patients (%61,3) were done only cesarean section, 21 patients (%26,3) were done cesarean ve tubal ligation, 10 patients (%12,5) were done cesarean hysterectomy. From the other surgical methods 11 patients (%13,8) had bilateral HAL, 3 patients (%3,8) had compression sutures, 1 patient (%1,3) had intracervical balon tamponad, 1 patient (%1,3) had Bilateral

HAL+ UAL, 3 patients (%3,8) had bilateral HAL+ intracervical balon tamponad, 3 patients (%3,8) had compression sutures + intracervical balon tamponad, 1 patient (%1,3) had Bil HAL+UAL+compression sutures, 1 patient (%1,3) had bil. HAL+ compression sutures and intracervical balon tampon. İnhibin-a levels which were taken from the all patients before the operation are not statistically significant different between groups ($p>0.05$).

Conclusions: In our study we couldn't find statistically significant difference in inhibin-a values, as a hormon excreted from the citotrofoblasts, in placenta previa and accreata cases which may cause maternal morbidity and mortality. It seems great importance to diagnose placenta accreata in prenatal period to decrease maternal mortality.

Keywords: Placenta previa, Placenta accreata, inhibin-A

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda sezeryan doğum oranının artmasıyla beraber plasenta previa ve plasenta invazyon anomalileri gibi anormal placentasyon durumları morbidite açısından kaygı uyandırıcı obstetrik acil olabilmektedir.

Plasenta previa fetusun yaşam sınırını aşmasında (gelişmiş ülkelerde 20. hafta, gelişmekte olan ülkelerde 24.-28. hafta) sonra, plasentanın uterus alt segmentine kısmen veya tam olarak yerleşmesi olarak tanımlanır. Plasenta previa son yıllarda artmış sezeryan oranları ile korele olarak tüm gebeliklerin yaklaşık %0.5inde görülür (1).

Plasental invazyon anomalileri plasentanın myometriuma anormal bağlantısı olarak tanımlanır. Plasenta akreata vilüslerin myometriuma değil desiduaaya penetre olmasıdır. Plasenta inkreatada villuslar myometriuma penetre olurken en ciddi formu olan perkreatada villuslar uterus serozasını aşabilir hatta serviks, mesane, barsak gibi komşu organlara invaze olurlar. Plasenta previa ve plasental invazyon anomalileri kan transfüzyonu, peripartum histerektomi, sistotomi, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, sepsis, uzamış hospitalizasyon nedeniyle ciddi mortalite ve morbidite sebebi olabilir. Prevelans 1/500-1/2500 arasındadır(2).

Plasentanın formasyonu ve gelişimi gebeliğin devamını sağlayan kritik oluşumlarından biridir. Gestasyonel süre boyunca esansiyel görev yapan plasenta fetal büyüme-gelişme, gaz değişimi ve çeşitli hormonların yapımında görev almaktadır. Plasental hormonlar sinsityotrofoblastlardan oldukça düzenli bir şekilde salınırlar. Plasentadan kaynaklanan hormonlar otokrin ve parakrin etkilerle desidualizasyon, plasental büyüme, anjiogenez, endometrial reseptivite, embriyo implantasyonu, immünotolerans ve fetal gelişimden sorumludur. Maternal dolaşıma katılmaları nedeniyle, gebelik sürecinde belirlenen kandaki düzeylerinin gebelikle ilişkili birtakım komplikasyonları önceden predikte edebilme gücü düşünülüp serum biyomarkeri olarak kullanılmaları gündeme gelmiştir (3).

Daha önce yapılan çalışmalarda, anöploidinin tanınmasında kullanılan birinci trimester maternal serum biyokimyasal markerlarından B-hCG (Beta Human Koryonik Gonadotropin) ve PAPP-A (Gebelik ile ilişkili Plazma Protein A) 'nın, yine ikinci trimester tarama testinde kullanılan B-hCG ve AFP (Alfafetoprotein)'nin plasenta previa ve/veya plasenta invazyon anomalisi saptanan gebeliklerde değer artışı gösterdiği ve previası olmayan kontrol grubuna göre değer artışının previa ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (4).

Bu çalışmada amacımız gebeliğin komplikasyonu olan anormal plasentasyonun yol açtığı plasenta previa ve akreatada potansiyel klinik önem arz edebilecek plasental kaynaklı bir hormon olan inhibin-A düzeyinin prediktif değerini belirlemektir. İnhibin, TGF-Beta süper ailesinden disülfid bağları olan alfa ve beta subünitleri olan dimerik glikoprotein yapılı bir hormondur. Ön hipofizden salınan FSH baskılayıcı görevi vardır. Down sendromu ile ilişkili gebeliklerde yüksek konsantrasyonlarda görülmektedir. Over, testis, plasenta, pankreas gibi çeşitli dokulardan salınıp hücre proliferasyonu, apoptoz, folikülogenez, immünmodulasyon gibi fizyolojik olaylara katılır. İnsan plasentasında sinsityotrofoblast ağırlıklı olmak üzere sitotrofoblastlarda ekspresse edilir. İn vitro çalışmalarda sitotrofoblast sinsityalizasyonuna aktivin yardımıyla katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Maternal anne kanında gestasyon haftası ilerledikçe düzeyi artmaktadır. Üçüncü trimesterde özellikle 36.gebelik haftasında serumda maksimum düzeye ulaşmaktadır (5).

İkinci trimesterde özellikle Down Sendromu, Trizomi 18, nöral tüp defekti taraması amacıyla yapılan dörtlü testte maternal serumda AFP, hCG, uE3 (Unkonjuge östriol), inhibin-A değerlerine bakılmaktadır. İkinci trimester markerı olan İnhibin-A'nın Down Sendromu yanısıra, intrauterin büyüme geriliği, 32 hafta altı gebeliklerde preterm doğum, 24 hafta üzeri gebeliklerde fetal ölüm, proteinüriyle birliktelik gösteren gestasyonel hipertansiyon gibi durumlarda arttığı saptanmıştır (4).

Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde kullanılan B-hCG, PAPP-A, AFP gibi markerların plasenta previa ve plasenta invazyon anomalileriyle olan ilişkisine dair yapılmış çalışmalar varken, günümüzde ikinci trimesterde Down Sendromu markerı olarak kullanılan İnhibin-A' nın plasenta previa ve plasenta

invazyon anomalisi tanısı alan gebeliklerle ilişkisi ile ilgili daha önce herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada plasenta previa ve akreta gibi anne sağlığı açısından ölümcül sonuçlara yol açabilen gebelik komplikasyonlarını öngörmeye plasenta sinsityotrofoblastlardan salınan inhibin-A düzeyinin serum biyomarkeri olarak kullanılabilirliği araştırılmak istenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PLASENTA

2.1.1 Tanım

İnsan türüne özgü üreme ve türün devamlılığı riskli bir iştir. İnsan oluşumu için insana özgü plasental yapı gerekir. Plaseenta oluşumu karmaşık bir mekanizmadır. Herşey yolunda giderse sağlıklı bir gebelik elde edilir.

Plaseenta fetüsün beslenmesi, korunması, embriyo ve fetüsün büyüebilmesi için gerekli maddelerin sağlanması, metabolik artıkların uzaklaştırılması, gaz değişiminin sağlanması ve gelişime yardımcı olan hormonları yapıp salgılayan geçici endokrin bir organdır. Fetal membranlar plasentayı uterusun endometriumundan ayırır. Koryon, amnion, vitellüs kesesi ve allantois fetal membranlar olarak sıralanabilir (6).

2.1.2 Makroskopi

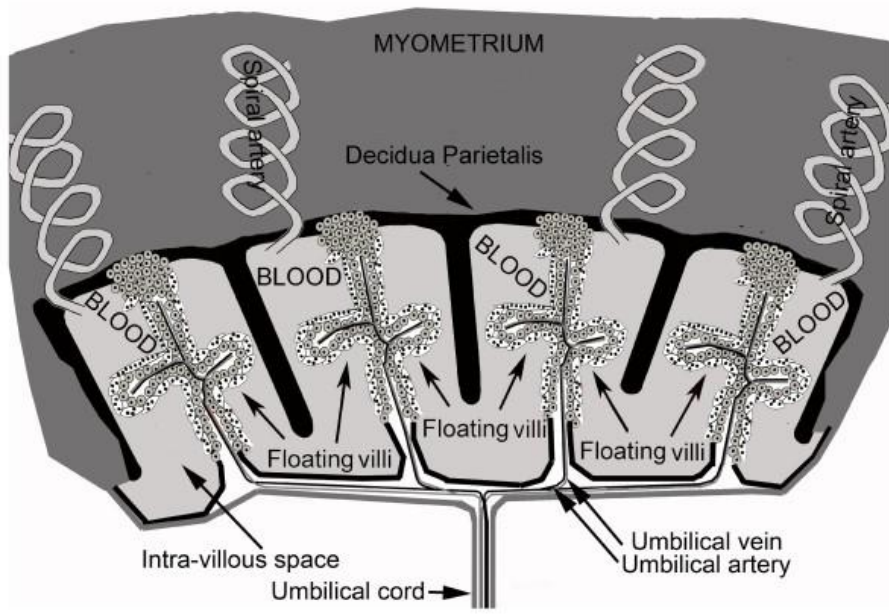
Plaseenta makroskopik olarak disk şeklinde bir organdır. Maternal ve fetal yüzü vardır. Maternal yüzü bazal plate olarak adlandırılır, lobule yapıdadır ve her bir lobüle kotiledon denir. Maternal yüzde 10-40 kotiledon vardır. Kotiledonlar fonksiyonel yapılar değildir. Fetal yüzü koryonik plate olarak adlandırılırlar ve düzgün yüzeylidir. Fetal yüzden umbilikal kordon çıkarak plasentayı fetüse vasküler olarak bağlar. Plasentanın temel biriminin lobül mü, kotiledon mu olduğu tartışmalıdır. Belki de bu iki terimin beraber kullanılması uygun olacaktır. Plasentada 15-40 arasında kotiledon, 200'e kadar da lobül varlığı bildirilmektedir. Bu üniteler septalarla birbirinden ayrılmaktadır. Septalar bazal plağın yukarı doğru olan uzantılarıdır. Koryonik plağa varmadan sonlanırlar. Koryonik plakla septaların ucu arasındaki alana subkoryal göl denir (7).

İntervillöz alan plasentanın çok önemli bir parçasıdır. Maternal kanın dolaştığı alandır. Maternal spiral arterler bu aralığa boşalırlar ve maternal venöz sistemle de kanın drenajı sağlanır. Maternal kanın intervillöz aralığa giriş noktası ve kanın akış yönü tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda bilinen maternal kanın anne ile fetus arasındaki oksijen ve metabolit alışverişini sağlamak üzere koryonik villuslar etrafında dolaştığıdır. Bu alanın ve hemodinaminin karmaşıklığı, intervillöz aralıkta oluşan hemoraji, infarktlar ve fibrin depolanması gibi patolojileri cevapsız bırakmaktadır. Villuslar Sinsityotrofoblastla (ST) kaplıdır. ST kesintisiz olarak tüm villusların, bazal ve koryonik plakların iç yüzeylerini döşeyen bir tabakadır. Hücre sınırları yoktur. Çok çekirdekli bölgelere sahiptir. Sinsityal hücre veya sinsityotrofoblastlar terimleri yanlış kullanılan kelimelerdir. Altta sitotrofoblastlar (CT) vardır. İkisinin arasında bazal membran yer alır (7).

ST tabakası ilk ve ikinci trimesterde kolaylıkla izlenebilirken terme doğru ST'ca baskılanmış, zorlukla fark edilen hücreler halindedir. DM, Rh uyuşmazlığı, preeklampsi, maternal anemi gibi hipoksik durumlarda ST hücre proliferasyonu izlenmektedir. Ultrastrüktürel çalışmalar ST'lann emilim ve hormon salgılanması ile ilişkili olduğunu, ST'ın ise daha çok çoğalma yeteneği olan hücreler olduklarını göstermektedir. Sinsityal düğümler koryon villuslarının yüzeyinde izlenen nükleus gruplarıdır. Bu grupların devamında nükleus içermeyen ince bölge bulunur. Bu bölgeye vaskülosinsityal membran denir. Sinsityal düğümler ve vaskülosinsityal membranın amacı diffüzyonu etkin kılmaktır. Üçüncü trimester'da oluşan bu yapılar termdeki villusların 1/3'ünde izlenir (8).

2.1.3 Plasentada Dolaşım

İnsan plasentası discoid şekilli maternal dolaşıma direkt koryon aracılığıyla bağlanan hemokoryal bir yapıdır (9). Hemokoryal tip plasentaların iki ana özelliği vardır. Fetal ve maternal dolaşımın birbirinden tamamen ayrılması, birbirine karışmazlar ve maternal kan direkt trofoblastlarla temas halindedir. İntervillöz mesafede serbest olarak bulunan maternal kan, villüs yüzeyinde bulunan trofoblastlar ile direkt temas halindedir. Şekil 1'de hemokoryal tipte dolaşım görülmektedir.



Şekil - 1. : Hemokoryal tip plasentada dolaşım (10)

Maternal ve fetal dolaşım arasındaki tabakalar ;

- 1-Sinsityotrofoblastlar
- 2-Sitotrofoblastlar
- 3-Trofoblast bazal lamina
- 4-Extraembriyonik mezoderm kaynaklı fetal konnektif doku
- 5-Fetal endotel

Gebelik haftası ilerledikçe iki dolaşım arasındaki bariyer mesafe olarak değişiklik gösterir. Sinsityotrofoblastların kalınlığı giderek azalır. Sitotrofoblastlar devamlılığını yitirir ve miadındaki bir plasentada villüs yüzeyinin ancak %20'sinde bulunur. Ortalama villüs çapı küçülür, yeni oluşan villüsler eskilerine kıyasla daha küçüktür ve fetal damarlar yüzeye daha yakındır. Tüm bu değişiklikler fetusun artan metabolik gereksinimlerini karşılamaya yöneliktir (11).

2.2. Plasentasyon

Plasentasyon blastokistin uterin epitele implantasyonu ve sonrasında embriyonik ve ekstra embriyonik dokulara diferansiyasyonu ile başlar (8) . Villöz ağaçlar plasentanın ana yapısını oluşturur. Plasental vililerin oluşumu postkonsepsiyonel 13.günde başlar. Trofoblastların trabeküler yapıları parmaklı çıkıntılar halinde intervillöz aralığa doğru villöz ağacı oluşturmak üzere proliferer olur. Sitotrofoblastların tek sıra sinsityotrofoblastlarla çevrili olduğu trofoblast kolonları primer villusları oluşturur.

Postmenstrüel 5. Gestasyonel haftada (postkonsepsiyonel 21.gün civarında) embriyoblasttan gelişen allantoik mezenşimle primer villüsün etrafı sarılır ve sekonder villüse dönüşür. Birkaç gün içinde vaskülojenesisini oluşturacak fetoplasental kan damarı oluşumu de novo başlar (12). İnsanda ilk fetomaternal kapiller oluşumu postmenstrüel 5-6. Haftada başlar ve tersiyer villus dönüşümü gerçekleşir. Vaskülarize villüs alt sınıfına (mesenşimal villüs, immatür intermediate villi, stem villi, matür intermediate villüs and terminal villüs) giren tüm formlar tersiyer villüs olarak tanımlanmaktadır (13). Plasentada damarlanmanın başladığı dönem yaklaşık postkonsepsiyonel 21.gün, adet 35. Günü ve embriyonun 4-somit aşamasında olduğu dönemdir.

Plasenta villusu ortada villöz stroma ve onu çevreleyen sito-sinsityotrofoblast hücrelerinden meydana gelir. Villöz stroma fetal mezoderm kökenlidir ve stromada fetal damarlar, damarları çevreleyen kontraktıl hücreler, konnektif doku hücreleri ve değişken sayıda fetal makrofajlar(Hofbauer hücreleri) bulunur. Fetal damarları çevreleyen kontraktıl hücreler parakrin etkileriyle fetal damarların kontraksiyon ve dilatasyonunu, fetal dolaşım ve materno-fetal perfüzyonu düzenlerler. Konnektif doku hücreleri heterojen bir grup oluştururlar ve villusun stabilitesini sağlarlar. Hofbauer Hücreleri insan plasentasının doku makrofajları olarak bilinirler. Çok şekilli hücreler olup boyutları 10-30 arasındadır. Gebeliğin 18.gününde gözlenmeye başlar.

Hofbauer hücrelerinin görevleri:

- 1-Savunma yapmak,
- 2-Villus stromasının şekillenmesini sağlamak,
- 3-Plasental sıvı akışını kontrol etmek,
- 4-Anjiyogenez ve vaskülogenezi yönlendirmek,
- 5-Muhtemelen kollajen üretimini dolaylı olarak teşvik etmek (14).

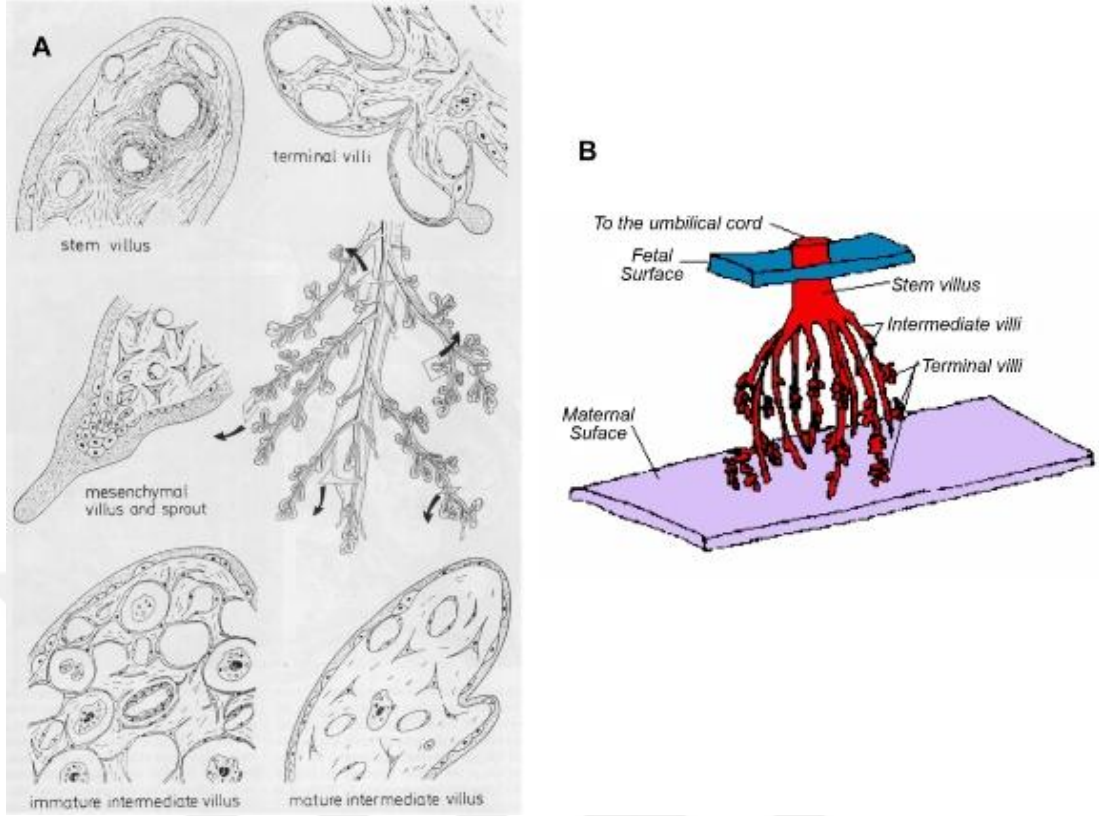
2.2.1. Villöz Yapılanma

Villuslar makroskopik olarak ağaç gibi yapılanmışlardır. Herbir villöz ağaç plasentanın koryonik plateinden kalın bir kök ile çıkar ve ileriye doğru gittikçe dallanır. Bunlardan çoğu intervillöz mesafede serbestçe yüzer. Bir kısmı maternal stroma içine girer. Serbest olanlara floating(yüzen), stroma içine girenlere anchoring(çapalanan) villus adı verilir. Herbir villus ağacı ve etrafındaki intervillöz mesafe fonksiyonel bir ünite oluşturur. Bu fonksiyonel üniteye plasentone adı verilir ve plasentada 60-70 tane plasentone bulunur. Herbiri 2-4cm büyüklüğündedir.

Bir villus ağacında bulunan yapılar, büyüklükleri, stroma karakterleri, ve fetal damarların özelliklerine göre 5 tiptir.

- 1.Stem villus
- 2.Uzun matür intermediate villus
- 3.Terminal villus
- 4.İmmatür intermediate villus
- 5.Mezenkimal villus

Umblikal arterden koryonik plağa giren damarlar önce primer stem villuslarla kotiledonlara doğru ilerler. Sonra dallanıp sekonder ve tersiyer stem villusları oluştururlar. Tersiyer stem villuslar bazal plağa doğru inip Rohr fibrinoid tabakasına ulaşır tekrar yukarı kıvrılırlar. Sonunda da terminal villus veya koryonik villus denilen terminal elemanlara bölünürler.



Şekil - 2. : A- Plasentada görülen villus tipleri B- Villöz ağacın maternal ve fetal yüz ile olan bağlantısı (15)

Birinci trimestarda immatür intermediate ve mezenkimal villuslar saptanır. Fetüs gelişiminin plasenta gelişimini aştığı ve daha hızlı olduğu gebeliğin ikinci döneminden itibaren immatür villus tipleri(mezenkimal ve immatür intermediate) matür formlarına dönüşür. Şekil-2’de plasentada görülen villüs tipleri şematize edilmiştir. Bu değişim ile villöz ağacın büyümesi yavaşlar ancak fonksiyonel anlamda iş yapan terminal villusların oluşumu artar (16).

2.2.2. İntervillöz dolaşım:

Hemokoryal plasentanın özelliği maternal kanın damar içinde değil serbest olarak villusların etrafında dolaşmasıdır. Gebeliğin başında IVM (İntervillöz mesafe)’de gerçek bir dolaşım yoktur. Maternal kandan süzülen plazma mevcuttur. 10.haftadan itibaren trofoblastik tıkaçlar açılmaya primitif plasentanın 2/3ü yok olur.

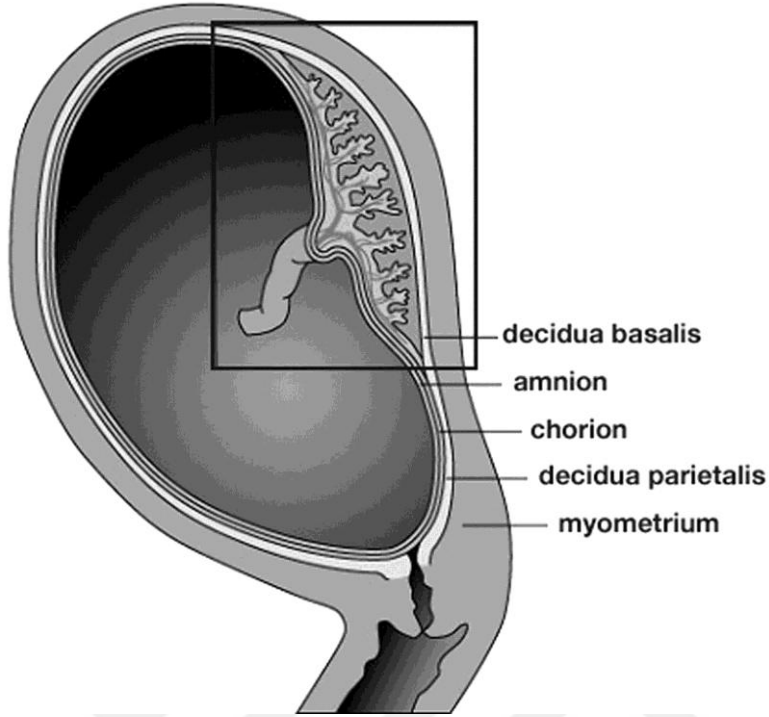
Ekstraamniotik kavite kapanır ve intervillöz mesafede gerçek maternal kan akımı başlar. Spiral arterler intervillöz mesafeye villöz ağacın merkezine venler ise ağacın periferine yerleşimlidir. Bu organizasyon herbir atım ile kanın perifere itilmesine neden olur (17).

2.3. Desidua

Desidua (Latince deciduus; düşen, dökülen) gebe endometriumuna karşılık gelir. Hamile kadındaki fonksiyonel endometrium tabakasıdır. Doğumdan sonra uterustan bu kısmın ayrılması nedeni ile desidua kelimesi uygun bir terimdir. Gebelikle birlikte artan progesteron seviyesi, endometrium bağ dokusu hücrelerinin (stromal hücre) genişleyerek soluk boyanan desidual hücrelere dönüşmesine yol açar. Gebelikte endometriumdaki hücresel ve vasküler değişiklikler desidual reaksiyon olarak adlandırılır.

İmplantasyon sırasında endometriumdaki uterus bezleri artar, daha sonra bu bezlerin atrofiye olması ile Arias-stella hücreleri ortaya çıkar. Bunun sebebinin fibroblastların desidua hücrelerine dönüşümü ve hücre sayısındaki artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca implantasyonu takiben yükselen progesteron seviyesinin de fibroblastlardan böyle bir değişimi başlattığı kabul edilmektedir. Bu hücrelerdeki büyüme ile bol miktarda glikojen ve lipid depolanır ve sentez yapma özelliği de kazanılır. Hücre etrafında oluşan fibriller yapı içinde desidua hücrelerinden sitoplazmik çıkıntılar uzanır. Bu hücrelerin granüllerinde glukoz-6 fosfataz dehidrogenaz, izositrat dehidrogenaz ve steroid enzim progesteron aktivitesi bulunmuştur. Hücre dışı matrikste laminin, kollojen tip IV, fibronektin, heperan sülfat proteoglikanın bulunmasında decidual hücrelerden salındığını göstermektedir. Trofoblastik invazyona karşı rol aldığı düşünülmektedir.

Desidual hücreler, lenfosit proliferasyonu, antifetal antikörlerin üretimini durdurarak gelişmekte olan canlıyı immun reaksiyonun olumsuz etkilerine karşı korur. Ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) fibroblastlarla ilişkilidir. Decidua hücreleri, enzimleri ile kan damarları endoteline etki ederek kanın serbest kalmasını sağlayarak fetal beslenme için zengin bir kaynak oluştururlar (18).



Şekil - 3. Plasentada amnion, desidua basalis ve desidua paryetalisin şematik çizimi(19)

İmplantasyon bölgesi ile ilişkili olarak desidua 3 tabaka halinde isimlendirilir:

1. *Desidua bazalis*: Gebelik materyalinin (embriyo) anneye ait plasentayı oluşturan desidua tabakası.
2. *Desidua kapsülaris*: Gebelik materyalini kuşatan desiduanın yüzeyel tabakasıdır.
3. *Desidua paryetalis (desidua vera)*: Geriye kalan desidua tabakasıdır. (Şekil 3)

Sekizinci haftada koryon villusları koryon kesesinin tümünü kaplar. Bu kese büyürken, desidua kapsülaris ile ilgili villuslar baskılanır ve kan kaynakları azalır. Bu villuslar daha sonra dejenere olurlar ve kısmen damarsız olan bir alan olan koryon leave (düz koryon)'i oluştururlar. Bu villuslar ortadan kalkarken, desidua bazalis ile ilişkisi olanlar hızla sayılarını artırırılar, dallanırlar ve genişleyerek koryon frondosum (villus koryon)'u oluştururlar. Fetus büyürken uterus ve plasenta genişler.

Plasentanın büyümesi, fetus yaklaşık 18 haftalık olana kadar devam eder. Tam gelişmiş plasenta, desiduanın %15-30'unu kaplar. Plasentanın fetal kısmı villöz koryon tarafından oluşturulur. Villus koryondan çıkan stem villuslar intervillöz aralığa uzanır ve çevresinde maternal kanı içerir. Plasentanın maternal kısmı ise desidua bazalis tarafından oluşturulur. Dördüncü ayın sonunda desidua bazalis hemen hemen tümü ile yerini plasentanın fetal kısmına bırakır (20).

2.4. Fertilizasyon Aşamaları

2.4.1. İmplantasyon

Embriyonun implantasyonu apozisyon, adezyon ve invazyonu içeren üç aşamalı bir işlemdir. Fonksiyonel blastokist ile reseptif endometrium arasında gerçekleşir. Bu ovaryan steroid bağımlı bir olaydır (21).

Blastokist fertilizasyondan sonraki 5-7.günler arasında uterus kavitesine gelir. Postovulatar 4-5.günde implantasyon başlar.

İmplantasyon dönemindeki en önemli hücresel değişiklik lüminal epitel hücrelerinin pinopod denilen bülböz yapılara dönüşmesidir. Stromada vaskülarizasyon ve permeabilite artışı sonucu ödem meydana gelir ve desidual reaksiyon oluşur. Desidualizasyon proliferer stromal fibroblastların diferansiasyonudur (22).

2.4.2. Adezyon

Fertilizasyondan 72 saat sonra uterus kavitesi içine giren totipotent karakterde olan morula evresindeki zigot hızla bölünmeye başlar. Gelişen blastokistin endometriuma bağlanması hücre yüzey integrinleri aracılığıyla olur. İntegrinler koryon villüslerin, desiduyu delmesini ve maternal interstisyum ve intravasküler alana yapışmasını ve bağlanmasını da sağlarlar (23).

2.4.3. İnvazyon

Blastokistin lüminal epitele bağlanması ile embriyonik diferansiyasyon başlar. Blastokist sağlamlaştıktan sonra pluripotent sitotrofoblastlar, sinsityotrofoblast ve ekstravillöz trofoblast olarak ikiye ayrılır. Sitotrofoblastik kök hücreler birleşir, sinsityotrofoblast denen multinukleuslu tabakaları meydana getirirler. Bu birleşme gelişen plasentanın en dış tabakasını meydana getirir. Sitotrofoblastik kök hücrelerden devamlı olarak yeni gelen eklenmelerle hacmi genişler. Sinsityotrofoblastlar hCG ve HPL (Human Placental Laktogen) salgırlar. Böylece gebeliğin devamlılığı sağlanmış olur (24).

Sitotrofoblastlar bu fusiform tabakadan yarılaşır ve akarlar, sonunda birbirine paralel ekstravillöz trofoblast kolonlarından oluşmuş yapıları oluştururlar. Bu formasyonda ekstravillöz trofoblastlar stromayı deler. Bu kolonlar stromaya girdikçe lateral olarak dallanırlar ve daha derin endometrium, myometrium tabakaları arasında seyirlerine devam ederler. Myometriumun derinliklerine ilerleyen bu sitotrofoblast kolonları maternal dolaşımına karşı karşıya gelir ve kemokinleri salgırlar. Kemokinler de uterus damarlarında bazı değişiklikler başlatırlar (24).

Trofoblastlar başlangıçta maternal damar yapısı için bir tıkaç, tampon görevi görür. Hipoksik bir durum yaratarak daha yüksek oksijen tansiyonuna hücrelerin maruz kalmasını sınırlarlar. İnvazyon ilerlerken invazyonun daha da ileri gitmesi için gereken proteinlerin sentezi artarak devam eder. Ekstravillöz trofoblastlar daha ileri doğru giderek spiral arter ve venleri invaze ederler. Artan oksijen tansiyonu hücrel diferansiyasyonu ilerletirken proliferasyonu baskılar. Maternal spiral arteriollerin yeniden yapılanması ile çapları genişler ve düşük dirençli damar yatağına dönüşümü sağlanır. Böylece fetüsün çabuk büyümesi için gerekli hazırlıklar tamamlanır. Bu fizyolojik değişiklikler 10-12. Gebelik haftasına kadar gerçekleşir (25).

Diğer taraftan trofoblastların, endometriumun epitelin bazal membranını ve stromayı invazyonu, tümörlerin invazyonuna benzetilebilir. Trofoblastların bazal laminaya ve ekstrasellüler matrikse(ESM) invazyonu integrin-ESM etkileşimi sonrasında meydana gelir. İmplantasyon esnasında integrin ve metalloproteinazlarda bazı değişiklikler olur. Endometriumun ESM'i fibronektin, laminin ve kollajenlerden

zengindir. Trofoblastlar ise bu ESM komponentlerine bağlanacak integrinleri eksprese ederler. İşte trofoblastların ilerlemesi, trofoblastların yüzeyindeki integrinlerin lokalizasyon ve ekspresyonlarındaki değişmelerle şekillenir ve yönlendirilir. İnsanda villöz sitotrofoblastlar invazif ekstrasitotrofoblast haline dönüşür. Integrinler ESM'nin komponentlerinden olup adhezyonu, yayılmayı, belli bölgelere göç etmeyi ve hücre farklılaşmasını etkiledikleri bilinmektedir (26).

İnvazif sitotrofoblastlar endometriuma integrinler vasıtasıyla bağlandıktan sonra, ESMye saldıran proteazlar ile sindirilirler. Serin proteaz, katepsin ve matriks metalloproteinaz (MMP) ESM'İ sindirebilecek kabiliyete sahiptir. MMP'ler çinko bağımlı endopeptidazlar olup ESM'i eritirler. ESM'de MMP'lerin aktiviteleri TIMP (Tissue inhibitors of MMP) substansı ile baskılanır.

İn vitro olarak sitotrofoblastların bazal membranı invaze etmeleri MMP üretmelerine bağlıdır. TIMP'i sitotrofoblastların bu invazifliğini inhibe ettiği gösterilmiştir. Erken gebelikte sitotrofoblastlar termdeki plasentadan daha fazla MMP ürettikleri için daha invaziftir.

Trofoblastların invazyonu sadece integrin ve MMP ile sınırlı değildir. Ayrıca birçok parakrin ve otokrin faktörlerce de idare edildiğine dair önemli veriler vardır. Bunlar arasında hormonlar, sitokinler, büyüme faktörleri ve ESM glikoproteinleri sayılabilir. Hormonlardan örneğin progesteron ve hCG trofoblastlar tarafından salgılanan fetomaternal yüzeyde bol miktarlarda bulunur. Progesteron MMP-9'u baskılar. hCG'nin de trofoblast invazyonunun organizasyonunda otokrin rolü vardır. hCG miktarı artınca MMP sekresyonunu baskılar ve invazyonu sınırlar (27).

2.5. Plasentanın İşlevleri:

Plasentanın 3 temel görevi vardır.

- 1- *Metabolizma:* Plasenta erken gebelik döneminde embriyo ve fetus için besin ve enerji kaynağı oluşturan glikojen, kolesterol ve yağ asitlerini sentezler.
- 2- *Transport:* Gazlar, su, vitamin (A,C,D), elektrolitler, hormonlar(testesteron, bazı sentetik progesteronlar), artık ürünler

(karbondioksit, üre, ürik asit), bazı ilaçlar ve enfeksiyon ajanları plasentadan geçebilir.

- 3- *Endokrin işlevi:* Sinsisyotrofoblastlar protein ve steroid yapısında çeşitli hormonları sentezler (28).

Protein yapısındaki hormonlar:

- 1- İnsan koryonik gonadotropin (hCG) Sinsisyotrofoblastlar tarafından hCG ilk kez 2. haftada da salgılanır. Corpus luteumun varlığını sürdürmesini sağlar.
- 2- İnsan koryonik somatomotropin (hCS) (İnsan plasental laktojen)
- 2- İnsan koryonik tirotropin (hCT)
- 3- İnsan koryonik adreno- kortikotropin (hCACTH)

Steroid yapısındaki hormonlar:

- 1- Progesteron: Gebeliğin ilk haftasında corpus luteum tarafından sentezlenir. Daha sonra ise bu işlevi plasenta üstlenir.
- 2- Östrojen (1) Bu temel görevlerinden başka plasenta ve/ veya fetal kaynaklı olan maddelerde salgılanır:

Büyüme faktörleri:

- 1- Insulin-like growth factor I – II (IGF 1, IGF 2).
- 2- İnhibin
- 3- Aktivin
- 4- Follistatin
- 5- Transforming growth factor (TGF)
- 6- Epidermal growth factor (EGF)

Sitokinler:

- 1- İnterlökin
- 2- İnterferon (29)

2.6. Plasentadan Salgılanan Hormonlar

Plasenta gebelik boyunca anne ile fetüs arasında besin maddelerinin gazların ve artıkların transferini sağlayan, her iki kompartman arasında hücre göçünü engelleyen bir bariyerdir. Bununla beraber plasenta fetoplasental ünitenin gelişimini sağlayan maternal fizyolojinin değişimine destek olan geniş bir steroid ve peptid hormon grubu salgılayan otokrin, parakrin ve endokrin bir organdır (30).

Human Korionik Gonadotropin:

Ağırlığı 36.7 kilo dalton (kDa), alfa ve beta olmak üzere iki zinciri olan bir hormondur. hCG' de alfa (92 aminoasitli) ve beta (145 aminoasitli) subünitlerinden ve %30 karbonhidrat bulunmaktadır. Alfa zincirinin sentezi tek gen (6. kromozom üzerinde), beta zincirinin sentezi 7 gen (19. kromozom üzerinde) mevcuttur. Yapısal ve fonksiyonel bakımından hipofizin bir salgısı olan luteinizan hormona benzer .

Plasental hCG'nin yarı ömrü 24 saattir. hCG'nin büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olurken % 30'u üriner sistem ile atılır. İdrar ile atılım gebelik testlerinin esasını oluşturur. Kandaki ölçümleri ise sensitif gebelik tespiti için kullanılır (29).

Embriyoda hCG 8 hücreli evrede, annenin serumunda implantasyondan bir gün sonra tesbit edilir. İlk adetini geçtiği dönemde hCG 100 IU/ ml, 8- 10 hafta' da pik yaparak 100 000 IU/ ml olur. 18- 20. haftada 10 000- 20 000 IU/ ml' e düşer ve gebeliğin sonuna kadar sabit kalır. Birinci trimestirde hCG 2- 3 günde %66'dan daha fazla artar (31). HCG sinsityotrofoblastlarda sentez edilir. hCG ovarian steroidogenezi uyararak korpus luteumun devamlılığını sağlar. Korpus luteumdan estradiol ve glukokortikoidlerin salınımını sağlayarak sitotrofoblast hücre füzyonu ve villöz trofoblastların farklılaşmasını uyarır (32).

Plasental GH

Sinsityotrofoblastlarca salınırlar. Hipofizer GH dan 13 aminoasit farklıdır. Somatojenik ve düşük laktojenik etkilidir. PGH'nin salınımı non-pulsatildir. Sürekli salınımı sayesinde maternal IGF-1 değerlerini, plasental gelişim sürecini kontrol eder. Maternal IGF üretimini arttırarak fetüs için gerekli glukoz ve aminoasit

yapımını da arttırır (32). PGH fetal beslenmeyi düzenleyen maternal glukoz değişikliklerini önleyen annenin gestasyonel sürece adaptasyonunu sağlayan trofoblastik bir hormondur (28).

HPL(Human Plasental Laktojen)

17.kromozomda kodlanan insan koryonik somatomotropin hormonu olarak da bilinen polipeptid yapılı bir hormondur. Sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenir. İkinci gestasyonel haftadan itibaren plasentada saptanabilir. 3-6. Haftalarda fetal dolaşıma katıldığı gibi maternal dolaşıma geçmeye başlar. Gebeliğin sonuna doğru HPL serum düzeyleri giderek artar, plasentanın doğumundan sonra serumda saptanamaz.

HPL, fetüs ve annenin enerji homeostazisinden sorumlu maternal yağ ve karbonhidrat metabolizmasında görev alır. HPL lipolizi aktive ederek serumda dolaşan serbest yağ asit miktarını arttırır. İkinci ve üçüncü trimesterde insülin rezistansını arttırır. Pankreastan insülin salınımını uyarır. Bu etkilerin sonucunda gebeliğin ikinci yarısında maternal postprandiyal hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açar (33). Ayrıca in vitro olarak hepatosit, myoblast ve fibroblastlardan IGF-1 salınımını arttırarak insülin salınımını uyardığı gözlenmiştir.

HPL'nin salınımı Camp, GH-RF, insülin, EGF, PPAR-&, kalsitriol, apolipoproteinler, IL-1 ve IL-6 gibi çeşitli faktörler aracılığıyla olur (3).

Progesteron

Gebeliğin devamını sağlayan ana hormondur. Birinci trimesterde ana kaynağı korpus luteumdur. 9-10. Gestasyonel haftasında korpus luteum atrofiye uğrayarak geriler ve progesteronun ana kaynağı plasenta olur (34). Sinsityotrofoblast mitokondrisinde maternal kortikosteroidlerden sentezlenir. Progesteron HCG stimülasyonu ile salgılanır. Maternal ve fetal dolaşıma katılır. Progesteron tokolitik etki yaparak uterin kontraksiyonlarını inhibe eder. Östrojeni baskılar ve hipofizi etkileyerek LH salınımını sağlar (32).

Myometrial dokudaki kontraktiliteyi inhibe ettiği in vitro gösterilmiş olup progesteron trofoblast invazyonunu MMP-2 VE MMP-9'u azaltarak engeller (35).

Östrojenler

Plasenta aynı zamanda östron, östriol ve östradiolün maternal dolaşımdaki ana kaynağıdır. En çok bulunan östradioldür. Östrojen annenin meme, uterus, serviks, vajina gibi reproduktif organlarında büyüme hormonlarının etkilerini aktive eder. Sülfatasyon veya glukronidasyonla östrojenin konjugasyonu fetüsü yüksek serbest östrojen düzeylerinden korur (32).

Plasentada 17alfa hidroksilaz/ 17-20 liyaz olmadığından progesteronu androjenlere dönüştüremez. Plasenta maternal ve fetal dolaşımdaki DHEAS'ı kullanarak androstenedion ve testesterona dönüştürür.

Sinsityotrofoblastlar sitp450 aromataz ile östron ve oestradiole dönüştürür.

Östradiol myometrial hücrelerde kontraksiyonu artırarak doğumun başlamasını kolaylaştırır (3).

Leptin

Adipositler tarafından salgılanan vücut ağırlığı enerji hemostazında önemli görevi olan bir hormondur. Gebelik boyunca plasentadan yüksek miktarlarda salınımı olur. Özellikle erken gebelikte terme göre daha yüksek miktarlarda salınımı olur. Sinsityotrofoblastlardan hCG salınımını artırır, östrojen ve progesteron salınımını inhibe eder.

İn-vitro trofoblast proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda plasentasyon, implantasyon ve pre-implantasyonda da önemli olduğu saptanmıştır.

Leptin myometrial kontraktiliteyi azaltır. Gebeliğin ikinci yarısından sonra leptine direnç artar. Vücut ağırlığının artması, hiperfaji ve hiperinsülinemiye yatkınlık artarak anneyi laktasyona ve gebeliğe hazırlanıyor (36).

Inhibin ve Aktivinler

İnhibinler; inhibin-A, inhibin-B, aktivin-A, aktivin-B ve aktivin-AB'nin de dahil olduğu, transforme edici doku growth faktör β (TGF- β) ailesine ait proteinlerdir. Kadınlarda overlerin granuloza hücreleri tarafından, erkeklerde ise Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Kadınlarda hem inhibin-A, hem de inhibin-B üretimi yapıldığı halde, erkeklerde yalnızca inhibin-B üretilir. Plasentada büyük miktarda inhibin-A üretir. İnhibinler, erkeklerde ve kadınlarda selektif olarak FSH salgısının negatif feed-back düzenleyicisidir. Yani hipofizer FSH uyarısını inhibe eder. Aynı zamanda gonadlarda lokal parakrin etkileri vardır (37).

İnhibin ilk kez 1932 yılında D. Roy McCullagh tarafından literatürde belirtilmiştir. Ratlarda testiküler ekstrakt, idrar ve kanda saptanan hipofizer hipertrofi ve hiperplaziyi önleyen bir hormon olarak tanımlanmıştır (38).

Aslında 1923 yılında Mottram ve Cramer; ilk kez inhibinin testisler tarafından salınıp pitüiter fonksiyonları düzenlediğini, testislerin radyasyona maruziyeti sonrası hipofizer hipertrofi geliştiğini göstermişlerdir (39).

60 yıl sonra Professor Neena Schwartz ve Cornelia Channing (40) ile David Kretser (41) folliküler sıvıdan inhibin izole etmişlerdir.

Günümüzde inhibin FSH üretiminde down-regülasyonu sağlayan bir gonadal hormon olarak bilinmektedir (42). Ovaryan follikülogenezisi (43), steroidogenezisi (44) düzenleyen parakrin bir hormondur.

Serum inhibin düzeyi Down Sendromu'nun prenatal tanısında diagnostik bir marker ve yardımcı üreme tekniklerinde ovaryan rezerv açısından prognostik marker olarak kullanılmaktadır (37)

İnhibin 1985 yılında öküz ve domuz follikül sıvısından FSH supresyon etkisi yardımıyla izole edilmiştir (45).

İnhibin ve aktivinler fonksiyonel antagonist olup TGF-Beta ailesinden disülfid bağlı dimerik glikoproteinlerdir. Hipofizden salınan FSH'ı baskılayan inhibin, ilk defa öküz ve domuzun foliküler sıvısından elde edilmiştir. İnhibinler alfa ve beta subünitelerinden oluşan heterodimerlerdir. Aktivinler inhibin beta

subünitelerinden oluşan homo ve heterodimerlerdir. İnsanlarda bir alfa ünit ve dört adet beta subünitten oluşur. Kimyasal olarak glikoprotein yapısında olan inhibitörler, birbirinden farklı ve birbirine disülfid köprüleri ile bağlı α ve β alt ünitelerinden oluşur. β alt ünitesinin birbirine benzer yapıya sahip, βA ve βB olarak adlandırılan iki formu mevcuttur. Bu formların hangisinin yapıya dahil olduğuna bağlı olarak, dimerik inhibitör A ($\alpha \beta A$) ve dimerik inhibitör B ($\alpha \beta B$) kombinasyonları oluşur. Daha büyük molekül ve biyolojik aktivitesi daha düşük olan prekürsör moleküllerin bölünmeye uğramasından sonra ortaya çıkan olgun formdaki inhibitörlerin molekül ağırlıkları yaklaşık olarak 30,000 dalton civarındadır. Folikül sıvısında ve serumda prekürsör moleküller, olgun formlar ve farklı molekül ağırlığına sahip ara formlar bir arada bulunur. Aynı protein ailesine ait olmakla birlikte FSH salgısını uyarıcı etkiye sahip aktivinler ise yalnızca β alt ünitelerini içeren dimer yapısında proteinlerdir. Bununla beraber aktivin kapasitesini arttırarak FSH'yı baskılayan folistatin tek zincirli bir glikoproteindir (3).

İnhibitör-A başlıca dominant folikülden ve korpus luteumdan salgılanırken, inhibitör B daha ağırlıklı olarak gelişmekte olan küçük foliküller tarafından salgılanır. Bu sebeple kadınlarda menstruel siklusun farklı dönemlerinde farklı inhibitör-A ve inhibitör-B profilleri bulunur.

Foliküler fazın başlangıcında en düşük seviyesinde bulunan inhibitör A, midfoliküler dönemde küçük bir pik yapar, ovulasyonla birlikte süratli bir artış göstererek luteal fazın ortasında maksimal seviyesine ulaşır. İnhibitör B konsantrasyonu ise foliküler fazın erken safhasında yükselmeye başlayarak midfoliküler dönemde maksimum seviyeye ulaşır. Ovulasyon sırasında rüptüre olan folikülden açığa çıkan inhibitör B'nin etkisiyle meydana gelen kısa süreli ani yükselme dışında, azalma eğilimi luteal fazın sonuna kadar devam eder. Menopoz sonrası dönemde, foliküllerin tükenmesi sebebiyle her iki formdaki inhibitörün de serum konsantrasyonları çok düşük bir seviyede (5 ng/L'nin altında) bulunur (46).

İnhibitör, aktivin ve folistatin beyin, pankreas, plasenta gibi çeşitli organ ve dokularda ekspresyon edilir. Hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz, steroidogenezis, folikülogenezis, immünmodulasyonda görev almaktadır. İnhibitör overlerde granuloza ve teka hücrelerinden salgılanır. Sinsityotrofoblast ve

trofoblastlar tarafından inhibin A ve B, Aktivin A ve folistatin anne plasentasında üretilir. Gebelikte 8- 10. haftada pik yapar. 14- 30. haftada düşer ve gebeliğin sonunda tekrar yükselir (24). 36.haftada inhibin-A ve aktivin-A değerleri maksimuma ulaşır. İnhibin-B gebelik boyunca maternal serumda çok düşük değerlerde saptanırken aktivin-AB saptanamamıştır (47). Günümüzde Down Sendromu ile ilişkili gebeliklerde maternal serumda İnhibin-A seviyesinin artış gösterdiği bilimsel olarak ispatlanmıştır (48). Preeklampsi tanısı alan gebelerde ise aktivin-A değerlerinin arttığı gösterilmiştir (49). İn situ hibridizasyon ve immünohistokimyasal boyamalar sonucunda inhibin subünitleri plasental dokudaki trofoblastik hücrelerde gösterilebilmiştir (50). hCG inhibin salınımını artırmaktadır. İnhibin hipofizden folikül stimulan hormon (FSH) salınımına etkisi olan inhibitör olarak gösterilmiştir. Aktivin ise hipofizden FSH'ın salınımına neden olur.

İnhibin A ve B, aktivin A ve folistatin serum düzeyleri gestasyon boyunca artar. Tip 2 transmembran protein serin/treonin kinaz reseptörleri olan aktivin reseptörleri ile aktivin etkilerini gerçekleştirir. Aktivin reseptörlerine bağlandıktan sonra aktivin reseptör benzeri kinaz ALK4, ALK5 ve ALK7 reseptör kompleksini fosforile eder. Aktive tip 1 reseptörlerin fosforilasyonu nukleusa girip ve farklı genlerin transkripsiyonunu sağlayan S-mad2, S-mad3 ikincil mesajcıları aktive eder. MAPKs veya AKT/PI3K Wnt/B-katenin gibi sinyal yolları aktivin reseptörlerinin tetiklenmesiyle aktive olur. Tip 1 ve tip 2 aktivin reseptörleri sinsityotrofoblastlarda dominant olmak üzere insan plasentasında ekspresse edilir. Bu reseptörlerin aktive olmasıyla aktivin gebelik sürecinde farklı görevler yüklenir. İn-vitro sitotrofoblastlarda sinsityalizasyon ve bu hücrelerin endokrin fonksiyonunu sağlar. hCG, inhibin-A, progesteron, GnRH sekresyonu ve aromataz aktivitesi artar (3).

Aktivin sitotrofoblastların ekstrasvillöz boşluğa doğru diferansiasyonunu, büyümesini MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu sağlar. Yapılan bir çalışmada aktivin A'nın Smad-2,3,4 bağımlı yolla MMP-2 ekspresyonu sonucu ALK4'ü tetikleyerek trofoblast invazyonunu arttırdığı gösterilmiştir (51). İnhibin ve follistatinin aktivinin belirtilen etkilerini engelleyici etkileri olduğu bilinmektedir.

Aktivin ve inhibinlerin plasental sekresyonu HCG, EGF, PG, GnRH, cAMP, dexametazone, transkripsiyon faktör AP-2 tarafından arttırılır. Hipoksi ve aktivin-A inhibin sekresyonunu baskılar (3).

Hipofizden gonadotropin salınım ve sentezi hipotalamustan GnRH, testisten testosteron, overlerden progesteron ve östrojen, gonadal inhibinler, lokal aktivinler ve follistatin tarafından düzenlenir. Aktivin GnRH Reseptör transkripsiyonel aktiviteyi arttırırken, İnhibin ve follistatin aktivin stimüle GnRHR transkripsiyonel aktiviteye down-regülasyon etkisi yapar. FSH, testiste sertoli hücreleri ve overde granuloza hücrelerinden inhibin salınımını uyarır. Normal follikülün büyüme ve gelişiminden sorumludur (52). Aynı zamanda korpus luteumdan salınan İnhibin-A, aktivin ve follistatin gibi özellikle gebeliğin geç dönemlerine kadar plasenta tarafından üretilen ana hormonlardan biridir (53).

İnhibin-A ve aktivin-A 'nın gestasyonel hafta ilerledikçe arttığı özellikle üçüncü trimesterde maksimum seviyelere ulaştığı, konsepsiyon öncesine göre yaklaşık 30 kat arttığı bilinmektedir (54)

Fowler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5. gestasyonel haftada gebelik öncesine göre inhibin-A konsantrasyonunun iki kattan fazla artış gösterdiği, 9. Gestasyonel haftada minör pik yaptığı, 16. haftada cüzi bir düşüş ve sonrasında 36. Haftaya kadar progressif artışla beraber 36. haftada maksimal düzeye ulaştığı gösterilmiştir. Gebelik öncesi değerlere göre İnhibin-A değerleri ikinci trimesterde yaklaşık 6 kat, üçüncü trimesterde ise yaklaşık 37 kat artış izlenmiştir (47).

İnhibin-A Nerelerde Kullanılır?

1.Prenatal Tarama Testleri

Down Sendromu ve diğer kromozomal anomaliler için, anne yaşı, ultrasonografi ölçümleri ile birlikte bazı hormon düzeylerinin ölçümleri yapılarak, olası risk ortaya konulmaktadır. Bu amaçla en sık olarak kullanılmış olan biyokimyasal tarama yöntemi Üçlü Tarama Testi (Triple Test)'dir (AFP, hCG, free Estriol). Üçlü testin tarama doğruluğu % 69 'dur. Üçlü teste İnhibin-A'nın da

eklenmesiyle, tarama doğruluğu %76-80 'lere ulaşmaktadır (Dörtlü=Quadruple Tarama Testi= AFP, hCG, free Estriol, Inhibin A). Integre test ile bu doğruluk % 94 'e kadar yükselmektedir. Integre test içinde de Inhibin A yer almaktadır (1. trimesterde PAPP-A ve USG-NT, 2. trimesterde Inhibin A, AFP, hCG, Free Estriol ölçümü).

Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerden ikinci trimesterde alınan serum örneklerinde, total inhibin konsantrasyonunun normal fetüs taşıyan gebelere göre yaklaşık 2 kat yüksek olduğu ilk kez 1992 yılında Van Lith isimli araştırmacı tarafından gösterilmiştir (55). Daha sonra total inhibin yerine dimerik inhibin A kullanılarak yapılan çalışmalar bu parametrenin de tarama programlarına eklenmesinin performansı artırıcı bir etki meydana getirdiğini göstermiştir. Gebe kadınların serumlarında her iki tip inhibin ve aynı aileye ait diğer proteinler bulunduğu halde, günümüzde bunlardan yalnızca dimerik inhibin A (DIA) Down sendromu taramasında ilave bir parametre olarak kullanılır. Gebeliğin başlangıç döneminden itibaren fetoplental ünite tarafında üretilmeye başlanan dimerik inhibin A, 8-10. haftalar arasındaki dönemde birinci trimestirin en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır ve bundan sonra düşme eğilimine girerek 17. haftada en düşük seviyeye geriler. Bu haftadaki ortalama konsantrasyon 175 ng/L civarındadır. Bu haftadan term kadar geçen dönemde ise serum DIA konsantrasyonunda yeniden yükselme eğilimi görülür. Diğer tarama parametreleri ile karşılaştırıldığında, DIA'nın serum konsantrasyonunun 15-20. haftalar arasında nispeten daha düşük derecede değişim gösterdiği söylenebilir. İkinci trimesterde Down sendromu taraması amacıyla kullanılan diğer analiz parametreleri gibi DIA analizi için de numunenin açlıkta alınması gerekmez. Standard venöz kan alma koşullarına uyulması yeterlidir. Bu parametre de oldukça stabildir. DIA analizi için ayrılan maternal serum numuneleri 4-8 °C'de 7 gün boyunca anlamlı bir değişikliğe uğramadan muhafaza edilebilir (48).

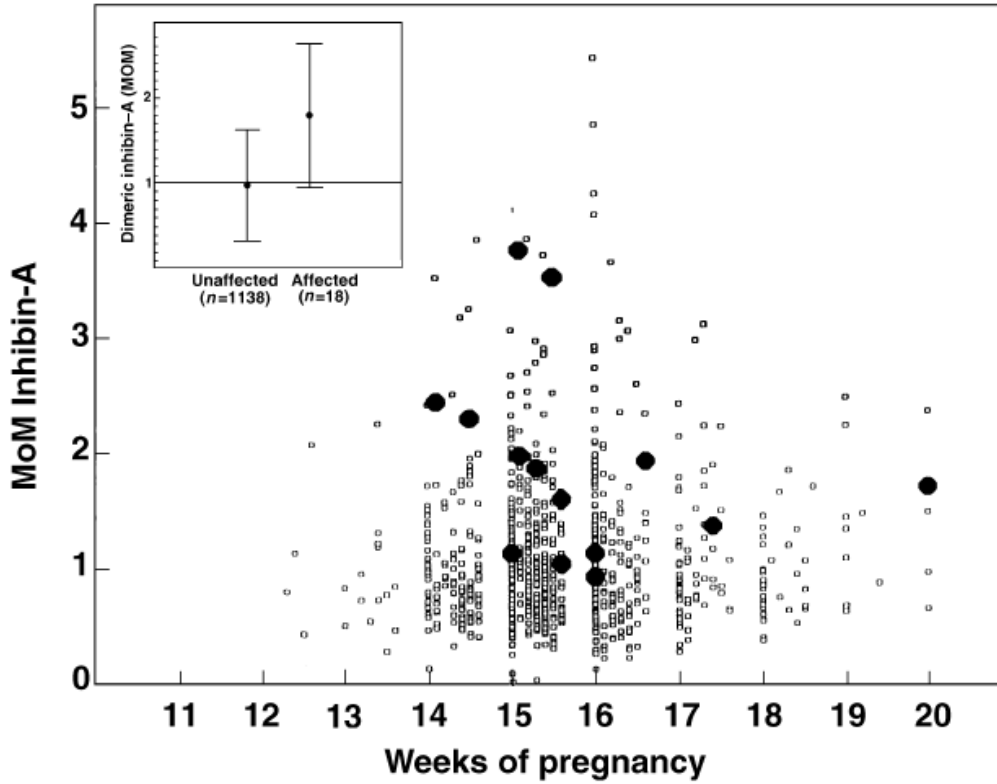
Referans Aralığı: Down sendromu taraması amacıyla kullanılan inhibin A, ölçülen değerlerin numunenin alındığı gebelik haftasının medyan değerine oranlanması sonucunda, elde edilen MoM değeri kullanılarak yorumlanır. Tek başına bir değer

taşımadığından diğer analiz parametreleri ile birlikte yapılan değerlendirme sonucunda elde edilen risk oranlarına göre karar verilir.

$$\text{MOM} = \frac{\text{Ölçülen değer}}{\text{Ortalama}}$$

1.0 şeklindeki bir MoM değeri; o kişideki madde düzeyinin normal bebeklerde görülen değerlerin tam ortasına denk geldiğini, 2.0 MoM'luk bir değer ölçüm yapılan kişideki madde düzeyinin normal ortalamasının 2 katı olduğunu belirtir.

Bebeğin Down Sendromlu olduğu gebeliklerde İnhibin A düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. (1.3-2.5 MoM) (55). Grafik 1'de 1156 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada trizomi 21 tanısı almış 18 hastanın MoM değerleri gösterilmektedir.



Grafik 1: Multiple of median (MoM) inhibin-A konsantrasyonu

(□) normal ve (●) trizomi 21 saptanan gebelikler (56)

2. IVF Olgularında Gebeliğin Erken Saptanmasında İnhibin-A

IVF işleminden sonra, embriyonun başarılı implante olup olmadığını anlamak için serum ve idrarda hCG bakılır. Ancak IVF olgularında, ovulasyonu tetiklemek için dışardan da hCG uygulandığı için, hCG ölçümü güvenilir değildir. İnhibin A fetoplental ünite tarafından yapıldığı için, dışardan uygulanan ilaç tedavilerinden etkilenmez ve bu nedenle izlemede daha güvenli bir endikatördür (57).

3. Preeklampsi Erken Tanısında İnhibin-A

Gebeliğin 15. - 20. haftalarında ölçüm sırasında yüksek İnhibin-A değerleri ilerde ortaya çıkabilecek bir pre-eklampsinin ön bulguları olabilir. Bu olgular izlenerek, 30. haftadan önce gebeliğin sonlandırılması uygun olacaktır. Bu amaçla Activin A da kullanılmaktadır (58).

4. Tekrarlayan Düşük Olgularında İnhibin-A

Gebeliğin 6. haftasından itibaren yapılacak İnhibin A ve hCG ölçümünün, abortus hakkında fikir verebileceği belirtilmektedir. Bu olgularda İnhibin A ve hCG düzeyleri kontrollere göre daha düşük düzeyde bulunmuştur (59).

5. Over Kanseri ve İnhibin Ölçümü

Over kanseri 5. en sık ölüme yol açan kanser nedeni olup, geç tanı durumunda mortalite oranı yüksektir. Over kanserlerinin bir kısmını oluşturan Granulosa hücreli tümörlerin tanısında, halen kullanılan ve epitelyal tümörler için anlamlı olan CA-125 yeterince verimli değildir. Bu nedenle de en iyisi, CA-125 ile birlikte İnhibin-A ve İnhibin-B ya da Total İnhibin ölçümü yapmaktır (60). Bu durumda, over kanserlerinin %95'inin yakalanabileceği belirtilmektedir. Serum Total İnhibin düzeyinin ölçümü, aynı zamanda operasyondan sonraki tümöral rekürenslerin izlenmesi ve tespiti yönünden de oldukça yararlı olacaktır.

2.7. Antepartum ve Postpartum Kanamalar

Obstetrik kanamalar antepartum ve postpartum olmak üzere ikiye ayrılır. Antepartum kanamalar gebeliğin 24.haftasından doğumun başlangıcına kadar olan kanamalardır. Antepartum kanama sebepleri arasında öncelikle plasenta previa, dekolman, uterus rüptürü ve travma sayılabilir (61).

Postpartum kanamalar ise primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. İlk 24 saatte meydana gelen kanamalar primer, doğumdan sonra 24 saat ile 6 hafta arasında olan kanamalar sekonder olarak adlandırılır. Primer sebepler arasında atoni, plasenta artığı, vajinal doğum sonrası genital kanalda travma, plasenta previa ve invazyon anomalileri, pıhtılaşma defektleri, akut uterin inversiyon vardır. Sekonder postpartum kanama daha çok uterusunda plasenta artığı ve puerperal sepsise bağlıdır (61).

Plasenta previa ve akreata gebeliğin ikinci yarısından sonra meydana gelen kanama sebeplerinin önemli bir bölümünden sorumludur. Akut kanama atakları ve uterin kontraksiyonlar nedeniyle hospitalizasyon ihtiyacı gebeliğin ikinci trimestirından sonra sık görülmektedir (62).

Hemoraji sebebi tedavi edilmez veya kontrol altına alınamaz ise şok ve ölümlerle sonuçlanabilir. Postpartum hemoraji sonrası gelişen ölümlerin çoğu doğumdan sonraki ilk 7 gün içerisinde gerçekleşir (63).

2.8. PLASENTA PREVIA

2.8.1. Tanım

Plasenta previa, plasentanın normal yerleşim yeri dışında, serviks internal os proksimalinde veya 2cm yakınına yerleşmesi durumudur. Genellikle plasenta uterus üst segmentlerine yerleşirken plasenta previa durumunda alt uterin segmenti total veya parsiyel kapatır.

Plasenta previa geleneksel olarak 4 ayrı kategoride sınıflandırılır:

Resim 1’de plasenta previanın sınıflandırılması gösterilmiştir.

1. *Komplet plasenta previa*: Plasenta internal servikal osun tamamını kapatır.
2. *Parsiyel plasenta previa*: Plasenta internal servikal osun bir kısmını kapatır.
3. *Marginal previa*: Plasenta internal os hizasında biter fakat kapatmaz.
4. *Low lying plasenta*: Plasentanın alt uterin segmente yerleşip internal os hizasına ulaşmaması (62)



Resim - 1. : Plasenta previa sınıflandırılması: Üstteki resim plasenta previa marginalis, alttaki resim plasenta previa totalis, sağ ortadaki resim plasenta previa parsiyalisi göstermektedir. (64)

2.8.2. Klinik Önemi

Antepartum kanamalar, histerektomi ihtiyacı, morbid plasenta invazyonu, intrapartum, postpartum hemoraji, kan transfüzyon ihtiyacı, septisemi, trombofilebit plasenta previa ile ilişkili morbiditeyi arttıran sonuçlardır (62).

Plasenta previa nedeniyle gebeliğin ikinci yarısında meydana gelen tekrarlayan kanamalar hastalar üzerinde ciddi duygusal stres yaratmaktadır. Aynı zamanda preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalite sebebidir. Henüz aydınlatılmamış olmasına rağmen konjenital malformasyon riskini de arttırdığı bilinmektedir (65).

2.8.2. İnsidans ve Risk Faktörleri

İnsidans verileri farklı çalışma serilerinde çeşitlilik göstermekle birlikte, plasenta previa yaklaşık olarak 300 doğumda 1, gebeliklerin % 0.3-0.5 inde görülmektedir (66).

Birçok yapılan çalışmada eski uterin skarı öyküsü, yaş, uterin insizyon öyküsü, sigara içimi, multiparite, çoğul gebelik, tekrarlayan abort öyküsü, düşük sosyoekonomik düzey, infertilite tedavileri, erkek fetüs, daha önceki gebeliklerde plasenta previa öyküsü, kokain kullanımı gibi risk faktörlerinin plasenta previa insidansını arttırdığı söylenmektedir (67).

Risk faktörlerini ayrı başlıklar altında inceleyelim;

1. *İlerlemiş anne yaşı* ile daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Bunun nedeni yaştan ziyade, artmış paritenin bir yansıması olabilir. Ancak insidanstaki 10 yıllık dönemde % 0,3'den % 0,7'ye artan yükseliş daha yaşlı bir obstetrik popülasyon değişimine bağlanabilir (68).
2. Yüksek *pariteli* kadınlarda daha sıktır (69).
3. *Çoğul gebelik*: Plasental kütle tarafından oluşturulan yüzey alanındaki artışa bağlı olarak görülür (70).
4. Önceki *sezaryen* doğumların sayısı ile sıklık artar (71). Tek bir sezaryen ile risk % 0,65; iki sezaryen ile % 1,5; üç sezaryen ile % 2,2; dört ve üzeri sezaryen için % 10'dan fazla olarak belirtilmektedir. Plasenta previa

nedeniyle uygulanmış sezaryende histerektomi riski yaklaşık 4 kat artmaktadır (68).

5. *Sigara* içimi: Sigara içicilerinde içmeyenlere göre 2 kat daha siktir. plasenta previa riskini iki katına çıkarmaktadır. Bu artış karbon monoksit hipoksemisine bağlı oluşan plasental hipertrofiye bağlanabilir (72).
6. *Kokain* kullanımı: Kullanmayanlarla kıyaslandığında anlamlı bir risk artışı vardır (73).
7. Plasenta *previalı* hastaların sonraki gebeliklerinde plasenta previanın tekrarlama riski 12 kat daha fazladır.

Kesin olmayan sebepler: Anne yaşı için yapılan kontroller sonrasında plasenta previalı olgularda fetal anomalilerin sıklığı artmış olarak gözlenir. Kesin olmamakla birlikte bunun nedeni fetusta büyüme kısıtlılığı ile ilgili olabilir (74).

2.8.3. Patofizyoloji

Bazı plasentaların fundus yerine alt uterin segmente neden yerleştiği net olarak bilinmemektedir. Uterin skarın plasentanın alt uterin segmente implantasyonuna predispozisyon sağladığı görünmektedir. Gebeliğin progresyonuyla beraber gebeliğin erken döneminde saptanan alt yerleşimli plasentaların %90'ından fazlası serviksten ve alt uterin segmentten uzaklaşır. Bu duruma plasental göç adı verilmektedir. Plasenta normalde daha iyi vaskülarize olmuş alanları tercih etmektedir bu nedenle genellikle serviksten uzak yerleşim gösterir (62).

Plasenta previa patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu konudaki hipotezlerden biri önceki obstetrik cerrahi veya gebeliklere bağlı uterus üst segmentinde suboptimal endometrial alanların varlığı, trofoblastların implantasyonunu uterus alt segmentlere doğru yerleşime teşvik eder (75).

Başka bir hipotez ise, çoğul gebelik gibi büyük plasental yüzey alanı gerektiren ya da azalmış uteroplental perfüzyona yanıt olarak, plasentanın internal servikal osu kapatma olasılığıdır (76).

Plasenta previa ve invazyon anomalileri desidua basalisde meydana gelen defektler sonucu plasentanın anormal invaziv implantasyonu sonucu gelişir (24).

2.8.4. Klinik Bulgular

En tipik özellik ağrısız vajinal kanamadır. Kanama genellikle tekrarlayıcı, aşırı olmayan, ikinci üçayın sonuna kadar görülmeyen özelliindedir. İlk atak genellikle kendini sınırlayan ve nadiren öldürücü olacak kadar boldur. Ancak gebelikte kanama, ilk bulgu olması ve erken haftalarda görülmesi nedeniyle daha sonra gerekecek bir erken müdahale açısından önemlidir. Fetal sıkıntı sıklıkla annede şoka sebep olacak kadar ciddi bir kanama olmadan gözlenmez (77).

Plasenta previa olan olguların çoğunda kanama, normal bir prenatal süreç geçiren kadınlarda sıklıkla herhangi bir uyarı vermeden, ağrısız bir şekilde başlar. Başlangıçtaki kanama sonucu ölüm çok nadirdir. Genellikle daha sonra tekrarlamak üzere spontan olarak kesilir. Plasentanın servikal osun yakınında ama üzerinde olmayacak şekilde implante olduğu gebelik durumlarında, doğum eyleminin başlangıcına kadar kanama olmayabilir. Kanamanın miktarı değişiklik gösterebilir ve klinik olarak dekolman plasenta ile karışabilir. Karın palpasyonu tanı koydurucu değildir. Fakat önde gelen fetal kısmın pelvise yerleşmemiş olmasıyla plasenta previa tahmin edilebilir. Bazen hafif derecede plasenta previada kanama doğum olana kadar görülmeyebilir. Klinik olarak plasenta ayrışmasını taklit edebilir. Plasenta previa olasılığı gebeliğin son yarısında kanama ile başvuran kadınlarda dikkate alınmalıdır. Tanı nadiren yalnızca klinik temellere dayandırılarak konur (78).

Servikal bölgedeki kademeli değişiklikler ve alt uterin segmentteki elastik olmayan plasental bağlantı bölgelerinde oluşan gerilme kuvvetinin kanamaya neden olduğu düşünülmektedir. Yapılacak olan vajinal muayene ve cinsel birleşme de IVM'de bozukluklara neden olup kanamaya neden olabilir. Oluşan kanama anne kaynaklıdır, fakat fetal damarlarda hasar meydana gelirse fetal kaynaklı kanama olabilir (79).

İnternal servikal osun açılması, plasental yapışma alanlarının yırtılmasına neden olur ve böylelikle kanama meydana gelmiş olur. Kanama, alt uterin

segmentteki kas liflerinin kasılmadaki yetersizliğinden dolayı parçalanmış damarları sıkıştırılmaması nedeniyle artar (62).

İlk kanama atağı genellikle 32-34. gebelik haftaları arasında görülür. Olguların yaklaşık yarısında 36. gebelik haftasından önce , % 2'sinde ise 40. gebelik haftasında kanama meydana gelir (80).

Plasenta previalı olguların %10'una dekolman da eşlik edebilmektedir. Klinikte plasenta previa ve dekolman plasenta arasındaki en önemli ayırıcı fark previa olgularında ağrının olmamasıdır (81).

2.8.5.Tanı

Modern doğum hekimliğinde plasenta yerleşimini belirlemede en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir. Ultrasonun güvenilir, doğru ve invazif olmayan bir araçtır. Tanı sırasındaki gebelik yaşı önemli ölçüde doğruluğu etkiler. Daha erken haftalarda tarama yapıldığında muhtemelen plasenta uterusun alt kısmında bulunacaktır. Rutin olarak yapılan 20.-22. haftalardaki anomali ultrasonu çeşitli sorulara neden olmaktadır. Örneğin bu haftalarda görülen aşağı yerleşimli plasenta varlığı doğum sırasında olabilecek plasenta previa için tanı koydurucu mudur veya böyle bir görüntüleme gebelik sonucunda oluşabilecek komplikasyonları azaltır mı? Daha da önemlisi, tarama 32.-34. gebelik haftasında tekrarlanmalı mı, asemptomatik hastalar da kontrol edilmeli mi ve eğer edilecekse ne zaman edilmeli gibi sorular önem kazanmaktadır (82).

24. haftadan önce transabdominal olarak yapılan ultrasonografide plasentaların yaklaşık % 28'i aşağı yerleşimli olarak görülmüştür. Fakat 24. haftada bu oran %18'e düşmüş, termde ise % 3'ü aşağı yerleşimli olarak kalmıştır (83).

Transvajinal ultrason plasenta previa tanısını daha doğru olarak koymakla kalmaz; internal osuyla plasenta kenarı arasındaki ilişkiyi daha kesin olarak tanımlar.

Plasenta previa transvajinal ultrasonla tanımlanan plasental kenarın internal os 3 cm'den daha yakın olmasıdır. İnternal servikal os ve plasenta alt kenarı arasındaki mesafenin yeri ölçülmelidir, çünkü aşağı yerleşimli plasentanın ilerleyen

haftalardaki devamlılığı daha fazladır (84). Resim 2’de 33hf IUMF (in utero mort fetüs), plasenta previa parsiyalis tanısı alan bir hastaya yapılan transvajinal USG ile plasentanın servikal osa göre yerleşimi gösterilmiştir.



Resim 2: 33hf iken IUMF yaşanan plasenta previa parsiyalis TV US görüntüsü (85).

Rutin pratikte yapılan anomali taramasında plasenta yerleşim anomalisinden şüphelenilmezse, plasenta sınırlarının net farkına varılamayabilir. Transvajinal ultrason taraması: plasenta lokalizasyonunu doğrulanması ve ostan plasenta kenarına kadar olan mesafenin ölçülmesinde aşağı yerleşim derecesini tanımlamada yardım için önerilebilir. Yirminci haftada plasenta yerleşiminin ultrason ile taranması birimler için rutin değildir. Plasenta kenarının ultrason taraması sadece anormal fetal duruş, vajinal kanama veya geç gebelikte diğer nedenlerden dolayı yapılan ultrason bulguları değiştiğinde önerilmektedir. Bu gibi vakalarda transvajinal yaklaşım özellikle arka duvardan gelen plasenta previada tavsiye edilmektedir. Bu yaklaşım güvenli ve iyi tolere edilebilir olarak gösterilmektedir (86).

Transperineal sonografi bazı araştırmacılar tarafından kullanılmıştır. Bu yöntem tüm vakalarda internal osun kolay görüntülenmesine izin vermekte ve

plasenta previa da % 90 pozitif öngörü değeri, % 100 negatif öngörü değeri taşımaktadır (87).

2.8.6. Tedavi

Tedavi hastanın semptomatik olup olmadığına bağlıdır. Asemptomatik, tanısı ultrasonografi ile konulan hafif semptomu olan hastalarda izlem tedavisi hem anne, hem de fetus hayatını tehdit etmeksizin uygun bir seçenektir.

Semptom veren olgular ise annenin şartları, ciddi kanama, gebelik haftası ve yenidoğanın özelliklere göre 4 kategoriye ayrılır:

1. 37. haftanın altında gebelik, anne için korkulan bir durum yok. En iyi yaklaşım, anne yaşamında hasara yol açmadan bekleme tedavisidir.
2. 37. haftadan sonra, anne için korkulan bir durum yok, hayatı tehdit etmeyen kanama varlığında gebelik yaşı 37 haftanın üzerinde ise uygun doğum planlanmalıdır; ancak kanama gibi hayatı tehdit eden bir durum olduğunda doğum için çok hızlı davranılmalıdır.
3. Ciddi yaşamı tehdit eden, durdurulamayan kanama, 37 hafta altı veya üstü tedavi için acil sezaryen ile doğum kararı verilmelidir.
4. Uterus kontraksiyonlara bağlı ciddi kanamalarda acil sezaryen ile doğum kararı verilmelidir (88).

Takip Tedavisi

Plasenta previa da perinatal ölüm oranı doğrudan doğumdaki gebelik yaşıyla ilgilidir. Plasenta previalı olgularda izlem tedavisiyle de hem anne, hem de fetus için en düşük riski alarak maksimum fetal gelişimin sağlanmasını, perinatal mortalite ve anne mortalitesinin azaltılmasını amaçlanmaktadır (88).

Takip planıyla tahminen küçük, kendini sınırlayan kanama atakları olan; anne-fetus için ölümcül olmayan, tetiklenmiş travma (cinsel ilişki, vajinal muayene vb) veya doğum yokluğunda, hafif vakalarda (özellikle erken saptanan daha hafif previalarda) vajinal doğuma bile izin verilebilir. Son zamanlarda yapılan

çalışmalarda izlem tedavisiyle oluşabilecek miadı açan gebeliklere bağlı perinatal mortalite gelişebileceği de rapor edilmiştir (89).

İzlem tedavisi sırasında preterm eylem bir problem olarak karşımıza çıkabilir. Yapılan bir çalışmada plasenta previalı kadınların % 40'ında erken membran rüptürü, spontan doğuma gidiş veya 37. gebelik haftasından önce doğum ile sonuçlanan başka problemler gelişebileceğini bulmuşlardır (90).

Preterm eylem için uygulanan tokolitik tedavi mantıklı olabilmektedir. Fakat doğum öncesi kanama varlığı tokolitik kullanımı için bir kontrendikasyon oluşurmaktadır (91).

Vajinal kanama ile birlikte olan uterus kasılmaları ve plasenta ayrışması tokolitik kullanımı için diğer kontrendikasyonlardır. Ek olarak plasenta previa olgularının % 10'una plasenta ayrışması da eşlik edebilir. Bu durumda tokolitiklerin taşikardi, çarpıntı gibi yan etkileri hipovolemi semptomlarıyla karışabilir.

Artmış perinatal ölüm oranı ile hafif kan kaybı olan plasenta previalı olgular arasında ilişki bulunamamıştır. Aksine ağır kan kaybı olan olgularda perinatal kayıplar atmıştır. Akılcı kan transfüzyonlarının uygulanmasıyla bu kayıplar engellenebileceği rapor edilmiştir. İzlem yaklaşımına karşın plasenta previalı kadınların % 20'sinde 32. haftadan önce doğum olmaktadır. Bu vakalarda perinatal ölüm oranı % 73 olarak hesaplanmaktadır (32). Bu problemin oluşumunu önlemek için servikal serklaj uygulanabilse de pratikte kullanılmamaktadır. Yenidoğan ölüm oranı ve ciddi hastalığı annede kortikosteroid kullanımıyla azaltılabilir (92).

2.8.7. Doğum şekli

Plasenta previa tanısında doğum sezaryen ile olmalıdır. Fakat özellikle plasenta previa düşük derecedeyse bu şart değildir. Düşük derecedeki plasenta previa olgularında (low lying plasenta, previa marginalis) ve fetal baş pelvise yerleşmişse gebelerde 37.–38. gebelik haftasından sonrasına kadar vajinal doğum için beklenebilir.

Bazı hastalarda amniyotomiye takiben oksitosin uygulanabilir. Plasenta previa'nın derecesi yüksek ise (plasenta previa parsiyalis veya totalis) doğum acil veya elektif olarak sezaryen ile yaptırılmalıdır. İdeal olan acil durum oluşmadan önce doğumun planlanmasıdır. Acil doğumlarda perinatal ölüm ve ciddi hastalık gebelik haftasından bağımsız olarak kötü yönde etkilenmektedir (92).

Uterusa insizyon eğer mümkünse alt segmente transvers olarak yapılmalıdır. Alt segment yok ise veya vasküler ise bazı hekimler klasik veya De Lee insizyonu önermektedir. Operasyon sırasında zorluk ile karşılaşıldığı zaman transvers alt segment insizyonlar T, J veya U şekline dönüştürülebilir (93).

Uterus alt segmentinin kas yapısı zayıftır. Kontraksiyon ve retraksiyon plasenta yatağındaki sinüslerde tıkanmayla sonuçlanır. Bu yüzden ameliyat sırasında kanama sık değildir (94).

Kanama kontrolünün sağlanmasında zorlanıldığında, kanayan sinüsler travmatik sütürler ile kontrol altına alınmalıdır. Eğer bu yöntem ile başarı sağlanamamış ise uterus paketlenmelidir. Fakat bu yöntemin dezavantajı uterusun her yönde eşit kapanmaması, ayrı kalan alanlardan kanama olabilmesi ve bu kanamanın katlar arasında gizli kalabilmesidir. Plasenta yatağındaki kanamayı durdurmak için balon tamponadı uygulaması veya myometriyum içine PGF2 α uygulanmasının yararlı olduğu vakalar bildirilmiştir.

Son dönemde mümkünse uterus arteri embolizasyonu uygulanmasında yüz güldürücü sonuçlar da alınmaktadır. Buradaki sıkıntı olanakların kısıtlı olması ve doğum sırasında müdahale edebilecek radyoloji uzmanı bulunamayabilmesidir. Eğer kanama kontrol altına alınamıyorsa internal iliak arter ligasyonu ve hatta histerektomiye gerek duyulabilir (95).

2.9. Plasenta İnvazyon Anomalileri

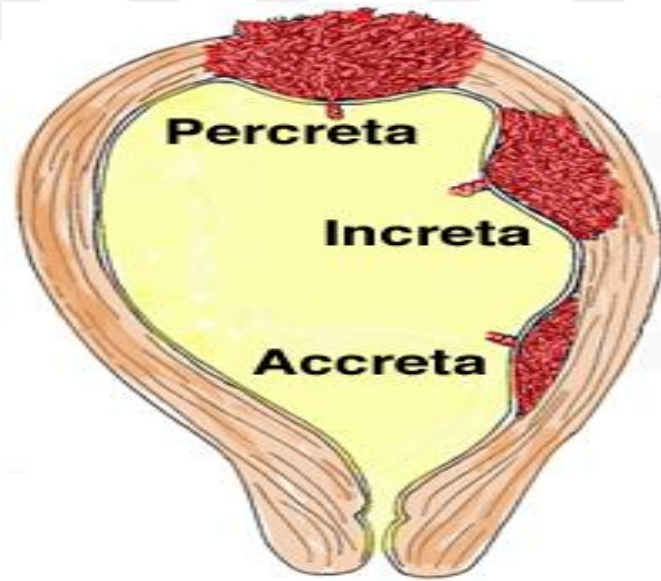
Plasental adezyon anomalileri, uterusun desidua tabakasındaki defekt sebebiyle trofoblastların patolojik penetrasyonu ile karakterizedir (96). Sıklıkla doğum sonrası plasentanın el ile çıkarılmadığı zaman tanı konur. Plasenta

akreatanın el ile zorla çıkarılmaya çalışılması histerektomi ile sonuçlanabilecek dramatik kanamalara yol açabilir (97).

Plasenta akreata terimi uterus duvarına yapışık olarak devam eden plasenta implantasyonunu tanımlamak için kullanılır. Plasenta villusları myometrium içine kusurlu desidualizasyon oluşturacak şekilde saplanmışdır. Eğer villuslar myometriuma girmişse plasenta inkreata olarak adlandırılır. Eğer invazyon serosal yüzeye ulaşacak kadar derinlere gidiyor ise plasenta perkreata olarak adlandırılır(Şekil 4).

Her ne kadar sık olmasa da özellikle kanama uterus perforasyonu, infeksiyon, cerrahi yaklaşımda zorluk ve diğer komplikasyonların sonucu olarak gelişir. Annede ölüm ve ciddi hastalık yaratabilecek bir sorundur (98).

En önemli risk faktörlerinden biri uterin skann bulunduğu plasenta previa vakalandır Bu durumda sezaryen doğum ve geçirilmiş intrauterin işlem öyküsü risk açısından önem arz etmektedir (99).



Şekil - 4. : Plasenta İnvazyon Anomalileri (100)

2.9.1. İnsidans

Yaklaşık doğumların 1/2.500'ünde görülür. Son 50 yılda muhtemelen sezaryen doğumların artışına bağlı olarak arttığı gözlenmiştir (101).

Anormal plasental invazyonların kendi içlerindeki görülme yüzdeleri, plasenta akreta %81.6, plasenta inkreta %1 1.8, PP ise %6.6 oranındadır (102).

Risk faktörleri uterus alt segmentteki eski kesi hattının üzerine yerleşmiş implantasyon veya kürtaj sonrası gelişen Asherman sendromudur. Plasenta previa vakaların üçte birinde tanımlanır ve kadınların % 25'inde sezaryen ile doğum yapma öyküsü bulunur. Yaklaşık olarak ¼ olguda önceden uygulanmış kürtaj, diğer ¼ de grand multiparite (5 veya daha fazla) vardır (103).

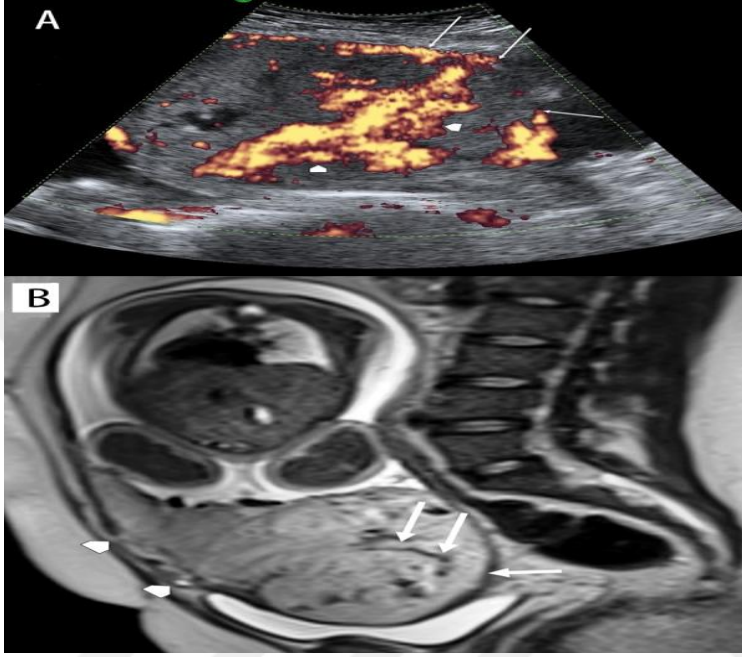
2.9.2. Tanı

Plasenta akreata tanısı klinik izlemde tanımlanan bazı histolojik ve klinik kıstaslara göre konur. Doğumdan önce plasenta akreatadan şüphelenilse de, tanı doğumun üçüncü evresinde plasentanın nazikçe çıkarılmaya çalışılmasında başarısız olduğunda doğrulanacaktır. Eğer doğumdan önce şüphelenilmezse, plasentanın kısmi veya tam olarak el ile çıkarılmasının mümkün olmaması veya uterus ile plasenta arasında tam veya kısmi bir ayrılma planı bulunamadığında plasenta akreata tanısı konabilir. Plasentanın zorla çıkarılması sonrası implantasyon alanından ağır bir kanama oluşur. Doğum sonu kanama sebebiyle yapılan histerektomi sonrası doku örneklerinde akreatanın histolojik olarak saptanması ile kesin tanı konur (104).

USG ve MR anormal plasentasyonu gösteren ana görüntüleme yöntemleridir. MRI plasental invazyon derecesini belirleme yönünden daha sensitiftir. Anormal plasentasyon morbiditeyi arttırmaktadır. Tanı MR veya USG ile konduğunda preoperatif planlamaya rağmen postoperatif komplikasyon ve hospitalizasyon süresi yönünden belirgin fark gözlememektedir (105). Resim 2'de gösterildiği gibi MR ile görüntülemelerde plasenta invazyon anomalilerinde myometriyumun incilmesi, plasental dokuda heterojenite artışı, plasental kabarma alanları, plasental septasyon artışı, subplasental vaskülarizasyon ve plasental bantların varlığı izlenebilmektedir (106).

Renkli Doppler sonografi kullanımıyla tanı duyarlılığı geliştirilmektedir. İki çok önemli tanı kıstası vardır: Uterus serozasıyla mesane arasındaki ve retroplasental damarlar arasındaki mesafenin 1 mm'den daha yakın olması ve plasenta içinde geniş lakünlerin varlığıdır (107). Aşağıda Resim 2'de plasenta perkreata almış bir hastanın

doppler USG ve MR görüntüleri görülmektedir. Plasenta ve myometrium arasındaki retroplasental boşluğun kaybı ve doppler görüntülemeye anormal vaskülarizasyon dikkat çekmektedir.



Resim 3: 25 yaşında, 32hf gebe, plasenta previa grade IV. (A) Color Doppler ultrasound: Türbülant akım olan placental lakünler (okla gösterilen alanlar) (B) MRI: Heterojen plasental alanlar, plasental kabarıklıklar (ok), incelmış myometrium(okla gösterilen alanlar) (105).

2.9.3. Anormal İnvazif Plasentada Yönetim

Plasenta akreata durumunda sıklıkla önerilen klasik yaklaşım radikal çıkartmaya yönelik operasyonlardır. Eğer risk faktörleri ve prenatal görüntülemelerin hepsi bu tanıyı desteklerse, özellikle fertilitésinin devamını istemeyen hastalarda genellikle sezaryen histerektomi planlanır. Eğer plasenta akreata doğum sonrası saptanırsa, plasenta mümkün olduğunca çabuk çıkarılır. Birçok olguda plasentanın zorlayarak çıkarılması yoğun kanamaya yol açar ve histerektomi zorunlu olur.

Anormal invazif plasentadan doğum öncesi şüphelenilmez ve plasenta akreatanın zorla çıkarılmasıyla ilişkili olan doğum sonu kanama oluşursa, hastanın isteğine ve serviks kanalın duruma bağlı olarak birçok seçenek gündeme gelir.

Fertilitenin devamı konusunda bir istek yoksa veya hemodinamik durum kararlı değilse histerektomi uygulanmalıdır. Diğer taraftan cerrahi (hipogastrik arterlerin bağlanması) veya radyolojik (uterus arterlerinin embolizasyonu) teknikler kullanılarak uterusu koruma girişimleri yapılabilir. Uterusun tampon ile doldurması, plasenta yatağının dikilmesi, prostaglandin uygulanması, aorta bası uygulanması ve argon ışın koagülasyonu gibi diğer yöntemler kan kaybını azaltmak için vaka yayını olarak yayımlanmıştır (62).

Plasentayla ilgili alternatif tıbbi yaklaşımlar daha konservatiftir. Bazı olgularda plasenta akreatanın başarılı konservatif yönetimi rapor edilmiştir. Plasenta akreatanın nasıl tespit edildiğine bağlı olarak 2 farklı konservatif tedavi kullanılabilir.

1. Doğumun 3. evresinde keşfedildiğinde plasentayı çıkarmak için zorlamamak: Konservatif tedavi için hastanın hemodinamik durumu dengedeysen ve sepsis riski yoksa plasentanın bir kısmını veya tamamını uterusu bırakmaktır.
2. Doğum öncesi plasenta akreatadan şiddetle şüphe edildiğinde (öykü, ultrason ve/ veya magnetik rezonansın tanı verilerine dayanarak) plasentanın tam pozisyonu ultrasonla belirlenir. Gerekirse umbilikusun üstüne kadar genişletilebilecek göbek altı orta hatta insizyon ve plasentanın yapıştığı yerden uzakta, klasik uterus insizyonu ile sezaryen planlanır. Bebek çıkarıldıktan sonra plasenta 5 IU oksitosinin ven içine enjeksiyonu ve orta şiddette kord traksiyonu ile dikkatlice çıkarılmaya çalışılır. Eğer bu başarısız olursa plasentanın “akreata” olduğu düşünülür. Kordon plasenta insersiyondan kesilir ve plasenta uterusu bırakılıp uterus kapatılır. Proflaktik antibiyotik tedavisine 10 gün devam edilir (amoksisilin ve klavulonik asit) (108).

Konservatif Tedavi Sonrası Takip ve Tamamlayıcı Terapi

Doğum sonrasında da plasentanın tam olarak kendi kendine emilmesine kadar bütün hastalar haftalık görülür. Kanama, ağrı veya klinik enfeksiyon bulgularını tespit etmek için ultrasonografi ve fizik muayene yapılır. Sepsisi olan veya olmayan endometrit durumlarında klinik takibi geliştirmek ve antibiyotik seçimine yardım için

CRP, kan sayımları çalışılır ve bakteriyolojik çalışmalar vajinadan için örnekler alınır (109).

Metotreksat, uterus arteri embolizasyonu ve sulproston birçok vaka yayınında konservatif tedavi içerisinde tanımlanan 3 tamamlayıcı tedavidir. Plasenta yerinde bırakıldığında metotreksat uygulaması sonrasındaki sonuçlar çok değişkendir. Yedi gün içerisinde plasentanın tam olarak çıkmasından 6 ay içinde ilerleyici emilmeye kadar değişmektedir (110). Sulproston doğum sonu kanama durumunda kullanılan iyi bilinen bir uterotonik ajandır. Doğum sonu kanamayı önlemek veya tedavi etmek için kullanılabilir. Veriler henüz konservatif tedaviye bu uygulamanın eklenmesinin yararını kanıtlayamadı. Ancak sulproston kullanımının doğum sonrası 2 veya 3 gün içinde ciddi doğum sonu kanamanın önlenmesinde payı bulunabilir (111).

Konservatif tedavi dikkatlice uygulanmalıdır. Konservatif tedavinin başarısızlığı ile birlikte sepsis ve kanamayı içeren komplikasyonlar mümkündür (112). Konservatif tedavi sonrası kanama ve/veya sepsis durumunda histerektomi gerekli hale gelebilir. Şu anda anne ölümü ve ciddi hastalığı riskini değerlendirmek için bu stratejiyle tedavi edilmiş hastaların sayısı oldukça azdır. Bu nedenle konservatif tedavi sadece çok sıkı şekilde takibi yapılabilecek, yeterli donanım ve kaynaklara sahip merkezler için uygundur (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Klinik Değerlendirme

Çalışma öncesi Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

Bu çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniğine 2016 mart -2016 ağustos tarihleri arasında başvuran, operasyonları merkezimizde gerçekleştirilmiş plasenta previa ve/veya plasenta akreata tanısı konmuş 40 (kırk) gebe hasta ve kontrol grubunu oluşturan term gebeliği olan plasenta previa veya invazyon anomalisi olmayan 40 (kırk) gebe hasta olmak üzere 80 (seksen) gebe hasta dahil edildi. Plasenta invazyon anomalisi olarak plasenta akreata olguları seçildi. Çoğul gebelikler, kronik hastalığı olan gebeler, preeklampsi tanısı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait demografik veriler, operasyon öncesi ve operasyon sonrası laboratuvar parametreleri (rutin tamkan parametreleri), jinekolojik ve obstetrik öyküleri, operasyondaki kesi şekilleri, plasental invazyon olup olmadığı, intraoperatif veya postoperatif yapılan kan transfüzyon tipleri ve miktarları, operasyon sırasında veya operasyon sonrası komplikasyon gelişen hastalarda yapılan cerrahi müdahaleler dikkate alınmıştır.

3.2. Kan Örneklerinin Saklanması ve Örneklerin Çalışılması

Operasyon öncesi ve operasyon sonrası rutin istenen hemogram tetkikleri hastanemiz laboratuvarında değerlendirildi. Hemogram Japonya menşeli SYSMEX marka XN-1000 model cihazda hemoglobin: 11-16 g/dL, hematocrit:%36-44 platelet: 100-300 $10^3/\mu\text{L}$ referans aralığında çalışıldı.

Previa ve kontrol grubundan 6 ay içerisinde toplanan ve hemogram tüplerine alınan kan örnekleri çalışma başlayıncaya kadar -80°C arasında saklandı. 'İnhibin A

testi, Triturus cihazında AnshLabs kiti ile ve MİKRO ELISA yöntemi ile çalışıldı. Pg/ml cinsinden sonuç verildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilecek veriler SPSS Windows (version 21.0; SPSS, Chicago, IL) programı kullanılarak analiz edildi. Öncelikli olarak veriler tanımlayıcı istatistik yapılarak sıklık ve dağılım yönünden incelendi. Nicel veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak verildi. Veriler normal dağılıma uygunluğu açısından Kolmogorov-Smirnov testi ve histiogram eğrisi ile değerlendirildi. Veriler analiz edilirken kategorik değişkenler için Ki kare ve tekrar analizleri için Mc Nemar, normal dağılıma uyan değişkenler için Student t testi, One way Anova, paired t testi, normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann Whitney U, Kruskall Wallis, Wilcoxon analizleri yapılarak değerlendirildi. İstatistik olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Tablolar ve grafikler çizilirken Excell programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniğine 2016 mart -2016 ağustos tarihleri arasında başvuran, operasyonları merkezimizde gerçekleştirilmiş plasenta previa ve/veya plasenta akreata tanısı konmuş 40 (kırk) gebe hasta ve kontrol grubunu oluşturan term gebeliği olan plasenta previa veya invazyon anomalisi olmayan 40 (kırk) gebe hasta olmak üzere toplam 80 (seksen) gebe hasta dahil edildi. Çalışmamızla ilgili tablolar ve grafikler aşağıda gösterilmiştir.

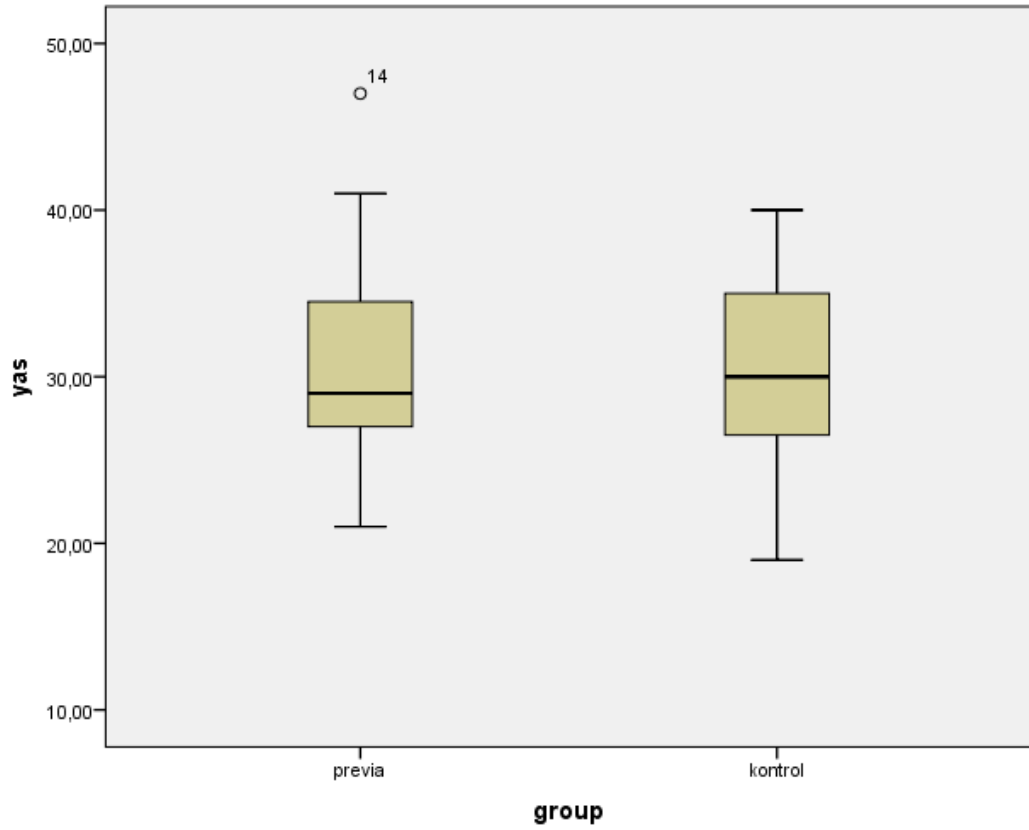
Aşağıdaki tabloda çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravide, parite, yaşayan çocuk sayısı, gebelik haftası, doğum ağırlığı gibi demografik verilerin minimum-maksimum ve ortalama değerleri gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastalara ait demografik veriler

	N	Min-Max	Ortalama	Std sapma
Yaş	80	19-47	30,8	5,5
Gravide	80	1-8	3,7	1,4
Parite	80	0-5	2,3	1,2
Yaşayan	80	0-5	2,2	1,2
Gebelik haftası	80	32-40	37,2	1,4
Doğum ağırlığı (gr)	80	2100-4100	3099	427

Previa grubumuz 21-47 yaş arasındaki kişilerden oluşurken, kontrol grubunda 19-40 yaş kişiler yer almaktaydı. Ortalama yaşlar sırasıyla previa grubunda 30,9 iken kontrol grubunda 30,7 idi. (Grafik 2)

Grafik 2: Previa ve kontrol grubu yaş grafiği



80 kişilik hasta grubunun %50'sini plasenta previa tanısı almış hastalar, %20'sini ise plasenta akreata tanısı almış hastalar oluşturmuştur.

Tablo 2'de çalışmaya dahil olan hastaların plasenta invazyon anomalisi dağılımı gösterilmiştir. Plasenta invazyon anomalisi tanısı alan hastaların tümü terminolojik olarak plasenta akreata olarak kabul edilmiştir. Histopatolojik veriler, USG ve perop klinik tanılarına göre ayrıntılı incelediğimizde; plasenta perkreat a %5 (n:4), plasenta inkreat a %3,8 (n:3), plasenta akreata %11,3 (n:9) oranında görülmüştür.

Tablo 2: Çalışmaya alınan populasyonun plasenta invazyon anomalisi dağılımı

		N	%
	Plasenta Akcreata yok	64	80
	Pl akcreata	9	11,3
	Pl inkcreata	3	3,8
	Pl perkcreata	4	5
	Toplam	80	100

Tablo 3:Hastaların preoperatif ve postoperatif kan değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

		N	Ortalama	Std Sapma	P değeri
Preop Hb (g/dl)	Previa	40	11,1	1,2	0,27
	Kontrol	40	11,5	1,2	
Postop Hb (g/dl)	Previa	40	9,1	1,2	0,00
	Kontrol	40	10,3	1,1	
Preop Hct (%)	Previa	40	34,4	3,9	0,583
	Kontrol	40	35,4	3,6	
Postop Hct (%)	Previa	40	28,5	4	0,00
	Kontrol	40	31,5	3,1	
Preop Plt (10 ³ /μL)	Previa	40	230,9	80,1	0,587
	Kontrol	40	235,6	63,5	
Postop plt (10 ³ /μL)	Previa	40	197,4	90,7	0,351
	Kontrol	40	206	53,8	

Hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası tam kan değerleri karşılaştırıldı. Operasyon sonrası tam kan değerleri, operasyon esnasında veya sonrasında yapılan kan ürünleri transfüzyonlarından sonraki değerlerdir. Operasyon öncesi ve sonrası hematokrit, hemoglobin sayısı açısından vaka kontrol grubu arasında istatistiksel fark anlamlı olduğu söylenemezken, previa grubunda postoperatif Hb ve Hct değerlerinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

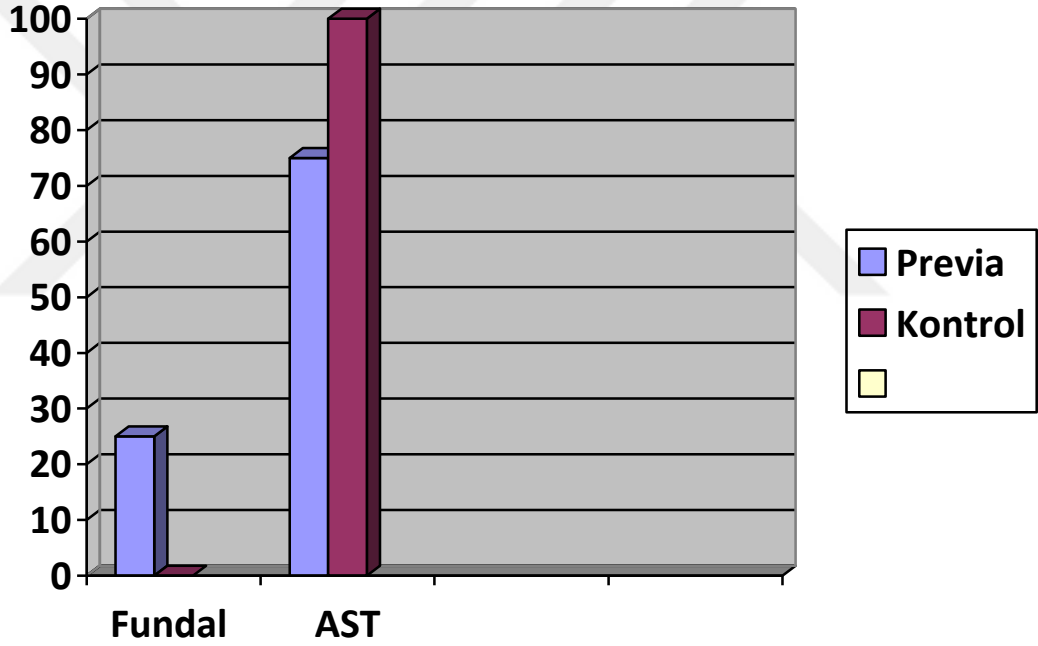
Preop Hb değerleri karşılaştırıldığında $p=0,27$, preop Hct değerlerine bakıldığında $p=0,583$ olup gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Postop Hb ve Hct değerleri incelendiğinde previa hasta grubunda Hb ve Hct değerinde azalma $p=0,00$ istatistik skoruna göre anlamlı bulunmuştur. Buna göre plasenta previa ve/veya plasenta akreata tanısı alan hastaların operasyon esnasında daha çok kan kaybı olduğu sonucuna varılabilir. Ancak trombosit sayısında gruplar arasında preoperatif ve postoperatif değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır ($p=0,587/ p=0,351$). Hastaların preoperatif ve postoperatif tam kan sonuçları tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Previa ve kontrol grupları arasında gebelik yaşı, doğum ağırlığı, transfüzyon ihtiyacı, operasyon süresi yönünden karşılaştırma

Gebelik haftası		Ortalama	Std sapma	P değeri
	Previa Kontrol	36,5 37,9	1,3 1,3	0,00
Doğum ağırlığı (gr)				
	Previa Kontrol	2948 3250	395,8 408	0,01
Transfüzyon ihtiyacı (ünite sayısı)	Previa Kontrol	1,7 0,05	1,4 0,34	0,00
Operasyon süresi (dk)				
	Previa Kontrol	68 36	24,5 8,4	0,00

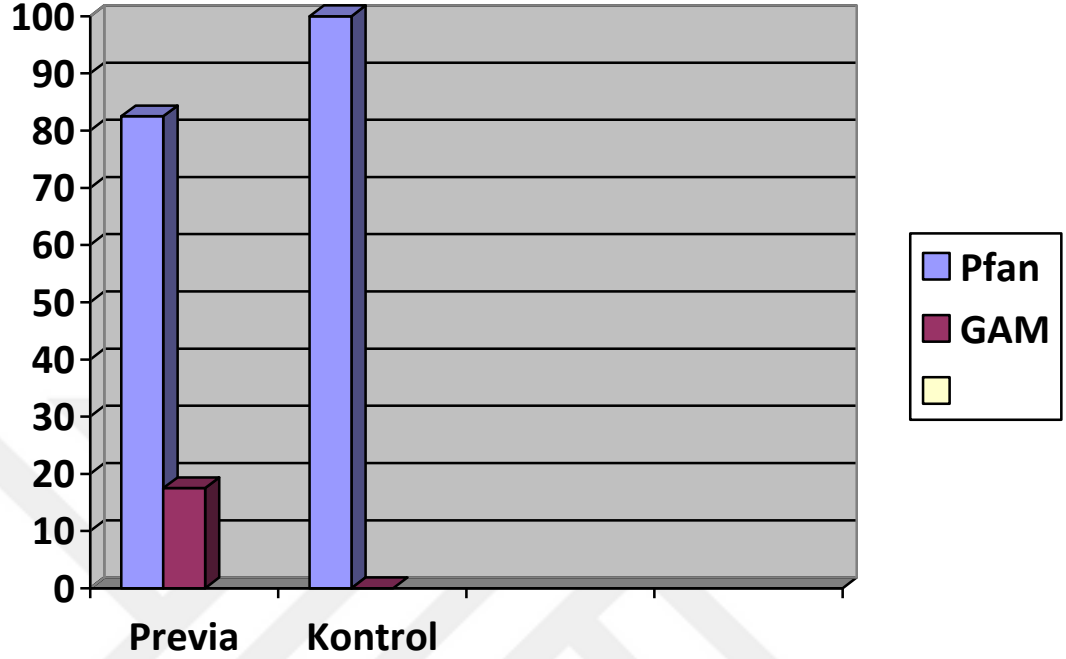
Bulgularımıza göre tablo-4'te belirtildiği gibi plasenta previa tanısı almış hastaların daha erken gebelik haftalarında opere oldukları ($p=0,00$) ve daha düşük doğum ağırlıklı bebek doğurdıkları yönünde ($p=0,01$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine çalışmamızda previa tanısı almış hastalarda transfüzyon ihtiyacının arttığı ($p=0,00$) ve operasyon süresinin uzadığı yönünde ($p=0,00$) istatistiksel olarak fark bulunmuştur.

Grafik 3: Grupların uterus kesi çeşitlerine göre karşılaştırılması



Yukarıdaki grafik 3'de previa tanısı almış hastaların %75'ine alt segment transvers uterin insizyon ,%25'ine fundal kesi uygulandığı ;kontrol hastalarının tümüne ise AST kesi uygulandığı görülmektedir. P değeri $<0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grafik 4: Grupların cilt insizyon çeşitlerine göre karşılaştırılması



Çalışmamızda kontrol hastaların tümüne, 33 (%82,5) previa hastasına pfannenstiel insizyonla cilt kesisi uygulanmıştır. 7 (%17,5) previa tanısı almış hastaya GAM kesi uygulanmıştır (Grafik 4).

Previa grubunda 12 kişiye yani %14,5 oranında peroperatif dren konulmuştur.

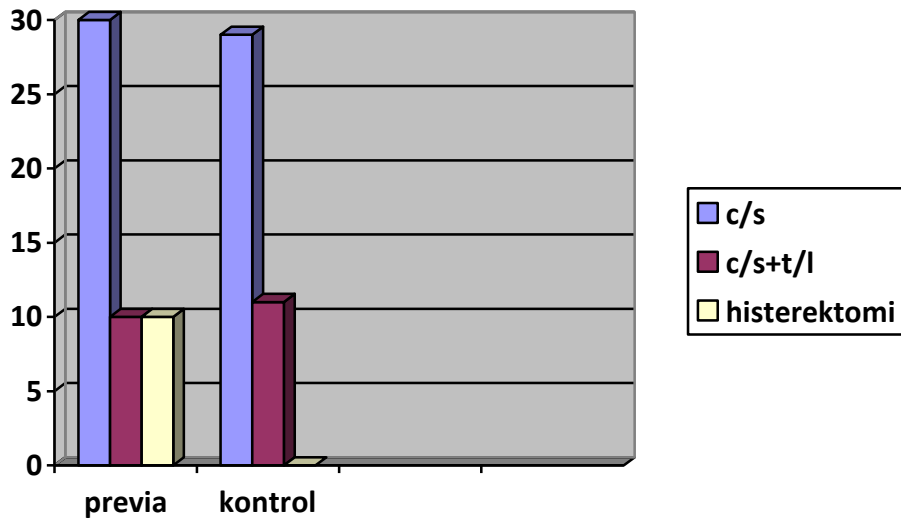
%3,8 (n:3) oranında komplikasyon olarak sadece mesane yaralanması gerçekleşmiştir.

Tablo 5: Sezeryana ek cerrahi yöntemler

Ek cerrahi yöntemler	N	%
Yok	56	70
Bilateral HAL	11	13,8
Kompresyon sütürü	3	3,8
Balon tamponad	1	1,3
Bil HAL + UAL	1	1,3
Bil HAL + Balon tampon	3	3,8
Kompresyon sütürü + Balon tampon	3	3,8
Bil HAL + UAL + Kompresyon sütürü	1	1,3
Bil HAL + Kompresyon sütürü+ Balon tamponad	1	1,3
Toplam	80	100

Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 24 (%30)' unda kanama kontrolünü sağlamak amacıyla ek cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur. Bu yöntemlerden en çok kullanılanı %13,8 oranında bilateral HAL olmuştur. Hastaların %11,5'unda kombine cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur.

Grafik 5: Uygulanan Cerrahi Operasyon Biçimleri



Hasta ve kontrol grubunun tamamı sezeryan ile doğum yapmıştır. %26,3'üne(n:21) tüp ligasyonu da yapılmış olup, %12,5(n:10) oranında hasta histerektomi operasyonu geçirmiştir(Grafik 5).

Çalışmaya alınan 80 hastanın 49'u sadece sezeryan operasyonu geçirmiş, 21 hastanın tüp ligasyonu istemi olmuştur. 40 previa hastasının 10'unda (%25) histerektomi ihtiyacı olmuştur.

Tablo 6: İnhibin-A değerleri (pg/ml)

İnhibin-A		Min	Max	Ortalama	Std Sapma	P değeri
	Previa	10	2576	692	664	0.124
	Kontrol	9,4	5208	948	926	

Operasyon öncesi previa ve kontrol grubunun kanda inhibin-a değerlerine bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

40 kişilik previa grubunda akreatası olan 16 kişi sadece previa tanısı almış 24 kişi ile kendi aralarında inhibin-A düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p=0.508$).

5. TARTIŞMA

Plasenta previa; plasentanın alt uterin segmente yerleşip internal servikal osu kısmen veya tamamen kapatması durumudur.

Plasenta previa ve plasental yapışma anomalileri ciddi maternal morbidite ve mortaliteye sebep olan, son yıllarda artan sezaryan oranlarına paralel olarak görülme sıklığı artan masif obstetrik kanama sebepleridir. Bu hastaların doğumu ile ilgili etkin bir yönetim planı oluşturabilmek için antenatal dönemde invazyon anomalileri açısından dikkatle değerlendirilmeleri çok önemlidir (62).

Özellikle anormal invaziv plasentasyon, uterin duvara plasenta invazyonunu ve şiddetli kanamayla beraber uterin duvardan plasentanın kolay ayrılmayabileceği durumu tanımlar. Masif postpartum hemoraji ile ilişkili hayatı tehdit edici bir komplikasyondur (114).

Antepartum kanamalar, histerektomi ihtiyacı, morbid plasenta invazyonu, intrapartum, postpartum hemoraji, kan transfüzyon ihtiyacı, septisemi, trombofilebit plasenta previa ile ilişkili morbiditeyi arttıran sonuçlardır (35).

Maternal serumda taranabilecek bazı biyokimyasal markerların düzeyi gebelik komplikasyonlarının öngörülmesi ve minimize edilebilmesi açısından belirleyici olabilmektedir. Bu markerların yardımıyla potansiyel yan etkiler belirlenebilir, risk sınıflaması yapılabilir ve gebelik komplikasyonlarının etkin yönetimi için gerekli şartlar sağlanabilir. Bu amaçların ışığında literatürde morbidite ve mortalite riski taşıyan plasenta previa ve plasenta akreatada bazı markerların maternal serumda düzeyine bakılmıştır.

Dreux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anöploidi taramasında kullanılan ikinci trimester serum biyokimyasal markerlarından AFP ve B-HCG artışı plasenta invazyon anomalileri ile ilişkili bulunmuştur (115).

Bazı vaka sunumu, vaka-kontrol ve kohort çalışmalarında plasenta previa ve plasenta invazyon anomalilerinde AFP değerlerinin arttığı, ikinci trimesterde taranan maternal serum AFP MoM değerlerinin 2 veya 2,5 üzerinde olduğu tanımlanmıştır (116-118). AFP değerlerinin yükselme nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Plasental patoloji çalışmaları AFP artışını koryonik villitis ve plasental vasküler lezyonlara bağlamıştır (119).

SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) 2008 yılında yayınladığı obstetrik komplikasyonlarla ilişkili anormal maternal serum marker analitleri isimli derlemesinde ikinci ve üçüncü trimesterde saptanan plasenta previa ve açıklanamayan AFP artışında plasenta akreata, inkreata veya perkreatadan şüphelenilmesi, plasental-uterin yüzün USG, MRI ile değerlendirilmesi gerektiğini önermiştir (120).

PAPP-A 10-14. Gestasyonel haftalarda HCG ile birlikte taranan birinci trimester anöploidi tarama markırıdır. Plasenta ve desidua tarafından üretimi gerçekleşir. Trofoblast invazyonunu, plasentada glukoz ve amino asit transportunu sağlayan IGF'yi arttırır (121). PAPP-A, trombin proteaz aktive reseptör (TPAR) sinyali ile trofoblastik invazyon regülasyonunda rol oynar (122)

Desai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada histolojik olarak plasenta invazyon anomalisi olduğu doğrulanan 16 kadın ve invazyon anomalisi olmayan plasenta previası olan 66 hasta karşılaştırılmış invazyon anomalisi olan grupta birinci trimester PAPP-A değer artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Akreata olgularında PAPP-A median MoM değeri 1.68, akreatası olmayan olgularda median MoM değeri 0.98 olduğu görülmüş ($P = 0.002$). free beta hCG için, median MoM değeri akreata olgularında 1.00 ve akreatası olmayan olgularda 1.01 olup fark gözlenmemiştir (123).

Lyell ve arkadaşlarının yaptığı geniş retrospektif kohort çalışmasında 140,577 hasta üzerinde birinci trimester tarama testlerinde bakılan PAPP-A ve human chorionic gonadotropin (hCG), ve ikinci trimesterde bakılan AFP, hCG, unconjugated estriol (uE3), inhibin (INH) sonuçları taranmış. Plasenta previa ve akreata tanısı almış 39 hasta ve plasenta previası olan ama akreatası olmayan 844

hasta karşılaştırılmış. Akreatası olan previa tanısı almış hastalarda sadece birinci trimesterde PAPP-A değerlerinin yaklaşık 6 kat artış gösterdiği saptanmış (124).

Thompson ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada 344 normal, 17 plasenta akreatası ve 155 plasenta previa vakası incelenmiş. Maternal serum B-HCG ve PAPP-A MoM değer dağılımını karşılaştırmışlar. B-HCG median MoM değeri kontrol grubunda 1.04, plasenta previa hasta grubunda 1.08 iken plasenta akreatası grubunda 0.81 saptanmış. Previa ve akreatası grubu B-HCG MoM değeri açısından ($p=0.06$) istatistiksel olarak anlamlı dağılım göstermiş. Median PAPP-A MoM değerleri kontrol grubunda 1.01 ve previa grubunda 1.05 ($p=0.83$), akreatası vakalarında 1.22 ($p=0.16$). Her iki markerın kontrol grubuna göre anlamlı dağılım gösterdiği bulunmuş (4).

İnhibin, TGF-Beta süper ailesinden disülfid bağları olan alfa ve beta subünitleri olan dimerik glikoprotein yapılı bir hormondur. Ön hipofizden salınan FSH baskılayıcı görevi vardır. Down sendromu ile ilişkili gebeliklerde yüksek konsantrasyonlarda görülmektedir. Over, testis, plasenta, pankreas gibi çeşitli dokulardan salınıp hücre proliferasyonu, apoptoz, folikülogenez, immünmodulasyon gibi fizyolojik olaylara katılır. İnsan plasentasında sinsityotrofoblast ağırlıklı olmak üzere sitotrofoblastlarda ekspresyon edilir. İn vitro çalışmalarda sitotrofoblast sinsityalizasyonuna aktivin yardımıyla katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Maternal anne kanında gestasyon haftası ilerledikçe düzeyi artmaktadır. Üçüncü trimesterde özellikle 36.gebelik haftasında serumda maksimum düzeye ulaşmaktadır (3).

İnhibin özellikle ovaryan rezerv ve fonksiyon, polikistik over sendromu, over kanseri ve özellikle gebelikte preeklampsi ve Down Sendromu taramasında potansiyel klinik önem taşımaktadır (125).

İkinci trimester tarama testi olan üçlü teste inhibin-A eklenmesi Down taramasında prediktif değeri arttırmaktadır (55). Normal gebeliklere göre Down Sendromu bebeği olan anne kanında yapılan üç ayrı çalışmada sırasıyla 1.9, 3.6, 1.3 kat İnhibin-A değerleri artış göstermiştir (55, 126, 127).

Plasentadan salınan TGF beta proteini yapısındaki İnhibin-A hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda görev alır. Anormal plasentasyon ve trofoblastik fonksiyonu gösterebilen dikkat çekici bir biyokimyasal markerdir. Normal gebeliğe göre preeklampside dolaşımdaki İnhibin-A artışı anlamlı bulunmuştur (49, 128). Yapılan çalışmalarda preeklampsi tanısı almış hastalarda en erken 10-15. Gestasyonel haftada serum İnhibin-A değerinin uyarıcı olduğu görülmüştür. Muttukrishna ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada erken başlangıçlı preeklampside inhibin-A değerlerinin maternal plazmada artış gösterdiğini saptamışlardır (58).

Keelan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha sonra preeklampsi gelişen hastalarda belirgin İnhibin-A artışı gözlenirken, idiopatik nedenli düşük doğum ağırlıklı bebek öyküsü olan gebeliklerde İnhibin-A artışı gözleymemişler (129).

Sebire ve arkadaşları aynı gestasyonel haftalarda olan şiddetli preeklampsi geçiren hastalarda normal gebelere göre maternal serum İnhibin-A değerlerinin yaklaşık 10 kat fazla olduğunu bulmuşlar (130).

Yazdani ve arkadaşları 14-18. Gestasyonel haftalarında 231 kadına dördü test uygulamışlar. Tarama sonucu pozitif olan grupta preeklampsi, intrauterin büyüme gelişme geriliği (IUGR), erken membran rüptürü (EMR) gibi bazı gebelik sonuçlarının istatistiksel olarak daha sık görüldüğü saptanmış. Preeklampsili hastalarda retrospektif bakıldığında, İnhibin-A düzeylerinin yükselmesiyle korelasyon gösterdiği ($p<0.001$), normal gebelikte İnhibin-A ortalama değeri 297.072 pg/ml (1.318 MoM) iken preeklampside ortalama 418.684 pg/ml (2.037 MoM) değerinde izlenmiş. İnhibin-A değer artışı ile IUGR ilişkili bulunmuş ($p=0.02$). Preterm doğumlarda İnhibin-A artışı korelasyonu anlamlı bulunmuş ($p=0.001$) (131).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarda maternal serumda ikinci trimesterde bakılan İnhibin-A'nın dördü testte Down sendromu taramasında yaygın kullanılmasının yanı sıra preeklampsi, IUGR, preterm eylem gibi obstetrik komplikasyonları predikte edebileceği anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada, gebeliğin komplikasyonu olan anormal plasentasyonun yol açtığı plasenta previa ve akreatada potansiyel klinik önem arz edebilecek plasental kaynaklı bir hormon olan inhibin-A düzeyinin prediktif değerini belirlemeyi amaçladık. Previa grubunda ortalama inhibin-A değerı 692 pg/ml, minimum 10 ve maksimum 2576 pg/ml; kontrol grubunda ortalama inhibin-A değerı 948 pg/ml, minimum 9.4 ve maksimum 5208 pg/ml idi. Gruplar arasında İnhibin-A artışına dair istatistiksel fark bulunamamıştır (p=0.124).

İnhibin-A gestasyonel hafta ilerledikçe giderek artar ve 36. Haftada maksimum seviyeye ulaşır. Bu çalışmada limitasyonumuz inhibin A düzeylerini gebeliğin sonunda değerlendirmemizdir. İnhibin a düzeyi ilk veya ikinci trimesterde değerlendilebilseydi, plasenta previa ve plasenta akreatada olgularında fark saptanma olasılığı olabilirdi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sezeryan sayısının artmasıyla beraber görülme sıklığı artan hemoraji nedeniyle anne ölümü sebeplerinden olan plasenta previa ve akreata, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir toplum sağlığı sorunudur. Plasenta previa, plasenta akreata ve perkreata gibi anormal plasentasyon sonucu oluşan durumlar yoğun postpartum hemorajiye sebebiyet verip kimi zaman histerektomi endikasyonu taşımaktadır. Son yıllarda sezeryan doğum oranının artmasıyla beraber plasenta previa ve plasenta invazyon anomalileri gibi anormal plasentasyon durumları morbidite açısından kaygı uyandırıcı obstetrik acil olabilmektedir.

Fetal büyüme ve gelişme ile gebelik sürecinin başarılı bir şekilde tamamlanması plasentanın fizyolojik formasyonuna bağımlılık gösterir. Gestasyonel süre boyunca esansiyel görev yapan plasenta fetal büyüme-gelişme, gaz değişimi ve çeşitli hormonların yapımında görev almaktadır. Plasentadan kaynaklanan hormonlar otokrin ve parakrin etkilerle desidualizasyon, plasental büyüme, anjiogenez, endometrial reseptivite, embriyo implantasyonu, immünotolerans ve fetal gelişimden sorumludur. Bununla beraber plasental hormonların maternal dolaşıma katılmaları nedeniyle gebelikle ilişkili birtakım komplikasyonları önceden predikte edebildikleri düşünüldüğü serum biyomarkeri olarak kullanılmaları gündeme gelmiştir.

Bu çalışmada, plasenta previa ve akreata gibi anne sağlığı açısından ölümcül sonuçlara yol açabilen gebelik komplikasyonlarını öngörmede plasenta sinsityotrofoblastlardan salınan inhibin-A düzeyinin serum biyomarkeri olarak kullanılabilirliği araştırılmak istenmiştir.

Morbidite ve mortaliteye sebep olabilen plasenta previa vakalarının tanı ve prognozunu belirlemeye yardımcı olması beklenen sitotrofoblastlardan salınan inhibin-A değerlerinin artışı çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasıyla beraber inhibin-A gibi plasentadan salınan başka hormonların da çalışılması açısından daha geniş hasta grubunda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Batmaz G, Molla F, Molla T, Özcan P, Dansuk R, Dane B. Plasenta Previa Olgularının Retrospektif İncelemesi.
2. Biler A, Ekin A, Gezer C, Solmaz U, Peker N, Özcan A, et al. A Single Center Experience on the Management of Placental Invasion Abnormalities. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2016;7(1).
3. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reproductive biomedicine online*. 2016;32(1):14-43.
4. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(10):1370-6.
5. Debiève F, Pampfer S, Thomas K. Inhibin and activin production and subunit expression in human placental cells cultured in vitro. *Molecular human reproduction*. 2000;6(8):743-9.
6. Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(12):1296-302.
7. Demirhan B. Plasentanın Klinik ve Histopatolojik İncelenme Yöntemleri ve Önemi. *Perinatoloji Dergisi* 1993;1:246-55.
8. Cross JC. Formation of the placenta and extraembryonic membranes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;857(1):23-32.
9. Watson A, Palmer M, Jauniaux E, Burton G. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age. *Placenta*. 1997;18(4):295-9.
10. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012;10(1):1.
11. Moore K PTVN. İnsan Embriyolojisi. 1 ed. Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul; 2002. 139-30 p.

12. Klagsbrun M, Moses MA. Molecular angiogenesis. *Chemistry & biology*. 1999;6(8):R217-R24.
13. Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erbenli T, Kotowski A. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Cells Tissues Organs*. 1989;136(3):190-203.
14. Kayisli U, Cayli S, Seval Y, Tertemiz F, Huppertz B, Demir R. Spatial and temporal distribution of Tie-1 and Tie-2 during very early development of the human placenta. *Placenta*. 2006;27(6):648-59.
15. Wang Y ZS. *Vascular Biology of the Placenta*. Morgan & Claypool Life Sciences. 2010.
16. Castellucci M, Schepe M, Scheffen I, Celona A, Kaufmann P. The development of the human placental villous tree. *Anatomy and embryology*. 1990;181(2):117-28.
17. Kurjak A, Zudenigo D, Funduk-Kurjak B, Predanic M, Şen C. Erken Fetomaternal Dolaşım ve Transvaginal Renkli Dopier Ultrasonografi.
18. U Drewes. *Renkli Embriyoloji Atlası*. 1.Baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. 128-18 p.
19. Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE, Kanhai HH. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem cells*. 2004;22(7):1338-45.
20. Gürsoy E, Koptagel E. *Embriyoloji atlası: Esnaf Ofset*; 1997.
21. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human reproduction update*. 2006;12(6):731-46.
22. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Review article: inflammation and implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;63(1):17-21.

23. Campbell S, Swann H, Seif M, Kimber S, Aplin J. Integrins and adhesion molecules: Cell adhesion molecules on the oocyte and preimplantation human embryo. *Human Reproduction*. 1995;10(6):1571-8.
24. Pijnenborg R. Trophoblast invasion. *Reproductive Medicine Review*. 1994;3(01):53-73.
25. Aplin JD. Implantation, trophoblast differentiation and hæmochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Sci*. 1991;99:681-92.
26. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(6):744-54.
27. madazlı r. plasenta: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008. 16-20 p.
28. Evain-Brion D, Malassine A. Human placenta as an endocrine organ. *Growth hormone & IGF research*. 2003;13:S34-S7.
29. Çiçek M.N Ac, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi. 1.Baskı Ankara: Güneş Kitapevi, 2004; 491- 87 , 155-4, 153-49.
30. Gootwine E. Placental hormones and fetal-placental development. *Animal reproduction science*. 2004;82:551-66.
31. Braunstein GD, Rasor J, Adler D, Danzer H, Wade ME. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;126(6):678-81.
32. Gude NM, Roberts CT, Kalionis B, King RG. Growth and function of the normal human placenta. *Thrombosis research*. 2004;114(5):397-407.
33. Freemark M. Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming. *Hormone Research in Paediatrics*. 2006;65(Suppl. 3):41-9.
34. Tuckey RC. Progesterone synthesis by the human placenta. *Placenta*. 2005;26(4):273-81.

35. Shimonovitz S, Hurwitz A, Hochner-Celnikier D, Dushnik M, Anteby E, Yagel S. Expression of gelatinase B by trophoblast cells: down-regulation by progesterone. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;178(3):457-61.
36. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, Considine RV, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development? *Pediatrics*. 1997;100(1):e1-e.
37. Makanji Y, Zhu J, Mishra R, Holmquist C, Wong WP, Schwartz NB, et al. Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review. *Endocrine reviews*. 2014;35(5):747-94.
38. McCullagh DR. Dual endocrine activity of the testes. *Science*. 1932;76:19-20.
39. Mottram J, Cramer W. On the general effects of exposure to radium on metabolism and tumour growth in the rat and the special effects on testis and pituitary. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*. 1923;13(3):209-26.
40. Schwartz NB, Channing CP. Evidence for ovarian "inhibin": suppression of the secondary rise in serum follicle stimulating hormone levels in proestrous rats by injection of porcine follicular fluid. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1977;74(12):5721-4.
41. Keogh E, Lee V, Rennie G, Burger H, Hudson B, De Kretser D. Selective suppression of FSH by testicular extracts. *Endocrinology*. 1976;98(4):997-1004.
42. De Jong F, Sharpe R. Evidence for inhibin-like activity in bovine follicular fluid. *Nature*. 1976;263(5572):71-2.
43. Woodruff Tk, Lyon Rj, Hansen Se, Rice Gc, Mather Jp. Inhibin And Activin Locally Regulate Rat Ovarian Folliculogenesis. *Endocrinology*. 1990;127(6):3196-205.
44. Hsueh A, Dahl KD, Vaughan J, Tucker E, Rivier J, Bardin CW, et al. Heterodimers and homodimers of inhibin subunits have different paracrine action in the modulation of luteinizing hormone-stimulated androgen biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;84(14):5082-6.

45. Robertson D, Foulds L, Leversha L, Morgan F, Hearn M, Burger H, et al. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochemical and biophysical research communications*. 1985;126(1):220-6.
46. Sehested A, Juul A, Andersson AM, Petersen JH, Jensen TK, Müller J, et al. Serum Inhibin A and Inhibin B in Healthy Prepubertal, Pubertal, and Adolescent Girls and Adult Women: Relation to Age, Stage of Puberty, Menstrual Cycle, Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, and Estradiol Levels*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(4):1634-40.
47. Fowler PA, Evans LW, Groome NP, Templeton A, Knight PG. A longitudinal study of maternal serum inhibin-A, inhibin-B, activin-A, activin-AB, pro-alphaC and follistatin during pregnancy. *Human Reproduction*. 1998;13(12):3530-6.
48. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van Pareren Y, van Maarle M, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(19):1231-6.
49. Muttukrishna S, Knight P, Groome N, Redman C, Ledger W. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *The Lancet*. 1997;349(9061):1285-8.
50. Petraglia F, Sawchenko P, Lim A, Rivier J, Vale W. Localization, secretion, and action of inhibin in human placenta. *Science*. 1987;237(4811):187-9.
51. Li Y, Klausen C, Zhu H, Leung PC. Activin A increases human trophoblast invasion by inducing SNAIL-mediated MMP2 up-regulation through ALK4. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(11):E1415-E27.
52. Ying S-Y. Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone. *Endocrine Reviews*. 1988;9(2):267-93.
53. Qu J, Thomas K. Inhibin and activin production in human placenta. *Endocrine reviews*. 1995;16(4):485-507.
54. Muttukrlshna S, George L, Fowler P, Groome N, Knight P. Measurement of serum concentrations of inhibin-A (α - β A dimer) during human pregnancy. *Clinical endocrinology*. 1995;42(4):391-7.

55. Van Lith J, Pratt J, Beekhuis J, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenatal diagnosis*. 1992;12(10):801-6.
56. Renier MA, Vereecken A, Van Herck E, Straetmans D, Ramaekers P, Buytaert P. Second trimester maternal dimeric inhibin-A in the multiple-marker screening test for Down's syndrome. *Human Reproduction*. 1998;13(3):744-8.
57. Hauzman E, Fedorcsák P, Klinga K, Papp Z, Rabe T, Strowitzki T, et al. Use of serum inhibin A and human chorionic gonadotropin measurements to predict the outcome of in vitro fertilization pregnancies. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):66-72.
58. Muttukrishna S, North R, Morris J, Schellenberg J-C, Taylor R, Asselin J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Human Reproduction*. 2000;15(7):1640-5.
59. Muttukrishna S, Jauniaux E, Greenwold N, McGarrigle H, Jivraj S, Carter S, et al. Circulating levels of inhibin A, activin A and follistatin in missed and recurrent miscarriages. *Human Reproduction*. 2002;17(12):3072-8.
60. Whitehouse C, Solomon E. Current status of the molecular characterization of the ovarian cancer antigen CA125 and implications for its use in clinical screening. *Gynecologic oncology*. 2003;88(1):S152-S7.
61. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*. 2005;106(2):401-7.
62. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(4):927-41.
63. Li X, Fortney J, Kotelchuck M, Glover L. The postpartum period: the key to maternal mortality. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1996;54(1):1-10.
64. Cochard LR. *Netter's atlas of human embryology*: Elsevier Health Sciences; 2012.
65. Crane JM, Van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstetrics & Gynecology*. 1999;93(4):541-4.

66. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: final data for 2001. National vital statistics reports. 2002;51(2):1-102.
67. Ananth CV, Wilcox AJ, Savitz DA, Bowes WA, Luther ER. Effect of maternal age and parity on the risk of uteroplacental bleeding disorders in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(4):511-6.
68. Frederiksen MC, Glassenberg R, Stika CS. Placenta previa: a 22-year analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(6):1432-7.
69. Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, Grazi V, Lapinski RH, Berkowitz RL. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(3):669-74.
70. 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.
71. Gilliam M, Rosenberg D, Davis F. The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(6):976-80.
72. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR, Schoenbaum SC, Genest DR. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165(1):28-32.
73. Addis A, Moretti ME, Syed FA, Einarson TR, Koren G. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *Reproductive Toxicology*. 2001;15(4):341-69.
74. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(2):299-306.
75. 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.

76. Rose GI, Chapman MG. Aetiological factors in placenta praevia a case controlled study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1986;93(4):586-8.
77. Batmaz G, Molla F, Molla T, Özcan P, Dansuk R, Dane B. Retrospective Analysis of Patients with Placenta Previa. *Haseki Tip Bulteni*. 2015;53(4).
78. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(1):47-51.
79. Lavery JP. Placenta previa. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1990;33(3):414-21.
80. Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. *High risk pregnancy*, 3rd edn Edinburgh, UK: WB Saunders. 2006:1259-75.
81. Hershkowitz R, Fraser D, Mazor M, Leiberman JR. One or multiple previous cesarean sections are associated with similar increased frequency of placenta previa. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1995;62(2):185-8.
82. Chou M, Ho E, Lee Y. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2000;15(1):28-35.
83. Chapman MG, Furness ET, Jones WR, Sheat JH. Significance of the ultrasound location of placental site in early pregnancy. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1979;86(11):846-8.
84. Farine D, Fox HE, Jakobson S, Timor-Tritsch IE. Vaginal ultrasound for diagnosis of placenta previa. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(3):566-9.
85. Chinen Y, Kinjo T, Nitta H, Kinjo Y, Masamoto H, Aoki Y. A Case of Vaginal Stillbirth in the Presence of Placenta Previa at 33 Weeks of Gestation. *Case reports in obstetrics and gynecology*. 2016;2016:9872561.
86. Tan NH, Abu M, Woo JL, Tahir HM. The role of transvaginal sonography in the diagnosis of placenta praevia. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 1995;35(1):42-5.

87. Hertzberg B, Bowie J, Carroll B, Kliwer M, Weber T. Diagnosis of placenta previa during the third trimester: role of transperineal sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;159(1):83-7.
88. Macafee C, Millar WG, Harley G. Maternal and foetal mortality in placenta praevia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1962;69(2):203-12.
89. Besinger RE, Moniak CW, Paskiewicz LS, Fisher SG, Tomich PG. The effect of tocolytic use in the management of symptomatic placenta previa. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(6):1770-8.
90. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. Characteristics of patients with placenta previa and results of "expectant management". *American journal of obstetrics and gynecology*. 1978;132(2):180-91.
91. BESINGER RE, Niebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstetrical & gynecological survey*. 1990;45(7):415-40.
92. Cotton DB, Read JA, Paul RH, Quilligan EJ. The conservative aggressive management of placenta previa. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1980;137(6):687-95.
93. Mehaseb M, Konje J. **PLACENTA! ABNORMALITIES. A Textbook Of Postpartum Hemorrhage: A Comprehensive Guide To Evaluation, Management And Surgical Intervention**. 2006:80.
94. Williamson H, Greeley A. Management of placenta praevia: 12 year study. *Am J Obstet Gynecol*. 1945;50:987-91.
95. Myerscough P. Pelvic tumors. Other surgical complications in pregnancy, labor and the puerperium. *Munro Kerr's Operative Obstetrics 10th ed* London: Baillière Tindall Publications. 1982:203-411.
96. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta*. 2012;33(4):244-51.
97. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(6):1632-8.

98. Zelop CM, Harlow BL, Frigoletto FD, Safon LE, Saltzman DH. Emergency peripartum hysterectomy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(5):1443-8.
99. 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.
100. Kim H, Hill MC, Winick AB, Shen T. Residents' teaching files. Prenatal diagnosis of placenta accreta with pathologic correlation. *Radiographics*. 1998;18(1):237-42.
101. Comstock C. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2005;26(1):89-96.
102. Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, Tait J, Pringle KC. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2008;36(9):551-9.
103. Fox H. Placenta Accreta, 1945-1969. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1972;27(7):475-90.
104. Gielchinsky Y, Rojansky N, Fasouliotis S, Ezra Y. Placenta accreta—summary of 10 years: a survey of 310 cases. *Placenta*. 2002;23(2):210-4.
105. Algebally AM, Yousef RRH, Badr SSH, Al Obeidly A, Szmigielski W, Al Ibrahim AA. The value of ultrasound and magnetic resonance imaging in diagnostics and prediction of morbidity in cases of placenta previa with abnormal placentation. *Polish Journal of Radiology*. 2014;79:409.
106. Baughman WC, Corteville JE, Shah RR. Placenta Accreta: Spectrum of US and MR Imaging Findings 1. *Radiographics*. 2008;28(7):1905-16.
107. Twickler DM, Lucas MJ, Balis AB, Santos-Ramos R, Martin L, Malone S, et al. Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*. 2000;9(6):330-5.
108. Legro RS, Price FV, Hill LM, Caritis SN. Nonsurgical management of placenta percreta: A case report. *Obstetrics & Gynecology*. 1994;83(5):847-9.

109. Komulainen MH, Väyrynen MA, Kauko ML, Saarikoski S. Two cases of placenta accreta managed conservatively. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1995;62(1):135-7.
110. Mussalli GM, Shah J, Berck DJ, Elimian A, Tejani N, Manning FA. Placenta accreta and methotrexate therapy: three case reports. *Journal of Perinatology*. 2000;20(5).
111. Jaffe R, DuBeshter B, Sherer DM, Thompson EA, Woods JR. Failure of methotrexate treatment for term placenta percreta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;171(2):558-9.
112. Butt K, Gagnon A, Delisle M-F. Failure of methotrexate and internal iliac balloon catheterization to manage placenta percreta. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(6):981-2.
113. Dildy G. ACOG educational bulletin: postpartum hemorrhage. *Int J Obstet Gynecol*. 1998;61:79-86.
114. Chantraine F, Langhoff-Roos J. Abnormally Invasive Placenta–AIP. Awareness and pro-active management is necessary. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(4):369-71.
115. Dreux S, Salomon LJ, Muller F, Goffinet F, Oury JF, Sentilhes L, et al. Second-trimester maternal serum markers and placenta accreta. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(10):1010-2.
116. Koster E, Dashe J, McIntire D, Ramus R. Association of maternal serum α -fetoprotein with persistent placenta previa. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2004;16(1):3-7.
117. Zelop C, Nadel A, Frigoletto Jr FD, Pauker S, MacMillan M, Benacerraf BR. Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstetrics and gynecology*. 1992;80(4):693-4.
118. Kupfermanc Mj, Tamura Rk, Wigton Tr, Glassenberg R, Socol MI. Placenta Accreta Is Associated With Elevated Maternal Serum Alpha-Fetoprotein. *Obstetrics & Gynecology*. 1993;82(2):266-9.
119. Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, Mahoney MJ. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum α -fetoprotein

concentration. American journal of obstetrics and gynecology. 1988;158(5):1064-6.

120. Gagnon A, Wilson R, Audibert F, Allen V, Blight C, Brock J, et al. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. J Obstet Gynaecol Can. 2008;30(10):918-49.
121. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(4):1762-7.
122. Rauwel B, Davrinche C, Evain-Brion D, Vergnole N, Cenac N, Fournier T, editors. Inhibition of trophoblast invasiveness and migration by human cytomegalovirus involve impaired activation of PAR4 by the protease PAPP-A. Placenta; 2011: Wb Saunders Co Ltd 32 Jamestown Rd, London Nw1 7by, England.
123. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. Prenatal diagnosis. 2014;34(2):159-62.
124. Lyell D, Faucett A, Baer R, Blumenfeld Y, Druzin M, El-Sayed Y, et al. 96: Placental accreta and first and second trimester maternal serum markers and characteristics. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2014;210(1):S62.
125. McNeilly AS. Diagnostic applications for inhibin and activins. Molecular and cellular endocrinology. 2012;359(1):121-5.
126. Spencer K, Wood P, Anthony F. Elevated levels of maternal serum inhibin immunoreactivity in second trimester pregnancies affected by Down's syndrome. Annals of Clinical Biochemistry: An international journal of biochemistry in medicine. 1993;30(2):219-20.
127. Snijders R, Holzgreve W, Cuckle H, Nicolaidis K. Maternal age-specific risks for trisomies at 9—14 weeks' gestation. Prenatal diagnosis. 1994;14(7):543-52.

128. Reddy A, Suri S, Sargent IL, Redman CW, Muttukrishna S. Maternal circulating levels of activin A, inhibin A, sFlt-1 and endoglin at parturition in normal pregnancy and pre-eclampsia. *PloS one*. 2009;4(2):e4453.
129. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg J-C, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum activin A, inhibin A, and follistatin concentrations in preeclampsia or small for gestational age pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(2):267-74.
130. Sebire N, Roberts L, Noble P, Wallace E, Nicolaides K. Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(6):795-7.
131. Yazdani S, Rouholahnejad R, Asnafi N, Sharbatdaran M, Zakershob M, Bouzari Z. Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2015;29:281.

8. ÖZGEÇMİŞ

21.07.1984 yılında Ankara’ da doğdum. İlköğretim 4. Sınıfa kadar Antakya Sümerler İlkokulu’nda, 5.sınıfta Özel Doğu İlköğretim Okulu’nda, orta ve lise öğrenimimi Antakya Özel Ata Koleji’nde tamamladıktan sonra 2002 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 2008 yılında mezun olduktan sonra 1,5 yıl süreyle Malatya Darende Ayvalı Sağlık Ocağı’nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2010 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 20 ay kadar eğitim alıp istifa ettim. 2012 yılında başlamış olduğum kadın hastalıkları ve doğum eğitimine Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde devam etmekteyim.