T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

18 – 24. GEBELİK HAFTALARINDAKİ PLASENTA LOKALİZASYONUNUN MATERNAL FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ VE GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ

Dr. FATMA BETÜL ERDEMLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2019

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

18 – 24. GEBELİK HAFTALARINDAKİ PLASENTA LOKALİZASYONUNUN MATERNAL FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ VE GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA BETÜL ERDEMLİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYŞE FİLİZ YAVUZ

ANKARA, 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimleriyle yetişmeme büyük katkı sunan ve her daim yanımda olduğunu hissettiren Sayın **Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz** hocam başta olmak üzere tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma ve yol arkadaşlarım olan asistan kardeşlerime,

Her kararımda, başarılarımda ve başarısızlıklarımda daima yanımda olan canım aileme,

Sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

18 – 24. GEBELİK HAFTALARINDAKİ PLASENTA LOKALİZASYONUNUN MATERNAL FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ VE GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİ

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

ÖZET ..... **v**

SUMMARY ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **viii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **ix**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **5**

2.1. PLASENTANIN HİSTOEMBRİYOLOJİSİ 5

2.2. PLASENTADA MATERNAL VE FETAL KAN DOLAŞIMI 10

2.2.1. Fetal Dolaşım 10

2.2.2. Maternal Dolaşım 11

2.3. PLASENTANIN FONKSİYONLARI 13

2.3.1. Plasentanın Geçirgenliği ve Zarda Diffüzyonla Geçiş 13

2.3.2. Plasenta Zarlarında Oksijenin Diffüzyonu 13

2.3.3. Plasenta Zarlarında Karbondioksit Diffüzyonu 15

2.3.4. Plasenta Zarlarında Besinlerin Diffüzyonu 15

2.3.5. Atıkların Plasenta Yoluyla Atılması 15

2.3.6. Plasentanın Gebelikte Endokrin Etkisi 15

2.3.6.1. HCG'nin İşlevleri 16
2.3.6.2. Plasentadan Salgılanan Östrojen 16
2.3.6.3. Plasentadan Salgılanan Progesteron 16
2.3.6.4. İnsan Koryonik Somatomamotropini 17
2.3.7. Plasentanın İmmünolojik Özellikleri 17
2.4. PLASENTAL PATOLOJİLER İLE PERİNATAL MORTALİTE VE MORBİDİTE İLİŞKİSİ 18
2.4.1. Plasenta Yerleşim Anomalileri 18
2.4.2. Aşağı Yerleşimli Plasentanın Morbiditesi 20
2.4.3. Plasental İnfarkt 20
2.4.4. Plasental Ağırlık 21
2.4.5. Retroplasental Hematom 21
2.4.6. Koryoamniyonit 21
2.5. PLASENTASYON BOZUKLUKLARI 21
2.5.1. Plasentasyon Bozukluğunda Ortaya Çıkan Maternal ve Fetal Durumlar 22
2.5.2. Plasental Hipoksi 23
2.6. PLASENTANIN PREEKLAMPSİ PATOGENEZİNDE ROLÜ 23
2.6.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon 24
2.6.2. Endotel Hücre Aktivasyonu 25
2.7. PLASENTANIN FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI İLE İLİŞKİSİ 25
2.8. PLASENTANIN PRETERM EYLEM İLE İLİŞKİSİ 25
2.9. SİGARANIN ETKİLERİ 26

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 27
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ VE HASTA SEÇİMİ 27
3.2. İSTATİSTİK ANALİZİ 28

4. BULGULAR 30
4.1. BETİMSEL BULGULAR 30

4.2. PLASENTA LOKALİZASYONU İLE ANNEYE AİT DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ 34
4.3. PLASENTA LOKALİZASYONU İLE DOĞUMA AİT DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ 38
4.4. PLASENTA LOKALİZASYONU İLE ANNEYE AİT DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ 41
4.5 PLASENTA LOKALİZASYONU İLİŞKİLİ FAKTÖRLER ÖZET..... 47

5. TARTIŞMA 488

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 566

KAYNAKLAR 577

ÖZGEÇMİŞ 65

ETİK KURUL SAYFASI ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**6**

ÖZET

18 – 24. Gebelik Haftalarındaki Plasenta Lokalizasyonunun Maternal Faktörlerle İlişkisi ve Gebelik Sonuçlarını Öngörmedeki Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, 2. Trimesterde yapılan ayrıntılı ultrasonografilerdeki plasenta lokalizasyonun maternal faktörlerle ilişkisi olup olmadığını belirlemek ve gebelik sonuçları ile obstetrik komplikasyonları öngörmedeki etkisini incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2018 yılları arasında doğum yapmış 18-45 yaş arası 753 hasta dahil edildi. Gebelerin 18-24. gestasyonel haftalarda yapılan obstetrik ultrasonografilerindeki plasenta lokalizasyonları retrospektif olarak incelendi. Plasenta yerleşim yerleri ön üst, ön alt, arka üst ve arka alt olarak gruplandırıldı. Ardından plasenta lokalizasyonlarının, maternal faktörler ve gebelik sonuçlarıyla ilişkisi incelendi.

Bulgular: Maternal yaş, gravida ve parite sayısının artmasının, plasentanın arka alt lokalizasyonunu arttırdığı tespit edildi ($p<0,05$). Sigara içen hastalarda plasentanın daha sık uterusun ön duvarına lokalize olduğu görüldü ($p<0,05$). Aşağı yerleşimli plasentasyonlarda primer sezaryen oranı yüksek uterin yerleşimli plasentası olan gebelere göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Çalışmamızda, plasenta lokalizasyonu ile doğum ağırlığı, preterm doğum, preeklampsi gibi obstetrik komplikasyon oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Sonuç: Maternal faktörler, plasentanın uterustaki lokalizasyonunu etkileyebilir. Plasentanın ikinci trimesterdeki lokalizasyonu da bazı gebelik sonuçlarını (örneğin doğum şeklini) öngörmede yardımcı olabilir. Ancak bu konuda daha fazla sayıda hastanın olduğu çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Plasenta konumu, gebelik sonucu, 2. Trimester ultrasonografi, obstetrik komplikasyonlar

SUMMARY

The Relation of Placenta Location in 18th - 24th Gestational Weeks and Maternal Factors and Prediction of Pregnancy Outcomes According to Placenta Location

Objective: The purpose of this study was to evaluate the relationship of the second trimester placenta location and maternal factors and to predict pregnancy outcomes according to placenta location.

Material and Methods: 753 patients aged between 18-45 years who made delivery between 2016-2018 in Ankara Yıldırım Beyazıt University, Atatürk Education and Research Hospital were included in the study. The second trimester placenta location was retrospectively evaluated by medical records. Placenta locations were grouped as high Anterior, anterior inferior, high posterior and posterior inferior. Then the relation of placenta location with maternal factors and pregnancy outcomes were examined.

Results: Positive correlation was found between maternal age, gravidy and parity number and posterior inferior location of placenta ($p<0.05$). Placenta was more frequently localized to the anterior wall of uterus in smokers ($p<0.05$) It was found that primary cesarean rate were higher in inferior placentations compared with high placentations ($p<0.05$). In our study, no significant relationship was found between placental location and birth weight, preterm delivery and obstetric complications rates such as preeclampsia.

Conclusion: Maternal factors may affect the location of the placenta. The location of the placenta in the second trimester may help predict some pregnancy outcomes like way of delivery. However, multicenter prospective randomized controlled trials with more patients should be performed.

Keywords: Placental Location, Pregnancy Outcome, Second Trimester Ultrasonography, Obstetric Complications

KISALTMALAR

IUGG : İntrauterin Gelişme Geriliği

RDS : Respiratuar Distress Sendromu

IVK : İntraventriküler Kanama

BPD : Bronkopulmoner Displazi

NEK : Nekrotizan Enterokolit

DM : Diabetes Mellitus

SGA : Small for Gestational Age

GHT : Gestasyonel Hipertansiyon

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

DDA : Düşük doğum ağırlığı

USG : Ultrasonografi

NVYD : Normal Vajinal Yolla Doğum

C/S : Sezaryen

HCG : Human Koryonik Gonadotropin

O_2 : Oksijen

CO_2 : Karbondioksit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü verileri: 2000-2017 yılları arası maternal mortalite oranları 4

Şekil 2. Desidua'nın bölümleri: Desidua Bazalis, Desidua Kapsülaris, Desidua Parietalis 7

Şekil 3. Erken Plasenta Gelişiminin evreleri; a,b: Prelaküner evre, c: Laküner evre d: Primer villöz evre e:sekonder villöz evre, f: Tersiyer villöz evre 9

Şekil 4. A: Gebe kadında normal plasental yerleşim, B: Amniyon, Koryon ve Desidua Vera'dan geçen histolojik kesitin mikroskopik görüntüsü 10

Şekil 5. Termdeki plasenta kesitinin şeması: Umblikal arter oksijensiz fetal kanı plasentaya taşımakta, umblikal ven ise oksijenlenmiş kanı fetüse taşımaktadır. Plasenta lobları birbirinden desidual septalarla ayrılmıştır. ... 12

Şekil 6. Fetal Hemoglobin / Anne Hemoglobini O_2 saturasyon eğrisi 14

Şekil 7. Plasenta Previa'nın evreleri: 1. Aşağı Yerleşimli, 2. Plasenta Previa Marjinalis, 3. Alt segmenti asimetrik olarak kapatan, 4. Alt segmenti simetrik olarak kapatan 19

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma Grubunda Bulunan Annelere Ait Özelliklerin Değerlendirmesi 30

Tablo 2. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerin Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değerlerinin İncelenmesi 31

Tablo 3. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerin Doğum ile İlgili Özelliklerinin Değerlendirilmesi 31

Tablo 4. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerin Obstetrik Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi 32

Tablo 5. Çalışma Grubunda Bulunan Doğum Şekli ve Sezaryen Olan Annelerde Endikasyonların Değerlendirmesi 33

Tablo 6. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerde Plasenta Lokalizasyon Durumlarının İncelenmesi 34

Tablo 7. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerde Plasenta Lokalizasyonunun Gruplandırılması 34

Tablo 8. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Yaş, Gravida ve Parite Değerlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması 34

Tablo 9. Plasenta Lokalizasyonu ile Maternal Hastalık, Sigara Kullanma Durumu ve Abort sayısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 35

Tablo 10. Çalışma Grubundaki Annelerin Sigara kullanımı ile Plasenta Lokalizasyonu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 37

Tablo 11. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değerlerinin Karşılaştırılması 38

Tablo 12. Plasenta Lokalizasyonunun Doğum Sonuçları ve Obstetrik Komplikasyonlarla İlişkinin İncelenmesi 38

Tablo 13. Çalışma Grubundaki Sezaryen ile Doğum Yapan Annelerin C/S endikasyonlarının Plasenta Lokalizasyonu ile ilişkisinin incelenmesi ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 14. Plasenta Lokalizasyonu ile Fetal Distress Nedeniyle Sezaryen Olma Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 41

Tablo 15. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Yaş, Gravida ve Parite Değerlerinin Karşılaştırılması 41

Tablo 16. Plasenta Lokalizasyonu ile Maternal Hastalık, Sigara Kullanma Durumu ve Abort sayısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 42

Tablo 17. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değerlerinin Karşılaştırılması 44

Tablo 18. Plasenta Lokalizasyonu ile Doğuma Ait Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....44

Tablo 19. Plasenta Lokalizasyonu ile Primer C/S Oranları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

Tablo 20. Plasenta Lokalizasyonu ile Fetal Distress Nedeniyle Cs Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.....46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maternal morbidite ve mortalite, ülkelerin sağlık sisteminin en iyi göstergesidir ve gelişmiş ülkeler ile az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında çok büyük farklar mevcuttur. Maternal morbidite, bir kadının gebelik, doğum ve doğumdan sonraki 42 gün içerisinde gebeliğe bağlı olarak annede ortaya çıkan her türlü sağlık sorununu kapsayan bir tanımlamadır. Maternal mortalite ise bu üç dönemde gebelik durumunun ya da gebelik sürecinin şiddetlendirdiği bir nedenden kaynaklanan anne ölümüdür. Bu tanımlamaya kaza sonucu ya da tesadüfen meydana gelen ölümler dahil değildir.

Dünyadaki maternal ölümlerin yaklaşık %99'u az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (Şekil 1). Maternal mortalite oranlarının yüksek olduğu bölgelerde, kadınlar genç yaşlarda çocuk doğurmaya başlamakta, sık aralıklarla ve çok sayıda doğum yapmaktadır. Bu da yaşam boyu maternal mortalite risklerinin artmasına neden olmaktadır.

Antenatal veya perinatal bakımın ana amacı fetomaternal morbidite ve mortaliteyi mümkün olan en düşük seviyeye indirmektir. Ülkelerin genel gelişmişlik düzeyleri, sağlık hizmetlerinin seviyesi, organizasyonu ve sosyal devlet anlayışları, ülke çapında maternal mortalite oranları üzerine etkilidir. Dünyada gerçekleşen maternal ölümlerin büyük çoğunluğu Asya ve Afrika ülkelerinde gerçekleşmektedir ve özellikle 19 yaş altı adölesan gebeliklerinde daha sıktır (1).

Birleşmiş Milletler kurumlar arası verilerine göre 2000 yılından 2017 yılına kadar, dünyadaki anne ölüm oranı yüzde 38 düşüş göstererek, 100.000 canlı doğumda 342 ölümden 211'e geriledi (2). Bu oran yıllık ortalama yüzde 2,9 oranında azalma anlamına gelir. Her yıl hamilelik ve doğum komplikasyonlarından ölen kadın sayısı 451.000'den 2017 yılında 295.000'e düşmüştür. Yine de her gün dünyada 800'den fazla kadın hamilelik ve doğuma bağlı komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybediyor.

Maternal mortalitenin en sık nedenleri: kanama, enfeksiyonlar, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, doğum komplikasyonları ve güvenli olmayan koşullarda kürtaj olup, bu nedenler anne ölümlerin hemen hemen %75'ini oluşturmaktadır (3). Maternal kardiyak hastalıklar, venöz tromboemboli de diğer önemli morbidite sebepleri olarak sıralanabilir (4,5). Uygun gebelik takibi ile bu hastalıkların erken tanı ve tedavisi amaçlanmakta olup ne yazık ki yapılan geniş araştırma ve çalışmalara rağmen bu hastalıklar için kesin tarama ve öngörü testleri halen bulunmamaktadır. Bu nedenler dışında olumsuz obstetrik sonuçlar ile ilişkili epidemiyolojik iki ana faktör; erken doğum ve plasenta oluşum sorunu veya plasenta yetmezliğidir.

2018 yılında Dünya genelinde 2,5 milyon yenidoğan bebek hayatını kaybetti. Yenidoğan ölümlerinin % 75'i hayatlarının ilk haftasında olurken; yılda yaklaşık 1 milyon yenidoğan ilk 24 saatte hayatını kaybetmektedir (6). Neonatal mortalitenin en sık nedenleri: Preterm doğum, gebelik ve doğum ile ilişkili komplikasyonlar (doğum asfiksisi, intrauterin gelişme geriliği gibi), enfeksiyonlar ve doğumsal defektlerdir (6).

Maternal morbidite ve mortaliteyi ilgilendiren gebeliğe bağlı komplikasyonların plasenta ile ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir (7,8). Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların aslında plasental patolojiler olduğu bilinmesine rağmen, plasental lokalizasyon ile kötü gebelik sonuçlarının ilişkisi, literatürde beklenenden daha az üzerine düşülmüş bir konu gibi görünmektedir.

Uterus içindeki implantasyon alanı ve sonuç olarak plasenta yerleşimi, plasental kan akımının ve dolayısıyla gebelik başarısının önemli belirteçleridir. Neonatal mortalitenin en sık nedenlerinden olan preterm doğum sebepleri arasında başı çeken nedenler ise ablasyo plasenta, şiddetli preeklampsi ve eklampsi gibi gebeliğe bağlı plasental kaynaklı maternal hastalıklar ve enfeksiyonlardır. İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve düşük doğum ağırlığı (DDA) da neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir (9). Uterus kan akımının uterusta eşit oranda dağılmaması nedeniyle, plasenta yerleşimi plasental kan akımının belirleyici faktörüdür. Plasentasyon sorunu veya plasenta yetmezliği fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi, intrauterin fetal kayıp ve yenidoğanda nörolojik hasara yol açabilir.

IUGG'nin erken tanınması gebeliğin doğru yönetimi için şart olup, intrauterin fetal ölüm gibi katastrofik sonuçların engellenmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Ancak IUGG taraması amacıyla kullanılmak üzere maternal serum belirteçleri ya da Doppler ultrasonografi (USG) gibi yöntemler ileri sürülmüşse de henüz normal popülasyonda tarama için faydalı olabilecek bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır.

Fetal anatominin ikinci trimesterdeki değerlendirilmesi sırasında plasentanın implantasyon yeri belirtilse de, bu yerleşim alanlarının gebelik sonuçlarıyla ilişkisi çok fazla değerlendirilmemiştir. Khong ve ark. 1986 yılında Preeklampsi ve SGA (Small for Gestational Age) gelişiminin, plasentadaki trofoblast migrasyonu ve uterin dokulardaki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (10).

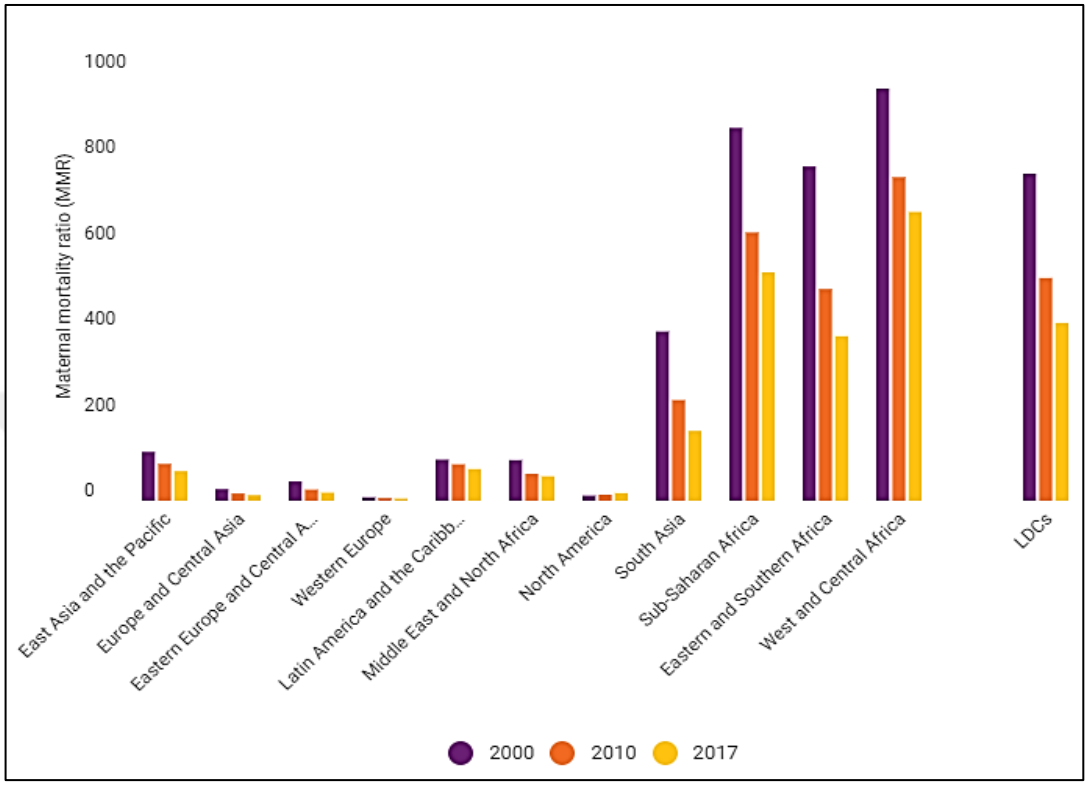
Kofinas ve ark. 1989 yılında yaptıkları çalışma ile unilateral yerleşimli plasentalı olgularda preeklampsi ve İUGR gelişme riskinin, santral yerleşimli plasentalı olgulara göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (11). 1991 yılında Leiberman ve ark. ise plasenta previa gibi plasentanın alt uterin segment yerleşimli olduğu olgularda preeklampsi görülme riskinin daha az olduğunu göstermişlerdir (12).

Plasental lokalizasyon ile gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların yakından ilişkili olduğunu işaret eden bu çalışmaların ardından, 1996 yılında yaptıkları prospektif çalışma ile Gonser ve ark. da lateral yerleşimli plasentanın gebelikte preeklampsi gelişimi ile yakından ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır (13). Plasenta previa ile komplike gebeliklerin normal implante olmuş plasentalı gebeliklerden daha az hipertansif hastalık riskine sahip olduğu ve aşağı yerleşimli plasentaların ise artmış postpartum kanama riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12,14). Magann ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında plasentanın yerleşim yerinin gebelik sonuçları üzerine etkisi olduğunu bildirmişlerdir (15).

Bu bilgiler ışığında, bu çalışma ile amacımız, 18-24. gebelik haftalarında rutin gebelik kontrolü için başvuran hastalarda yapılan ultrasonografilerdeki plasenta lokalizasyonunun maternal faktörlerle ilişkisinin araştırılması ve doğum sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesidir. Böylelikle 2. Trimesterde yapılan ultrasonografinin,

obstetrik komplikasyonlar ve yenidoğan sonuçlarına ilişkin öngörülerde bulunmasının mümkün olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Bölgelere Göre Anne Ölüm Oranları



– LDCs: Az gelişmiş Ülkeler

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü verileri: 2000-2017 yılları arası maternal mortalite oranları

2. GENEL BİLGİLER

Plasenta, anne ile fetüs arasında iletişimi ve transportu sağlayan, fetüsün büyüme ve gelişimi için yaşamsal önemi olan bir organdır. İnsan plasentasının maternal dokuların içerisindeki kusursuz doğası, embriyo için korunaklı bir ortam oluşturmasına da imkan sağlar. Plasenta ile ilgili patolojilerde ise fetus için oluşturulmuş bu korunaklı ortam, zararlı bir çevreye dönüşebilir.

2.1. PLASENTANIN HİSTOEMBRİYOLOJİSİ

Embriyo, fertilizasyondan sonraki üç gün tuba uterinada gelişimine devam ederken devamında dördüncü günde, morula evresinde iken uterusa ulaşır. Fertilizasyondan sonraki beşinci günde embriyo, iç ve dış hücre katmanı olan ve içerisinde sıvı dolu boşluk bulunan blastokist halini alır. Blastokistin iç ve dış hücre katmanındaki hücreler çoğalmaya devam ederek, fertilizasyondan sonra yaklaşık altıncı günde, uterusun anterior ya da posterior yüzüne implante olur. İmplantasyon için blastokistin migrasyonu, apozisyonu, adhezyonu ve penetrasyonu gereklidir. Bu süreçte implantasyona uygun hale gelmiş endometriumun oluşması gerekir ki bu yapıya desidua denir. Blastokistin iç hücre katmanından embriyo gelişirken, dış hücre katmanı plasenta ve fetal membranları oluşturur.

Blastokist, fertilizasyon gerçekleştikten 5 gün sonra uterin kaviteye ulaşır ve implantasyon başlar. İmplantasyon, fertilizasyondan sonra yaklaşık 6-7 gün içerisinde olur ve 3 aşamada gerçekleşir (16):

1. Apozisyon: Blastokistin, uterin kavitede endometrium epiteline tutunduğu evredir. Bu evrede blastokist 107-256 hücreden meydana gelen bir yapı halindedir. Blastokist bu evrede endometrium epiteline embriyoblastların bulunduğu embriyonik polden gevşekçe tutunmaktadır. Trofoblastların apikal membranı, endometrium epiteline yaklaşır.

2. Adezyon: Bu evrede blastokist, endometriumun glandüler epiteline tutunur. Endometriyal glandüler epitelin ufak çıkıntıları ile blastokistin dış yüzeyindeki

sinsityotrofoblastların membranlarındaki çukurcuklar iç içe geçerek kenetlenir. Böylelikle adezyon gerçekleşmiş olur. Adezyon, menstruel siklusun 20-21. günlerinde, blastokist ile endometrium gland hücreleri arasındaki lokal parakrin faktörler aracılığıyla gerçekleşir. (17). Hücre adezyon molekülleri (cellular adhesion molecules= CAMs) blastokistin endometrium gland hücrelerine başarı ile tutunmasında rol oynar. Bu moleküler ailenin bir bileşeni olarak integrinler de hücrelerin ekstarsellüler matriks proteinlerine adezyonunda görevlidir(18). İmplantasyon sırasında epitel üzerinde açığa çıkan İntegrinler, blastokistin endometriyuma tutunması ve reseptivitesinin bir bulgusudur(19). Bu aşamanın sonunda trofoblastların damarları invaze etmediği Epiteliokoryal Plasentasyon oluşur.

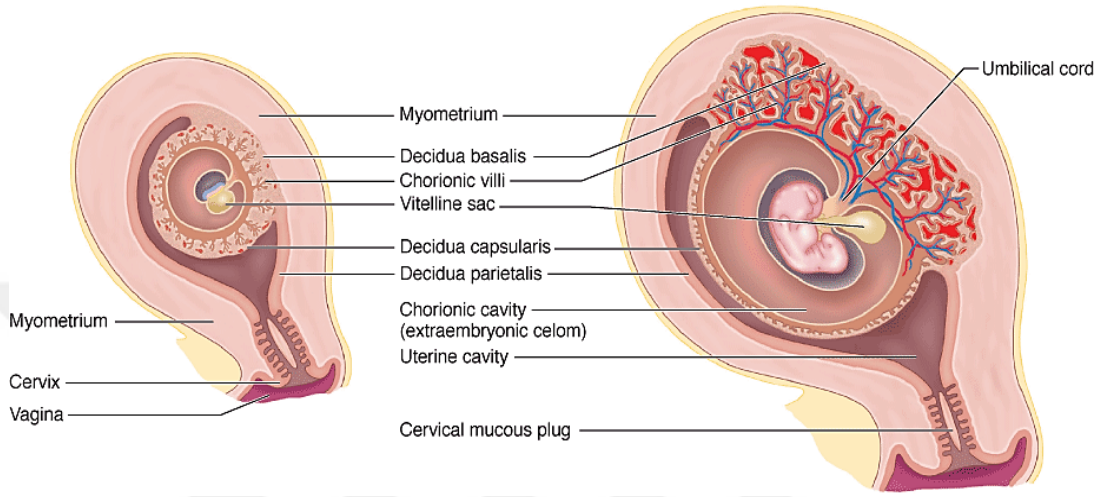
3. İnvazyon: Blastokistin adezyondan sonra endometriumun içine yol aldığı aşamadır. Embriyonik trofoblastik hücreler önce stromaya ulaşır, daha sonra maternal vasküler yatağa invaze olur (20,21). Trofoblastlar stromaya ulaşırken, desidual reaksiyon oluşmaya başlar. Maternal vasküler yatağa ulaşan trofoblastlar damarlara invaze olarak, hemokoryal plasenta oluşumunu başlatır.

DESİDUA:

Gebeliğin etkisiyle değişime uğramış endometrium tabakasına Desidua adı verilir (22). Hemokoryal tipteki plasentanın gelişimi, trofoblastların desiduayı infiltre etmesine bağlıdır. Sekretuar endometrium tabakasının desiduaya değişimine Desidualizasyon denir ve blastokistten sekrete edilen maddeler aracılığıyla olur.

Desidua yerleşim yerine göre 3 kısıma ayrılır. Blastokist implantasyon alanının altında kalan desidua kısmı trofoblast invazyonu ile değişerek desidua bazalisi oluşturur (diğer adı desidua plasentalistir). Blastokist büyüdükçe etrafını sararak blastokisti uterus boşluğundan ayıran tabaka desidua kapsülaristir. Bu tabakanın içerde kalan bölümünde damarsal yapı bulunmamaktadır ve Koryon Leave adı verilir. Desiduanın üçüncü tabakası uterin kavitenin geri kalan kısmını örter ve adı desidua parietalistir. Desidua kapsülaris ile desidua parietalis bazı bölgelerde birleşerek desidua verayı oluşturur (Şekil 2).

Gebeliğin erken dönemlerinde, gebelik kesesinin uterin kaviteyi tamamen kaplamaması nedeni ile desidua kapsülaris ile desidua parietalis arasında bir boşluk bulunmaktadır. Gestasyonel kese 14-16. Gebelik haftalarında uterin kaviteyi dolduracak kadar büyümesi ve desidua kapsülaris ile desidua parietalisin birleşmesiyle uterin kavite fonksiyonel olarak kapanmış olur.



Desidua bazalis ve desidua parietalis tabakaları 3 bölüme ayrılır: Zona kompakta (yüzeyel

Şekil 2. Desidua'nın bölümleri: Desidua Bazalis, Desidua Kapsülaris, Desidua Parietalis

Desidua bazalis ve desidua parietalis tabakları üç bölüme ayrılır: Zona Kompakta (yüzeyel tabaka), zona spongioza (orta bölümde olup içerisinde küçük damarlar içerir) ve en alt kısımda bulunan zona bazalis. Fonksiyonel tabaka ise kompakt tabaka ve spongioz tabakanın birleşiminden oluşur Bazal tabaka gebelik sonlandıktan sonra endometriyuma dönüşür.

Blastokistin endometriuma implantasyonundan doğuma kadar gerçekleşen olaylar, fetusun trofoblastları ile annenin endometrium desidua'sı arasında uyum içerisindeki etkileşim ile olur. Anne ve fetusun iki farklı immünolojik sistem halinde bir arada oluşu, fetus ve gebenin dokularının endokrin, parakrin ve immünolojik olarak değişimi ile olur. Plasenta, gebeliğin devamını sağlayan hormonal çevreyi oluşturur ve doğumu başlatan olaylara öncülük eder.

Plasenta gelişimi, dokuların morfolojik görünümüne göre beş evre olarak sınıflandırılır (Şekil 3).

İlk evre konsepsiyon sonrası birinci- sekizinci günler arası dönemdir ve prelakünar evre olarak adlandırılır. Blastokist, altıncı günde embriyonik kutuptan endometriuma tutunur. İmplantasyon için embriyonik kutbun seçilmesine apozisyon adı verilir. Eğer blastokist rotasyon yaparak embriyonel kutup dışında bir bölgeden implante olursa anormal kord insersiyonları oluşur. Sonraki günlerde trofoblastik hücreler çoğalıp endometriuma invaze olarak çift katlı hal alır. Bu çift katlı yapının iç katmanı sitotrofoblastlardan, dış katmanı ise sinsityotrofoblastlardan meydana gelir. Sinsityotrofoblastlar, sitotrofoblastların füzyonu ile meydana gelir (23). Sinsityotrofoblastlar, maternal doku ile temas halindedir ancak sitotrofoblastlar değildir. Sinsityotrofoblastlar, endometriumun derin tabakalarına doğru ilerleyerek sitotrofoblastlar ile maternal doku arasında bariyer vazifesi yaparak trofoblastik kabuk adını alır (24).

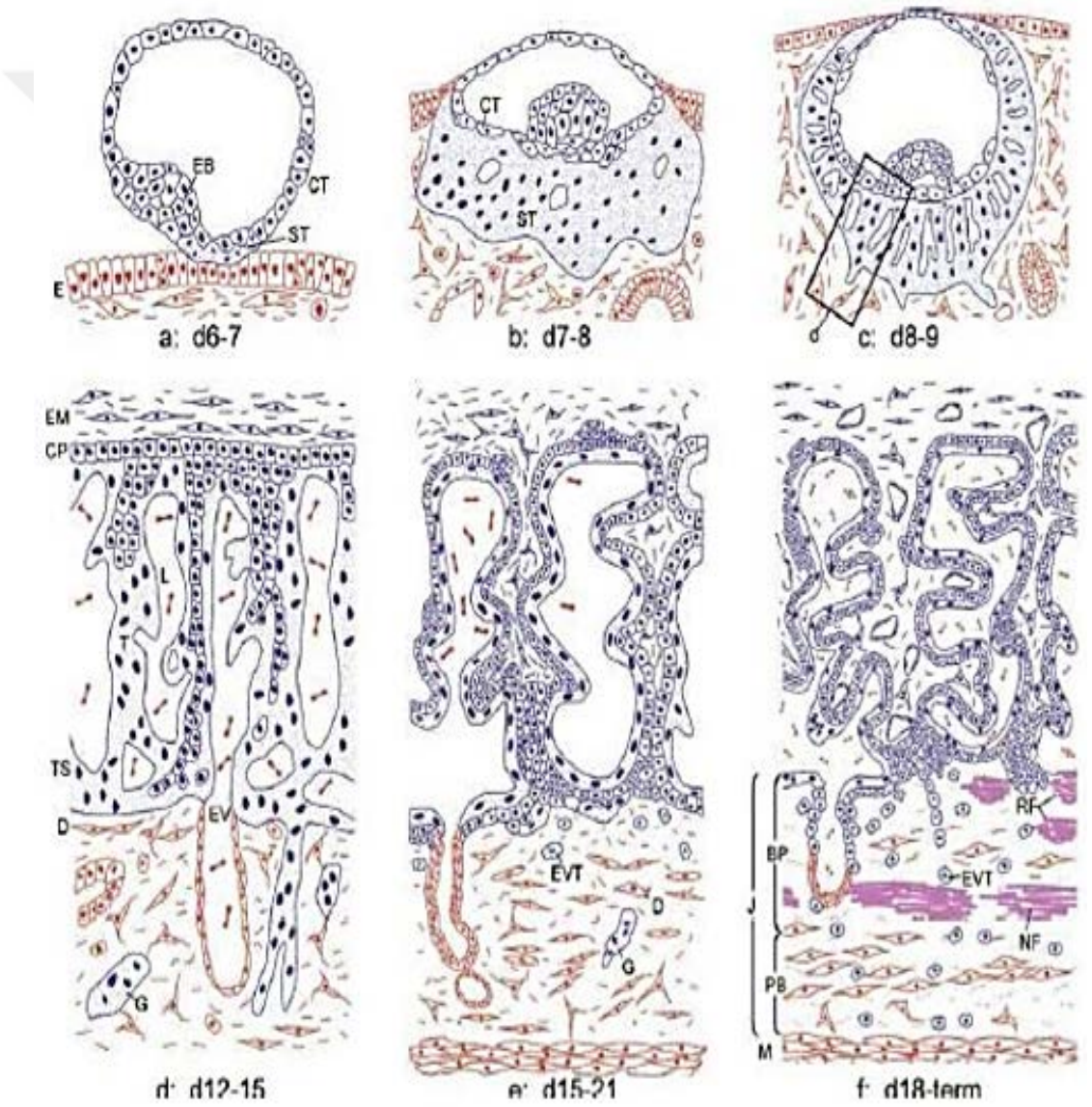
İkinci evre, laküner evredir. Konsepsiyon sonrası sekizinci- on üçüncü günler arası dönemdir. Sinsityotrofoblastik hücre kütlesi içerisinde küçük vaküolar boşluklar oluşarak lakün adını alır. Lakünler arasında bant şeklinde sinsityotrofoblastlardan oluşan yapılara trabekül adı verilir. Blastokist, konsepsiyon sonrası 12. günde lakünar ve trabekülar sistem tarafından sarılarak endometriuma gömülür. Bu dönemde sitotrofoblastlar, trabekülar sinsityotrofoblastik hücre kümeleri içerisinde ilerleyerek trofoblastik kabuğa ulaşır.

Erken villöz evre, konsepsiyon sonrası 13-28 günler arası evredir. Bu dönemde sitotrofoblastların invaze ettiği trabeküller primer villüsleri oluşturur. Primer villüslerin dış hücre tabakası sinsityotrofoblastlardan, iç hücre tabakası ise sitotrofoblastlardan meydana gelir. Embriyonik mezenşim, konsepsiyon sonrası 14. günde blastokist kavitesini kaplayarak ekstraembriyonik mezoderm adını alır. Mezordermal hücrelerin trabeküller boyunca primer villüslerin içine göçüp bu yapıları sekonder villüslere dönüştürmesine sekonder villöz evre adı verilir. Sekonder villüs en dışta sinsityotrofoblast, bir altında sitotrofoblast tabakasından ve en içte mezenkimal dokudan oluşur.

Konsepsiyon sonrası 18-20. günlerde villüs içerisinde ilk fetal kapiller yapının ortaya çıkmasıyla trabekülar yapı, tersiyer villüs adını alır ve böylelikle plasentasyonun son evresi olan tersiyer villöz evre başlamıştır. Kapiller yapıların

artmasıyla beşinci gestasyonel hafta başlarında plasentanın fetal kapiller ağı tam olarak gelişmiş olur.

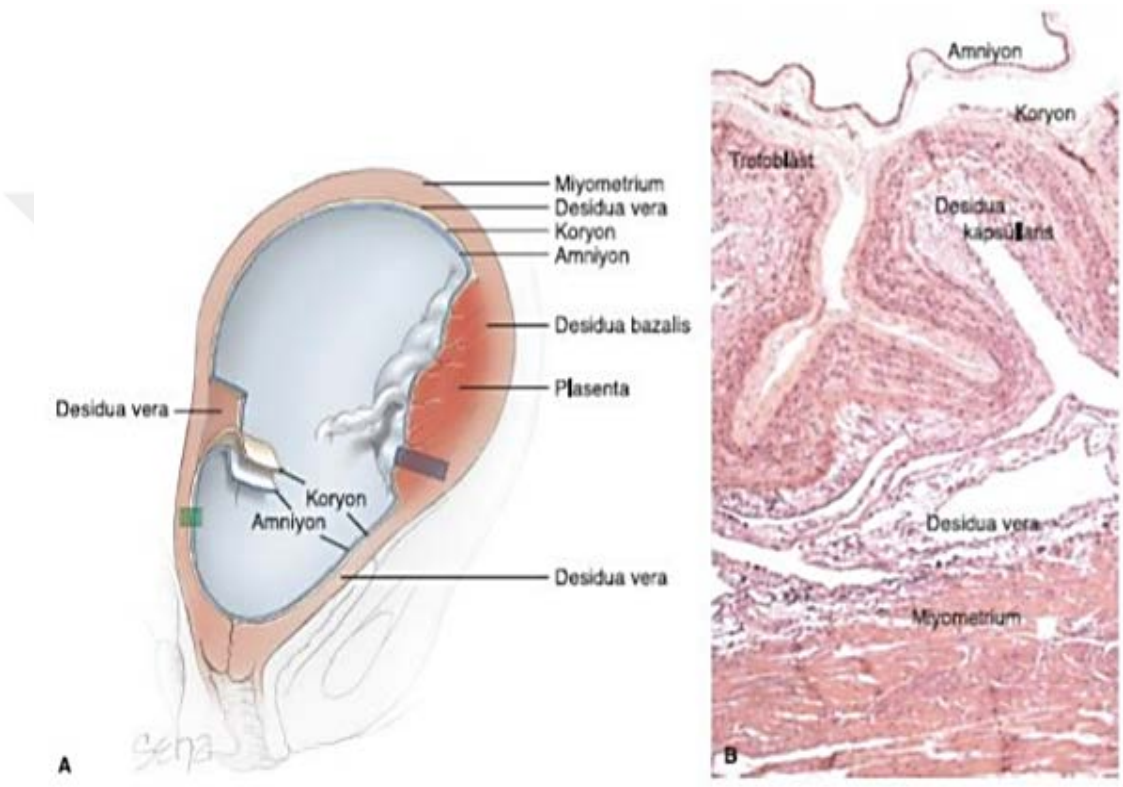
Plasentanın fetal yüzü gelişirken invaziv ekstravillöz sitotrofoblastlar da maternal doku ile iletişime geçerler. Endovasküler ekstravillöz sitotrofoblastlar maternal spiral arterlere ulaşırlar ve lakünler maternal dolaşımla birleşip maternal kanla dolar. Yüksek dirençli düşük akımlı periferik vasküler yapılar olan spiral arterler, plasental dolaşım için daha elverişli olan düşük dirençli, yüksek akımlı geniş tübüler yapılara dönüştürülür.



Şekil 3. Erken Plasenta Gelişiminin evreleri; a,b: Prelaküner evre, c: Laküner evre d: Primer villöz evre e:sekonder villöz evre, f: Tersiyer villöz evre

2.2. PLASENTADA MATERNAL VE FETAL KAN DOLAŞIMI

Plasentanın anatomisi ön planda fetal kapiller yatak ile maternal kan arasındaki vasküler ilişkilere dayanır. Plasentanın fetal yüzünün altından fetal koryonik damarlar geçmektedir ve amniyon zarıyla kaplı durumdadır. İn situ plasenta kesiti amniyon, koryon, koryonik villus ve intervillöz alanlar, desidual (bazal) tabaka ve miyometrium'dan oluşmaktadır.



Şekil 4. A: Gebe kadında normal plasental yerleşim, B: Amniyon, Koryon ve Desidua Vera'dan geçen histolojik kesitin mikroskopik görüntüsü

2.2.1. Fetal Dolaşım

Fetal kan, oksijenden fakir halde iken, plasentaya iki adet umblikal arter aracılığıyla taşınır. Umblikal kordun plasentaya birleşme noktasında umblikal damarlar amniyon zarının altında dallanırlar. Oksijenden zengin olan kan ise, plasentadan fetuse bir adet umblikal ven aracılığıyla döner.

Koryonik tabakada plasentanın fetal yüzünde seyreden umblikal damarlara, koryonik damarlar denir. Koryonik arterler, her zaman koryonik venlerin üzerinde

seyrederler ve bu ilişkileri ayırt edici özellikleridir. Koryonik arterler plasentada ya ışınsal dallanma paterni oluşturur ya da damar çapı değişmeksizin plasentanın kenarı boyunca seyrederler. Her iki şekilde de kotiledonu kanlandıran end arterleri oluştururlar. Trunkal arterler ise koryonik tabakayı geçip, yüzey arterleri perfore eder, her biri bir kotiledonu kanlandırmaktadır. Koryonik tabakaya penetre oldukça damar duvarının düz kas çapında daralma olur ve arter ve venlerde dallanma arttıkça düz kas damar çapı artar.

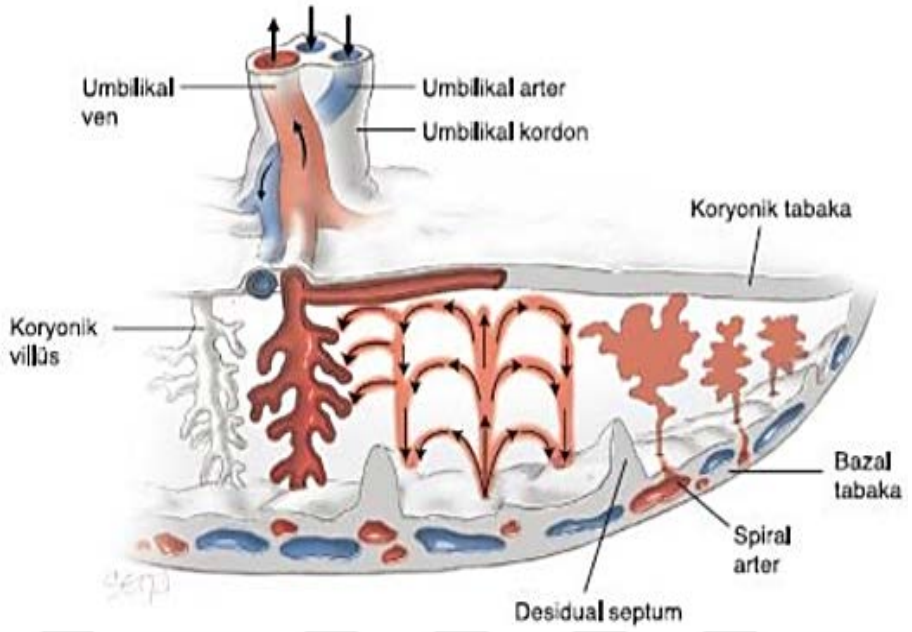
Fetal hayatın 10. Haftasına kadar umblikal arterde diyastol sonu akım oluşmamıştır (25). Ancak 10. Haftadan itibaren end-diyastolik akım oluşur ve bu akım gebelik süresince devam eder (26). Bu durum klinik pratikte fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde Doppler ultrasonografi ile ölçülmesinde kullanılır.

2.2.2. Maternal Dolaşım

Maternal-plasental dolaşımın intervillöz alandaki akım mekanizmasını değerlendirmek, fetal dolaşımı anlamak için anahtar rolü oluşturur. Bu noktada kanın maternal dolaşımı terk edişini, sinsityorofoblastlar ile taşınmasını, maternal venlerden geri dönüşünü de açıklamak gerekir.

Maternal kan, arteryel basınç sayesinde koryonik villuslardan geçtikten sonra, bazal tabaka içindeki venöz gölcüklerden geçerek uterus venlerine katılır. Bu şekilde maternal kan, arteryel basınç aracılığıyla plasentayı geçmiş olur. Spiral arterlerin trofoblastlara invazyonu, akım hızı düşük uteroplasental damarlar oluşmasını ve gebelik süresince artan uterin kan akımına adapte olmasını sağlar.

Anatomik olarak sıklıkla spiral arterler uterus duvarına dik seyrederken spiral venler ise paralel seyreder. Bu sayede, uterin kontraksiyonlarla venlerin kapanması kolaylaşırken, maternal kanın intervillöz aralığa sıkışması engellenir. İntervillöz alana olan arteryel açıklıklarının sayısı, sitotrofoblast invazyonu ile giderek azalır. Termdeki insan plasentasına ulaşan spiral arterler etraf villusları kan akımı aracılığıyla sularlar (27). Gebeliğin 30. haftasından sonra desidua basalis venöz pleksus aracılığıyla myometrium dokusundan ayrışarak doğumda plasental ayrılma bölgesinin oluşmasını sağlar.



Şekil 5. Termdeki plasenta kesitinin şeması: Umblikal arter oksijensiz fetal kanı plasentaya taşımakta, umblikal ven ise oksijenlenmiş kanı fetüse taşımaktadır. Plasenta lobları birbirinden desidual septalarla ayrılmıştır.

Uterin kontraksiyon anında hem içe hem dışa olan kan akımı kısıtlanır. Uterin kontraksiyonlar sırasında venöz kan akımının arteryel kan akımından daha fazla olmasına bağlı intervillöz alan kanla dolar ve plasental kalınlık artar (28). Böylelikle, uterin kontraksiyonlar sırasında kan akımı azalmasına rağmen, kan hacmi artmaktadır. Doppler ultrasonografi incelemelerinde spiral arterlerdeki diyastolik akım hızının, uterin kontraksiyonlarla azaldığı görülür. Bu bilgiler ışığında, intervillöz aralıktaki kan akımını düzenleyen faktörlerin, arteryel kan basıncı,intrauterin basınç ve kontraksiyon paterni olduğu anlaşılabilir.

Maternal kandan fetal kana geçen maddeler önce sinsityotrofoblastlardan sonrasında sinsityotrofoblastlardan son olarak fetal kapiller duvardan geçer. Bu kompleks gebelik boyunca çeşitli maddelerin aktif ve pasif transportunu sağlayan ve transfer hızını ayarlayan bir bariyer işlevi görür. Sinsityotrofoblastın, fetal yüzündeki fetal kapillerler intervillöz alandan fetal kana veya tersi yönde olacak transport için gereklidir.

2.3. PLASENTANIN FONKSİYONLARI

1. Fetusun ihtiyacı olan oksijen (O_2) ve diğer besinlerin sağlanması

2. Fetusten atıklar ve karbondioksitin (CO_2) uzaklaştırılması

3. Endokrin etkisi ile salgıladığı hormonlar ile annenin gebelik ve doğum sürecine hazırlanması

4. Fetal dokunun bir yabancı cisim olarak reddinin engellenmesi

5. Fetusun çevre zararlı etkenlere karşı korunması (29)

2.3.1. Plasentanın Geçirgenliği ve Zarda Diffüzyonla Geçiş

Plasentanın başlıca görevi, anne kanından fetus kanına besinlerin ve oksijenin, fetus kanından anneye atık ürünlerin diffüzyonunu sağlamaktır. Gebeliğin ilk aylarında, plasenta yeterince gelişmediğinden, kalındır ve dolayısıyla geçirgenliği de azdır. Plasenta yeterince büyümeyip yüzey alanı da genişlemediğinden iletisi de kısıtlıdır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde plasentanın yüzeyi yeterince genişler ve diffüzyon tabakaları incelmiş olur. Bu sayede plasental geçirgenlik ve diffüzyon artar.

2.3.2. Plasenta Zarlarında Oksijenin Diffüzyonu

Plasentadan oksijenin diffüzyonu, pulmoner zarlardaki ile hemen hemen aynı mekanizma ile olmaktadır. Maternal sinüslerden oksijenin fetal kana transportu basit diffüzyon yoluyla olmaktadır. Oksijen (O_2), basınç gradienti aracılığıyla anne kanından fetal kana geçer. Gebeliğin sonuna doğru maternal sinüslerde PO_2 değeri 50 mmhg civarındadır. Fetal kanın PO_2 değeri is plasentada oksijenizasyon sonrası ortalama 30 mmHg'dır. Bu durumda plasental oksijen diffüzyonuna ait ortalama basınç gradienti yaklaşık 20 mmHg'dır.

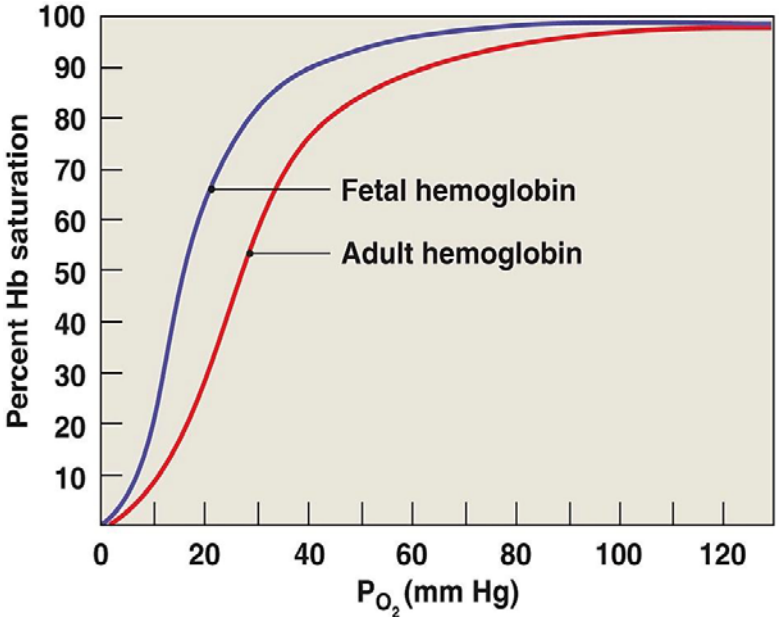
Fetal kanın PO_2 değeri 30 mmHg olmasına rağmen, oksijen taşıma kapasitesi anne kanına eşit düzeydedir. Bunun için etkili 3 temel mekanizma mevcuttur:

1. Fetuste doğumdan önce sentezlenen fetal hemoglobin bulunmaktadır. Fetal hemoglobin eğrisi anne hemoglobinine göre sola kaymış durumdadır (Şekil 6). Bu da fetal hemoglobinin anne hemoglobinine oranla aynı PO_2 değerinde %20-50 daha fazla oksijen taşıyabileceğini işaret eder.

2. Fetal kandaki hemoglobinin konsantrasyonu anneninkinden yaklaşık %50 daha fazladır. Bu da fetuse oksijen taşınmasında etkili belki de en önemli faktördür.

3. Akciğerlerde CO_2- O_2 değişimini sağlayan Bohr etkisi,fetal kanda oksijen taşınmasını sağlayan bir diğer önemli etkendir. Hemoglobin, düşük PCO_2 değerinde yüksek PCO_2'dekinden daha fazla oksijen taşıyabilir. Plasentaya giren fetal kanda bulunan yüksek miktarda CO_2'nin büyük kısmı fetal kanından anne kanına diffüze olur. Böylece fetal kanın O_2 bağlama kapasitesi artarken, anne kanında bu kapasite azalır. Böylece anne kanındaki oksijen hemoglobinden ayrılırken, fetal kandaki hemoglobinde oksijen artar. Bohr kayması, fetal kanda anne kanında olanın ters yönünde hareket eder. Bu durum, Bohr etkisini aynı akciğerlerde olduğu gibi iki kat daha önemli hale getirir ve bu duruma Çifte Bohr Etkisi denir.

Bu 3 faktör yardımıyla, plasentadan ayrılan fetal kanın PCO_2 değeri 30 mmHg olmasına rağmen, fetus plasentadan ihitiyacından fazla miktarda oksijen alabilir.



Şekil 6. Fetal Hemoglobin / Anne Hemoglobini O_2 saturasyon eğrisi

2.3.3. Plasenta Zarlarında Karbondioksit Diffüzyonu

Fetal dokularda oluşturulan karbondioksitin tek atılım yolu plasenta aracılığıyla anne kanına iletimdir. Fetal kanda PCO_2 oranının anne kanından 2-3 mmHg daha fazla oluşu, zardan yeterli miktarda CO_2'nin diffüzyonunu sağlar. Karbondioksit plasenta membranlarında daha fazla çözündüğünden oksijene oranla 20 kat fazla diffüze olabilir.

2.3.4. Plasenta Zarlarında Besinlerin Diffüzyonu

Fetuse gerekli diğer metabolik maddeler de fetal kana diffüzyon yoluyla geçer. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetusün artan glukoz ihtiyacı, plasental villuslarda bulunan trofoblast hücrelerince kolaylaştırılmış diffüzyon ile sağlanmaktadır. Bu şekilde hücre zarlarından taşıyıcı moleküllerle glukoz taşınmasına rağmen, fetal kandaki glukoz düzeyi anne kanındakinden %20-30 daha azdır.

Yağ asitlerinin hücre zarlarındaki çözünürlükleri daha fazla olduğundan anne kanından fetal kana diffüzyonu da daha yavaştır. Bu yüzden fetus beslenmek amacıyla glukozu kullanır. Potasyum, sodyum, klorür gibi diğer maddeler de diffüzyon yoluyla taşınır.

2.3.5. Atıkların Plasenta Yoluyla Atılması

Fetuste oluşan diğer atık ürünler de CO_2 gibi diffüzyonla fetal kandan anne kanına diffüze olur. Üre, kreatinin, nitrojen, ürik asit gibi atık maddelerin konsantrasyonu fetal kanda daha yüksek oranda olduğundan, fetusten bu maddelerin atılması diffüzyon gradienti ile gerçekleşir.

2.3.6. Plasentanın Gebelikte Endokrin Etkisi

Gebelikte plasenta, insan koryonik gonadotropini, östrojen, progesteron, insan koryonik somatommatropini gibi gebeliğin devamını sağlayan hormonları salgılar.

Döllenmiş ovumda erken evrelerde sinsityotrofoblastik hücrelerden HCG hormonu salgılanır. Bu hormon ovulasyondan yaklaşık 8-9 gün sonra kanda ölçülebilir düzeydedir. Bu salgı hızı ovulasyondan 10-12 hafta sonra en üst düzeye ulaşıp, 16-20 haftada oldukça düşük bir değere inip gebelik boyunca sabit kalır.

2.3.6.1. HCG'nin İşlevleri

HCG hormonunun en önemli görevi, menstruel siklusun sonunda korpus luteumun bozulmasını önlemektir. Korpus luteumdan östrojen ve progesteron salgılanmasını sağlar. Böylece uterus endometriyumu desidual hücre niteliğini devam ettirerek fetal dokuların gelişimi için gerekli ortamı sağlar. Korpus luteum 7-12. Haftalara kadar östrojen ve progesteron salgılayarak gebeliğin devamnı sağlar. 13. Haftadan sonra korpus luteum küçülürken plasentanın kendisi gerekli östrojen ve progesteron salgısını yapar.

2.3.6.2. Plasentadan Salgılanan Östrojen

Plasental Östrojen ve Progesteron da sinsityal trofoblastik hücrelerden salgılanır. Plasental östrojen salgısının, overden yapılan salgıdan farkı tümünün, fetal ve adrenal dokulardaki androjenik steroid bileşiklerden salgılanmasıdır. Gebelik süresince salgılanan östrojen, anne uterusunun, meme duktal yapılarının ve dış genital organlarının gelişmesini sağlar. Ayrıca östrojenler pelvik ligamentleri gevşetip, simfizis pubisi daha elastik ve doğuma elverişli hale getirir. Gebelik süresince salgılanan östrojen, embriyonun erken dönemlerinde de hücre çoğalmasına ve büyümeye katkı sağlar.

2.3.6.3. Plasentadan Salgılanan Progesteron

Progesteron gebeliğin başında korpus luteumdan orta miktarlarda sonradan ise Plasenta tarafından aşırı miktarlarda salgılanır. Progesteronun gebelik üzerine özgül etkileri şunlardır:

1. Progesteron, endometriumda desidual hücrelerin gelişmesini sağlar. Bu hücreler ise erken evrelerde embriyonun gelişimini uyarır.

2. Progesteron gebe uterusunda kontraksiyonları azaltarak, spontan abortları engellemiş olur.

3. İmplantasyondan önce, morula ve blastokistlerin gelişimi için gerekli besin maddelerinin uterus ve fallop tüplerinden salgılanmasını uyarır.

4. Anne meme dokusunun laktasyona hazırlanmasında östrojene destek olur.

2.3.6.4. İnsan Koryonik Somatomamotropini

Bu hormonun plasentadan salgılanması gebeliğin yaklaşık 5. haftasında başlar. Bu hormonun bilinen etkileri şunlardır:

1. Birçok hayvansal çalışmada bu hormonun meme gelişimi ve laktasyonu uyardığı saptanmıştır. Bu etkisi nedeniyle bu horman ilk önce human-plasental laktojen denilmiş ancak sonradan eksojen verildiğinde insanda laktasyonu arttırmadığı tespit edilmiştir.

2. Bu hormon, büyüme hormonuna benzer zayıf etkilerle protein depolanmasını sağlar. Kimyasal yapı olarak da büyüme hormonuna benzerdir, ancak büyümeyi hızlandırabilmek için, growth hormon'a göre 100 kat fazla miktarlarda kullanılmalıdır.

3. Annede insülin duyarlılığını azaltarak, glukoz kullanımının azalmasına neden olur. Bu şekilde fetuse büyük miktarda glukoz sağlanır. Ayrıca anne yağ depolarından da yağ asitlerini serbestler. Böylece hem anne hem fetus beslenmesinde önemli bir metabolik hormon olma özelliği gösterir.

2.3.7. Plasentanın İmmünolojik Özellikleri

Anneye ait faktörlerle ilişkili immünolojik hadiselere en yatkın olan 2 doku: intervillöz aralıktaki anne kanı ile temasta olan sinsityotrofoblast ve anne desiduası ile temas halinde olan amnyokoryon yapısıdır. Doku greftlerinin reddini kontrol altında tutan genlere: Histokompatibilite Genleri adı verilir.

Hücre yüzeyinde bulunan MHC (Major Histacompatibilite) antijen ürünleri, hücrenin konakçıya ait olup olmadığını anlamak için önem taşır. MaternoFetal bileşkede önemli bir lökosit topluluğu olan uNK (Uterin Doğal Öldürücü Hücreler) için HLA-C (İnsan Lökosit Antijeni) ve HLA-E ile birlikte ektravillöz trofoblastlara özgü klasik olmayan bir HLA-G içerdiği de gösterilmiştir.

HLA-G'nin varsayılan görevi, invaziv trofoblastları uNK'lardan korumanın yanında plasental enfeksiyonun da sınırlanmasıdır. HLA-G, HLA-E ile birlikte bulunmakta bu sayede KIR'lar (Killer hücre İmmunglobulin benzeri reseptör) tarafından yakalanmasına imkan sağlanmaktadır. Bu da uNK baskılanmasına neden olmaktadır. HLA-C allellerinin de KIR'lar ile birliktelik özelliklerine göre , ekstravillöz trofoblastın uterus invazyonu ya desteklenecek ya durdurulacaktır. Bu faktörlerin preeklampsi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

İmmünolojik olarak sorumlu tutulan diğer koruyucu mekanizmalar: lokal kompleman sisteminin inaktive eden proteinler ve T-helper-1'den T-helper-2'ye doğru sekretuar fenotipe doğru olan lenfosit değişikliği ve fetal zarların anneye özel immün sistemini düzenleyen hücrelerin apoptozunu kolaylaştıran mekanizmalardır.

Stress, iskemi ya da plasental enfeksiyonlar enflamatuar yanıtı tetikler. Enflamasyonun tetiklendiği bu gibi durumlarda ise ortaya çıkan kompleman aktivasyonu nekroza neden olur ve plasentadaki kontrolsüz kompleman aktivasyonu fetal kayıp ile sonuçlanabilir. Buna benzer şekilde, antifosfolipid antikor sendromu gibi durumlarda da , ortaya çıkan antifosfolipid antikorlar, tekrarlayan fetal kayıplara neden olabilmektedir. Bu antikorların bazılarının trofoblast yüzeyinde açığa çıkan fosfotidilserini hedeflediği düşünülmektedir. Plasentanın bazı patojenlerle enfeksiyonu sırasında da belirgin kanama ve nekroz tanımlanmıştır (30).

2.4. PLASENTAL PATOLOJİLER İLE PERİNATAL MORTALİTE VE MORBİDİTE İLİŞKİSİ

2.4.1. Plasenta Yerleşim Anomalileri

Plasenta Previa, fetusun viabilite sınırını aştıktan (yaklaşık 24. Gebelik haftasından) sonra plasentanın uterus alt segmentine kısmen veya tam olarak

yerleşmesidir. İlerlemiş anne yaşı, çoğul gebelik, yüksek parite ve geçirilmiş sezaryen sayısı, önceki gebelikte plasenta previa öyküsü, plasenta previa sıklığını arttırır.

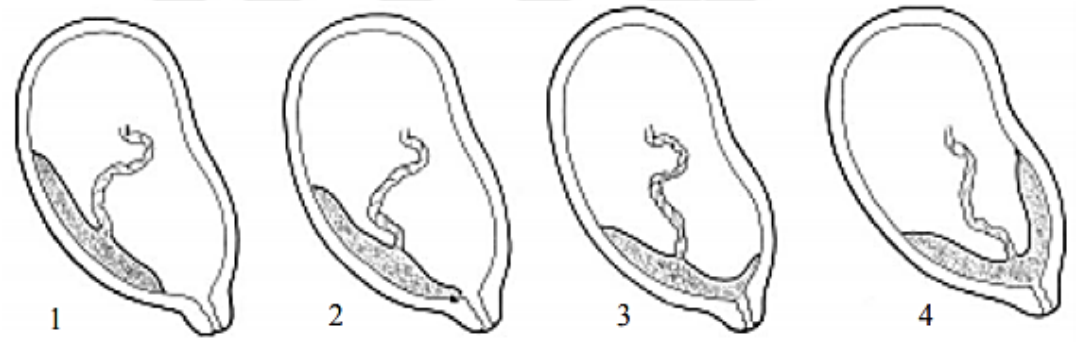
Plasenta Previa'nın 4 farklı evresi vardır:

1. Plasenta previa totalis: İnternal os plasenta ile tamamen kapatılmıştır.

2. Plasenta previa parsiyalis: İnternal os plasenta ile kısmen kapatılmıştır.

3. Plasenta previa marjinalis: Plasentanın sınırı internal osun kenarındadır, fakat osu örtmez.

4. Aşağı yerleşimli (inferior) plasenta: Plasenta kenarının yeri internal osa ulaşmaz fakat osun çok yakındadır.



Şekil 7. Plasenta Previa'nın evreleri: 1. Aşağı Yerleşimli, 2. Plasenta Previa Marjinalis, 3. Alt segmenti asimetrik olarak kapatan, 4. Alt segmenti simetrik olarak kapatan

Plasenta previa antepartum dönemde görülen kanamaların önemli bir nedenidir. Geçirilmiş sezaryen sayısı ile ilişkili olarak artan plasental yapışma anomalisi riski, kanama nedeniyle histerektominin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (31,32). Ayrıca ekstrakoryal, membranöz ve halka şeklinde gibi plasentanın diğer varyasyonları da maternal antepartum hemorajiye yol açabilir. Bilobar, multilobar plasentalarda da fetal damarların rüptürü olabilir. Bu bağlamda plasentanın yerleşme anomali ve varyasyonları maternal ve perinatal mortalite ve morbidite açısından önemle incelenmelidir.

2.4.2. Aşağı Yerleşimli Plasentanın Morbiditesi

Aşağı yerleşimli plasenta ve plasenta parsiyalis olarak isimlendirilen plasentasyonlar ilerleyen gebelik haftalarında daha çok normale dönme eğilimi gösterirler (33). Anterior plasenta previa'nın posterior plasenta previa' ya göre düzelmesi daha muhtemeldir (34). 2019 yılında yapılan 3586 hastayı içeren bir sistematik meta-analiz çalışmasında, gruplar arasında homojenite olmamakla birlikte, ön duvarda ve alt yerleşimli plasentasyonların daha sık olmak üzere, aşağı yerleşimli plasentaların büyük çoğunluğunun ilerleyen gebelik haftalarında fundusa doğru yer değiştirdiğini göstermiştir (35). Geçirilmiş sezaryen öyküsü, plasentanın yerleşim yönü ve internal os'a mesafe prognozu belirlemede önemlidir (37).

Aşağı yerleşimli plasentanın morbiditesi, plasenta previa için olandan daha azdır ve plasental kenar ile servikal os arasındaki mesafe arttıkça bu oran düşer (38). Plasentası aşağı yerleşimli olan gebeliklerde postpartum kanama sıklığının (>1000 ml) daha fazla olduğu gösterilmiştir (4). Plasental ucun internal servikal os'a uzaklığı 1-10 mm olan ve 11-20 mm olan 53 kadının gebelik sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada antepartum kanama: 29'a karşı yüzde 3, postpartum kanama: 21'e karşı yüzde 10, preterm doğum: 29'a karşı yüzde 3, sezaryen doğum: 75'e karşı yüzde 31 olduğu bildirilmiştir (40). Plasenta previa yüzde 4-8 oranında sonraki gebeliklerde tekrarlanır (41).

2.4.3. Plasental İnfarkt

Uteroplasental yetmezliğin en rahat gözlenebilen belirtisidir. Normal ve uzamış gebeliklerde 1/4 oranında görülebilir. Ayrıca gestasyonel hipertansiyon (GHT) sistemik lupus eritematozis (SLE) ile birlikte de görülebilir. İnfarktın büyüklüğüyle maternal hastalığın şiddeti doğru orantılıdır. Plasenta hacminin %5-10'u gibi küçük oranlarda bir infarkt bile perinatal komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Plasental infarktın santral yerleşimli olması ve 3 cm'den büyük olması komplikasyon olasılığını arttırır. İnfarkt ile ilişkili olarak intrauterin gelişme geriliği, fetal hipoksi, gestasyonel hipertansif hastalıklar, intrauterin fetal ölüm ve neonatal mortalite ve morbidite riski artar.

2.4.4. Plasental Ağırlık

Plasenta ağırlığının 10 persentil altı ve 90 persentil üstü olması maternal ve fetal hastalıkları düşündürür.

10 persentil altı: Gestasyonel ya da Maternal Hipertansiyon, uteroplasental yetmezliği düşündürebilecekken,

90 persentil üstü: Maternal Diabetes Mellitus, Rh uyuşmazlığı, Maternal veya Fetal anemiye işaret edebilir.

Bu bağlamda plasentanın postpartum incelenmesi bize plasental patolojilerle ilişkili obstetrik komplikasyonlar hakkında bilgi verebilir.

2.4.5. Retroplasental Hematom

Retroplasental hematom gebeliklerin %4'ünü komplike eder. Preeklempside sıklığı 3 kat artmaktadır. Maternal sigara kullanımı, ileri anne yaşı ve akut koryoamniyonitis vakaların yarısına eşlik eder. Küçük çaplı hematomlarda eşlik eden preeklempsi, SLE, infarkt gibi faktörlerin varlığı perinatal sorun olup olmayacağını belirler. Ancak plasental volümün %30'undan fazlasını kaplayan hematomlar perinatal mortalite ile direkt ilişkilidir (36).

2.4.6. Koryoamniyonit

Akut koryoamniyonitis çoğunlukla transservikal yoldan mikroorganizmanın membranlara ulaşarak enfekte etmesidir. Plasentaların %20'sinde izlenmektedir. Koryoamniyonit ile ilişkili olabilecek komplikasyonlar: preterm doğum, fetal ve neonatal enfeksiyonlar, intrauterin hipoksi, düşük Apgar skoru ve respiratuar distress'dir. Ayrıca koryoamniyonit ile ilişkili mikroorganizmalar prostaglandin salınımını uyararak erken doğuma sebep olabilirler (42).

2.5. PLASENTASYON BOZUKLUKLARI

Fetal hipoksinin kaynaklandığı yer ile ilişkili olarak farklı etiyolojik nedenlerle komplike hale gelen gebeliklerin plasental villusların incelenmesi

sonucunda preplasental, uteroplasental ve postplasental hipoksi olarak sınıflandırması yapılmaktadır.

Preplasental hipokside, intervillöz alana giren maternal kan hipoksiktir ve bu hipoksi anne, plasenta ve fetusu etkilemektedir (43). Periferal plasental villuslarda artmış anjiogenesis ile kısa fakat dallanmış terminal kapiller yapı izlenir (44). Maternal anemi, siyanotik kalp hastalıkları ve yüksek irtifada yaşama bu sınıfa dahil edilebilir.

Uteroplasental hipokside, maternal kan normal oksijen düzeylerine sahiptir ve intervillöz alana gelen mevcut duruma uyum sağlamış fakat yeterli oksijen düzeylerinden yoksun kan akımının doppler ultrason ile değerlendirilmesinde tespit edilen diyastol sonu akım (Preeklampsi ve IUGR) görülür. Bu durumda plasental villuslarda dallanmış fetal damarlar tespit edilir (43).

Postplasental hipoksi, annede normoksemi, fetusta hipoksi, plasentada ise normalden yüksek oksijen basıncının olduğu bir "plasental hiperoksi" durumudur. Sorunun, intervillöz alanın distalinde olduğu düşünülmektedir. Terminal villuslarda fetal damarlar düz, az gelişmiş ve direnci yüksektir. Diastol sonu akımın azaldığı veya gözlenmediği IUGR olguları bu duruma örnek olarak gösterilebilir

2.5.1. Plasentasyon Bozukluğunda Ortaya Çıkan Maternal ve Fetal Durumlar

Plasental infarktlar ve kan akımının azalması plasental işlevlerde bozulmaya sebep olur. Bu olayların neticesinde İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR) görülmektedir. Sonuç olarak perinatal dönemde ölü doğum, hipoksi, asidoz ve neonatal hipoglisemi, polistemi, aspirasyon ile uzun dönemde mental ve davranış bozuklukları görülür. Neonatal morbidite sebepleri arasında: RDS, IVK, BPD, NEK ve konvülziyonlar yer alır. Morbiditelerin ana nedeni ise preterm doğumdur.

Preeklamptik olgularda spiral arterlerin dalgalı kan akımı nedeniyle iskemi reperfüzyon tipi doku hasarı ortaya çıkar. Bununla ilişkili uterin arter direncinin artması, vazokonstriksiyona artmış sensitiviteye ve kronik plasental iskemiye neden olur. Oksidatif stres ile maternal dolaşıma serbest O_2 radikalleri, oksijenize lipidler,

sitokinler ve VEGF-1 (vasküler endotelyal growth faktör-1) salınır. Bu anormallikler neticesinde endotel fonksiyon bozukluğu, vasküler geçirgenlik artışı, trombofili ve hipertansiyon gelişir.

Plasentasyon bozukluğu, preeklampsi ile birlikte birçok olumsuz gebelik sonucu ile de ilişkilidir. Bunlar ikinci trimesterde fetal ölüm, plasenta dekolmanı, preeklampsi, erken membran rüptürü ve preterm doğumdur. Preeklampside, trofoblastik invazyonda ve spiral arterlerde gebeliğe özgü yeniden yapılanmada sorun vardır. Ancak patogenezde bu faktörlere ek olarak, vasküler, çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin de eşlik etmesinin gerektiği düşünülmektedir.

2.5.2. Plasental Hipoksi

Hipoperfüzyon, anormal plasentasyonun hem nedeni hem de sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu durum, yetersiz plasental perfüzyon ile preeklampsi arasındaki nedensellik ilişkisine de örnek teşkil eder. Örneğin vasküler yetmezlik ile seyreden hastalıklarda (hipertansiyon, diabet, sistemik lupus eritomatozus, böbrek hastalıkları, trombofililer) anormal plasental yerleşim ve preeklampsi sıklığında artış olduğu görülmektedir. Plasentanın total hacminin arttığı ancak plasental perfüzyonun yetersiz kalabileceği gestasyonel trofoblastik hastalık, hidrops fetalis, DM, ikiz gebelikler gibi obstetrik durumlarda da preeklampsi riski artmaktadır. Hipoksi, anormal plasentasyon neticesinde ortaya çıkmaktadır.

Plasental perfüzyonda yetersizlik, hipoksi ve iskemi durumlarında, plasentadan maternal dolaşıma salınan faktörlerin etkisiyle oluşan maternal endotelyal disfonksiyon preeklampsinin karakteristik sistemik bulgularını açığa çıkarmaktadır. Oksidatif stres artışının plasental kaynaklı nedeni; spiral arterlerin remodelling'inde ortaya çıkan hipoksi ve reperfüzyon hasarıdır.

2.6. PLASENTANIN PREEKLAMPSİ PATOGENEZİNDE ROLÜ

Preeklampsinin etyolojisini açıklamak için bazı özellikleri taşıyan gebelerin gestasyonel hipertansif hastalıklara karşı daha duyarlı olduklarını anlamak gerekir. Bunlardan en bilinenleri:

1. İlk kez koryon villusları ile karşılaşan gebeler

2. İkiz gebelik ve Mol hidatiformda olduğu gibi çok fazla koryon villusu ile karşılaşan gebeler

3. Önceden endotel hücre aktivasyonu ya da enflamasyonu olanlar, DM, böbrek ya da kardiyovasküler hastalığı olanlar

Fetus, preeklampsi gelişmesi için elzem değildir. Koryonik villuslar zorunludur ancak uterus içerisinde yerleşmesi şart değildir. Örneğin Worley ve arkadaşları 18. gebelik haftasından büyük dış gebeliği olan kadınlarda preeklampsi sıklığını % 30 olarak bildirmiştir (45). Tetikleyen nedeni takip eden süreçte preeklampsiye yol açan olaylar zinciri: vasküler endotelyal hasar, vazospazm, plazmanın transüdasyonu ile iskemik ve trombotik sekele neden olan anormallikler şeklindedir.

2.6.1. Anormal Trofoblastik İnvazyon

Normal implantasyonda, endovasküler trofoblastlarla invazyona uğrayan uterusun spiral arteriolleri, yaygın bir yeniden yapılanma sürecine girer. Ancak preeklampside, inkomplet trofoblastik invazyon olabilir (88). Bu şekilde yüzeyel invazyonda, desidual damarlar, endovasküler trofoblastlar ile kaplanır. Derin myometrial arterioller endotelyal tabakalarını ve muskuler dokularını kaybetmezler. Ortalama dış çapları normal plasental damarların yarısı kadardır (87). Spiral arterlerdeki defektif trofoblastik invazyonun şiddeti ile hipertansif hastalığın şiddeti arasında genellikle pozitif korelasyon vardır (86).

Spiral arteriollerin lümenlerinin anormal şekilde daralması, plasental kan akımını azaltmakta olduğu düşünülmektedir. Antianjiogenik faktörlerin azalması, endovasküler yapılanmada bozukluğa yol açabilir (46). Azalmış perfüzyon ve hipoksik bir çevre, sistemik inflamatuar yanıtı başlatan plasental debirisn ya da mikropartiküllerin ortaya çıkmasını sağlar. Duyarlı kadınlarda, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı ve plasenta dekolmanında anormal plasentasyonun rol oynadığı düşünülmektedir.

2.6.2. Endotel Hücre Aktivasyonu

İnflamatuar hadiselerin, hatalı plasentasyona neden olan değişiklikleri birçok yolla sürdürdüğü düşünülmektedir. Olaylar zinciri, iskemik değişikliklere ya da bir uyarıya bağlı salgılanan plasental faktörlere yanıt olarak başlar. Endotel hücre disfonksiyonunun, maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonu nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. Tümör nekrozis faktör-alfa ve interlökin gibi sitokinler preeklampsi ile ilişkili oksidatif strese katkıda bulunmaktadır.

2.7. PLASENTANIN FETAL BÜYÜME KISITLILIĞI İLE İLİŞKİSİ

Büyüme kısıtlılıkları, Brosens ve arkadaşları tarafından erken plasentasyon defektine bağlı bir obstetrik sendrom olarak tanımlanmıştır. İnkomplet trofoblastik invazyon gibi implantasyon bozukluklarının, hem fetal büyüme kısıtlılığı hem de gestasyonel hipertansif hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Plasentasyon bozukluklarının, plasenta yerleşim bölgesindeki hipoperfüzyonun hem neden hem de sonucu olduğu düşünülmektedir (90). Bu bozukluklar, hipertansiyon ile birlikte ya da bağımsız olarak fetal büyüme kısıtlılığına yol açarlar.

Anormal trofoblastik invazyonun nedeni multifaktöryeldir, hem vasküler hem de immünolojik etiyolojiler öne sürülmüştür. Greer ve arkadaşları, kronik villitin plasental hipoperfüzyon, fetal asidemi, fetal büyüme kısıtlılığı ve sekelleriyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (48).

2.8. PLASENTANIN PRETERM EYLEM İLE İLİŞKİSİ

Preterm eylem, servikal dilatasyon ve efasman ile uterin kontraksiyonların erken dönemde aktifleşmesi neticesinde olur. Stresle indüklenen preterm doğum için potansiyel bir mekanizma sağlayan, plasental- adrenal- endokrin eksen ve maternal psikolojik stres arasında bir ilişki vardır.

Maternal ve fetal stres etkisiyle, plasental kökenli kortikotropin releasing hormon (CRH) düzeylerinin erken salınması ve kortizol ve östriol düzeylerinin prematür yükselmesi, uterin sessizliğin erken kaybına neden olmaktadır. Östrojen

seviyelerindeki erken yükselme, myometrial sessizliği bozar ve servikal olgunlaşmayı hızlandırır.

Plasenta hormonal mekanizmaları etkisiyle preterm eylem ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca gestasyonel hipertansif hastalıkların oluşumundaki gibi, plasental hipoksi ve enfarktüs de preterm doğum için risk oluşturmaktadır (91).

2.9. SİGARANIN ETKİLERİ

Sigara kullanımı ile ilişkili olarak en iyi belgelenmiş reprodüktif sonuç, fetal büyümenin kısıtlanmasıdır. Sigara kullanan annelerin bebekleri, sigara kullanmayanlara göre daha zayıftır (49). Sigara, düşük doğum ağırlığı riskini iki kat, fetal büyüme kısıtlılığı riskini iki ya da üç kat arttırmaktadır. Sigara kullanımının preeklampsi riskini arttırdığı bazı çalışmalarda belirtilmiştir (50,51,52). Ayrıca sigara kullanımı, spontan düşükler, plasenta previa ve ablasyo plasenta riskinde artış ve preterm eylem ile de ilişkilidir. Sigara içmenin plasenta previa riskini arttırmasında, karbon monoksit hipoksemisini telafi etmek için plasental hipertrofi gelişmesi ve yüzey alanları artmış olan plasentaların servikal os'ları kapatmasının daha muhtemel olduğu ileri sürülmüştür (89). Gebeliğin erken dönemde sigara kullanımının villuslardaki hipoksinin tetiklediği apoptoz ve anjiogenez ile ilişkili olduğu bilinmektedir (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız tek merkezli retrospektif kohort çalışma olarak planlandı. Çalışma başlatılmadan önce Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2015-2018 yılları arası doğum yapan 753 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; anne yaşının ≥ 18 olması, tekil gebelik olması ve 20-24 hafta arasında yapılan ayrıntılı ultrasonografinin ve doğumunun hastanemizde yapılmış olması olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; anne yaşının < 18 olması, annenin gebeliğin ayrıntılı ultrasonografisini yaptırmamış ya da başka merkezde yaptırmış olması, takipte hastanemizde devam etmemiş veya doğumunu dış merkezde yapması olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen kliniğimizde doğum yapan toplam 753 hasta ile yapılan çalışmanın gruplandırılma ve akış şeması Tablo 7'de gösterilmektedir.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin yaş, gravida, parite, Rh uyuşmazlığı olup olmaması, sigara kullanımı, kronik hastalık, önceki gebelik öyküsü gibi maternal faktörleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin tümünün 20-24 gebelik haftaları arasındaki ayrıntılı ultrasonografik ölçümlerinin Voluson V730 Expert (General Electric, ABD) ultrasonografi cihazı kullanılarak tek araştırmacı (Dr. Aİ) tarafından yapılmış olmasına dikkat edildi. Ayrıca bu hastaların doğum sonrasında: doğum şekli, sezaryen olanların endikasyonları, doğum anındaki gebelik haftası, doğum ağırlığı, fetal cinsiyet ve obstetrik komplikasyonlar kaydedildi.

Çalışma grubunda dağılımı değerlendirirken, maternal yaş 35'in üstü ve altı olarak sınıflandırıldı. Gravida sayısı 5'in üzerinde olanlar, parite sayısı 3'ün üzerinde olanlar, en az 2 defa (tekrarlayan) düşük yapmış olanlar ayrı ayrı kendi içinde gruplandırılarak incelendi. Maternal hastalıklar, sık görülen hipotiroidi,

hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyak hastalıklar ve diğer kronik hastalıklar olarak gruplandı. Doğum anındaki gebelik haftasına göre, 37 haftanın altı, 37- 41 hafta arası ve 41 haftanın üstü olarak gruplara ayrıldı. Doğum ağırlığı, 2500 gram'ın altı, 2500- 4000 gram arası ve 4000 gram üstü olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Sezaryen endikasyonları tek tek değerlendirildikten sonra, en sık olan geçirilmiş sezaryen öyküsü (eski c/s) ve diğer endikasyonlar olarak ikiye ayrıldı.

3.2. İSTATİSTİK ANALİZİ

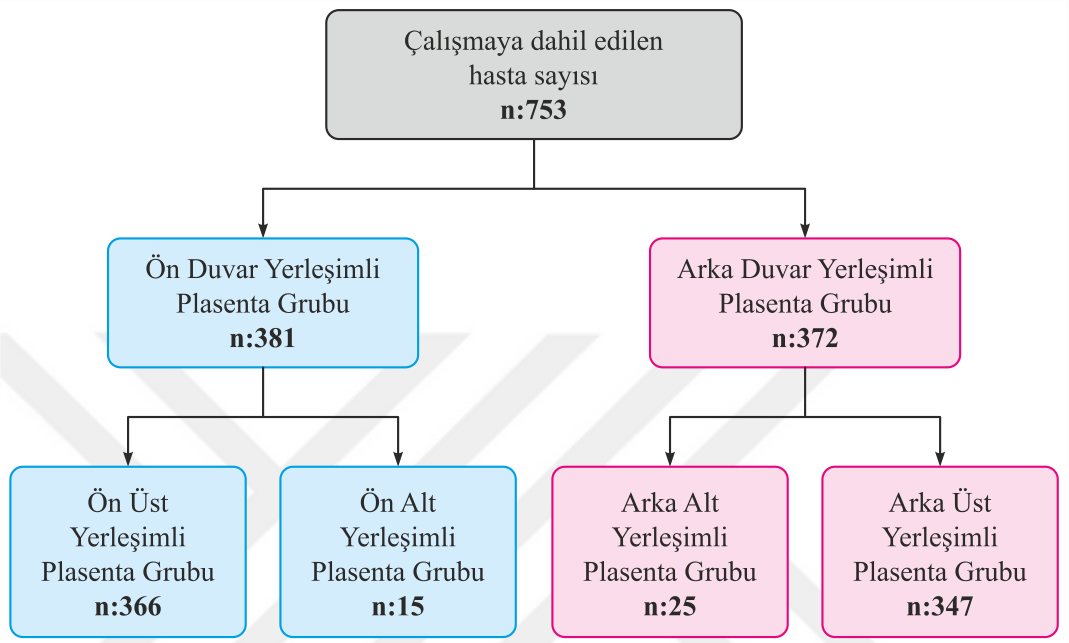
Araştırma kapsamında, çalışma grubunda bulunan annelere ait özelliklerin ve doğum ile ilgili değişkenlerin dağılımını belirlemek için yüzde-frekans analizi kullanıldı. Çalışma grubunda bulunan annelerin yaş, doğum haftası ve doğum kilosu değerlerini incelemek için ise ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değerler hesaplanarak incelendi. Araştırmada 30'dan büyük örneklem genişliği sağlandığından, merkezi limit teoremine göre verilerden oluşturularak örneklem dağılımın normal dağılacağı varsayıldı. Bu doğrultuda, parametrik testlerin kullanılması mümkün oldu (54).

Çalışmada, yaş, gravida, parite, doğum haftası ve doğum kilosu değişkenlerini plasenta lokalizasyonuna göre anterior/ posterior şeklinde 2 ana grup halinde karşılaştırmak için bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Plasenta lokalizasyonuna göre ön aşağı / ön yukarı / arka aşağı / arka yukarı yerleşim şeklinde 4 grup halinde karşılaştırmak için ise tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Varyans analizinde farkın kaynağını belirlemek için Post-Hoc testlerinden Scheffe testi uygulandı. Plasenta yerleşimini ön yukarı/ arka yukarı ve aşağı yerleşimli olanlar şeklinde üç grup halinde kıyaslamak içinse One Way Anova testi ve Post-Hoc testtlerinden Tukey testi kullanıldı.

Çalışmamızda, annelerin yaş, gravida, parite, abort sayısı, sistemik hastalık, sigara içme durumu gibi maternal faktörlerin plasenta lokalizasyonuna olan etkisi araştırıldı. Ayrıca prezentasyon, doğum şekli, sezaryen olanların endikasyonları, doğum haftası, doğum kilosu, fetal cinsiyet, Rh uyuşmazlığı ve obstetrik komplikasyon gibi doğum sonuçlarına etkisi araştırıldı. Bu değişkenlerin arasındaki ilişkileri incelemek için ise ki-kare analizi uygulandı. Ki-kare analizini gerçekleştirebilmek için, sayıca az olan bazı gruplar birleştirilerek (örneğin

gestasyonel hipertansiyon+ preeklampsi gibi) analize dahil edildi. Güven aralığı %95 olarak belirlendi, p<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel işlemler SPSS 25.0 kullanılarak gerçekleştirildi.

ÇALIŞMA GRUBU



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 753 hasta öncelikle anneye ait faktörler yönünden incelenerek gruplandırıldı.

4.1. BETİMSEL BULGULAR

Tablo 1. Çalışma Grubunda Bulunan Annelere Ait Özelliklerin Değerlendirmesi

		n	**%**
Yaş	18 - 45 ort:28,92	753	100
Gravida	1	183	24,3
	2	253	33,6
	3	187	24,8
	4	77	10,2
	5 ve üzeri	53	7,0
Parite	0	211	28,0
	1	324	43,0
	2	166	22,0
	3 ve üzeri	52	6,9
Abort sayısı	1	138	18,3
	2 ve daha fazla	52	6,9
Maternal Hastalık	Yok	518	68,8
	Hipotiroidi	101	13,4
	Kardiyak Hastalık	21	2,8
	Diğer Kronik Hastalıklar	84	11,2
	DM	14	1,9
	Hipertansiyon	15	2,0
Sigara	Yok	712	94,6
	Var	41	5,4

Çalışma grubundaki annelerin yaşları 18 ile 45 arasında değişmektedir. Çalışmadaki yaş ortalamasının 28,92 olduğu görülmektedir. Annelerin gravida dağılımı incelendiğinde: %24,3'ünün ilk gebeliğiyken; %7'sinin 5 ve daha fazla gravidasının olduğu görüldü. Annelerin %43'ünün 1, %22'sinin iki ve %6,9'unun 3 ve daha fazla pariteye sahip olduğu belirlendi. Abort sayısı bir olan annelerin oranı %18,3 ve iki ve daha fazla abortu olan annelerin oranı ise %6,9'dur (Tablo1).

Annelerin %68,8'inde maternal hastalık bulunmamaktadır. En sık görülen maternal hastalık: Hipotiroidi'dir (%13,4). Annelerin %94,6'sı sigara kullanmadığını ifade etmiştir (Tablo 1).

Tablo 2*. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerin Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değerlerinin İncelenmesi

Değişken	N	Minimum	Maksimum	$\bar{X}$	Ss
Doğum haftası	753	31,00	42,28	39,16	1,24
Doğum kilosu (gram)	753	1845,00	4830,00	3356,79	443,22

*X: ortalama Ss: Standart Sapma

Çalışmadaki annelerin doğum anındaki gebelik haftası 31,00 ile 42,28 arasında değişmektedir, doğum haftası ortalaması: 39,16±1,24 olarak hesaplanmıştır. Doğumdaki yenidoğanın ağırlığı: 1845,00 ile 4830,00 gram arasında değişmektedir ve yenidoğanların doğum kilosu ortalaması: 3356,79±443,33 gram olarak kaydedilmiştir (Tablo 2).

Tablo 3. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerin Doğum ile İlgili Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		n	%
Doğum kilosu (Gram)	<2500	11	1,5
	2500-4000	678	90,0
	>4000	64	8,5
Doğum haftası	<37 HF	22	2,9
	37-41 HF	667	88,6
	>41 HF	64	8,5
Prezentasyon	Verteks	720	95,6
	Makat	26	3,5
	Transvers	3	0,4
	Oblik	3	0,4
	Ayak	1	0,1
Doğum şekli	NVYD	430	57,1
	C/S	323	42,9
Fetal cinsiyet	Kız	379	50,3
	Erkek	374	49,7
RH uyuşmazlığı	Yok	696	92,4
	Var	57	7,6
	Toplam	753	100,0

Doğum kilosu <2500 gram olan (düşük doğum ağırlıklı fetus) gebeliklerin oranı %1,5; 2500-4000 gram olan (normal doğum ağırlıklı fetus) gebeliklerin oranı %90 ve >4000 gram olan (iri fetus) gebeliklerin oranı ise %8,5'dir.

Annelerin %88,6'sının doğum haftası 37-41. gebelik haftaları olup miad gebeliklerdir. Gebeliklerin içerisinde doğumda verteks prezentasyon olanların oranı %95,6; makat prezentasyon oranı %3,5; transvers prezentasyon oranı %0,4; oblik prezentasyon oranı %0,4 ve ayak prezentasyon oranı ise %0,1 idi. Toplamda gebeliklerin %4.4'ü verteks dışı prezentasyon olarak değerlendirildi. Normal vajinal yolla doğum yapanların oranı %57,1 ve sezaryen (c/s) olanların oranı %42,9 olduğu görülmektedir. Fetal cinsiyet oranı incelendiğinde, %50,3'ü kız ve %49,7'si ise erkek idi. Çalışma grubunda yer alan annelerin %92,4'ünde RH uyuşmazlığı yoktu (Tablo 3).

Tablo 4. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerin Obstetrik Komplikasyonlarının Değerlendirilmesi

		n	**%**
Obstetrik komplikasyonlar	Yok	693	92,0
	GDM	18	2,4
	PREEKLAMPSİ	9	1,2
	GHT	17	2,3
	Fetal Ölüm	5	0,7
	Diğer komplikasyonlar	11	1,5
	Toplam	753	100,0

Çalışma grubunda yer alan annelerin %92'sinde obstetrik komplikasyonlar bulunmamaktadır. Obstetrik komplikasyon görülen toplam 60 hasta, çalışma grubunun %8'ini oluşturmaktadır. En sık görülen obstetrik komplikasyon %2.4 oranında ortaya çıkan Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)'dir. Bunu sırasıyla Gestasyonel Hipertansiyon (GHT) (%2.3) ve Preeklampsi (%1.2) takip etmektedir. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi birlikte değerlendirildiğinde 26 hastayla (%3.5) çalışma grubundaki en büyük komplikasyon oranını oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 5 hastanın (%0.7) gebeliği fetal ölüm ile sonuçlanmıştır. Çalışma grubundaki 11 hastada ise diğer komplikasyonlar görülmüş olup, bunlar plasenta dekolmanı (2), uterin atoni (2), gebeliğin indüklediği dermatolojik

hastalıklar (2), gebelik kolestazı (2), akut pankreatit (1), pulmoner tromboemboli (2)'dir (Tablo 4).

Tablo 5. Çalışma Grubunda Bulunan Doğum Şekli ve Sezaryen Olan Annelerde Endikasyonların Değerlendirmesi

		f	**%**
Normal Vajinal Yolla Doğum		431	57,2
Sezaryen endikasyonları	Eski C/S	206	27,4
	Malprezentasyon	27	3,6
	Fetal Distress	35	4,6
	Baş Pelvis Uyumsuzluğu	12	1,6
	Maternal Hastalık	16	2,1
	Plasenta Dekolmanı	1	0,1
	Kord Prolapsusu	1	0,1
	Makrozomik Fetus	6	0,8
	Geçirilmiş Uterin Cerrahi	7	0,9
	İlerlemeyen Eylem	4	0,5
	İntrauterin Gelişme Geriliği	1	0,1
	Maternal İleri Yaş	3	0,4
	Preeklampsi	2	0,3
	Plasenta Previa	1	0,1
	Toplam	753	100,0

Çalışma grubundaki gebeliklerin %57.2'si normal vajinal yolla doğum (NVYD) olup geri kalan %42.8 sezaryen ile doğum yapmıştır. Çalışma grubundaki tüm gebeliklerin %27.4'ü eski c/s endikasyonu ile sezaryen ile doğurtulmuştur. Doğumların %15.4'ü eski c/s dışı endikasyonlarla yapılan primer sezaryen olarak değerlendirildi. Primer sezaryenların %3,6'sı malprezentasyon, %4,6'sı fetal distress, %1,6'sı CPD (Baş Pelvis Uyumsuzluğu), %2,1'i maternal hastalık, %0,1'i plasenta dekolmanı, %0,1'i Kord Prolapsusu, %0,8'i Makrozomik Fetüs, %0,9'u Geçirilmiş Uterin Cerrahi, %0,5'i İlerlemeyen Eylem, %0,1'i İntrauterin Gelişme Geriliği, %0,4'ü Maternal İleri Yaş, %0,3'ü Preeklampsi, %0,1'i ise Plasenta Previa endikasyonu ile sezaryen yapıldığı görüldü (Tablo 5).

Tablo 6. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerde Plasenta Lokalizasyon Durumlarının İncelenmesi

		n	%
Plasenta lokalizasyonu	Ön Duvar	381	50,6
	Arka Duvar	372	49,4
	Toplam	753	100,0

Çalışma grubunda plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin oranı %50,6 ve arka duvar olanların oranı %49,4'dür. Plasenta lokalizasyonu ön üst yerleşimli olan annelerin oranı %48,6; arka üst yerleşimli olanların oranı %46,1; arka alt yerleşimli olanların oranı %3,3 ve ön alt yerleşimli olanların oranı %2'dir (Tablo 6, Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma Grubunda Bulunan Annelerde Plasenta Lokalizasyonunun Gruplandırılması

		n	%
Ön Duvar Yerleşimli Plasenta	Ön Üst	366	48,6
	Ön Alt	15	2
Arka Duvar Yerleşimli Plasenta	Arka Üst	347	46,1
	Arka Alt	25	3,3
	Toplam	753	100

4.2. PLASENTA LOKALİZASYONU İLE ANNEYE AİT DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ

Tablo 8*. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Yaş, Gravida ve Parite Değerlerinin Ortalamalarının Karşılaştırılması

Değişken	Plasenta lokalizasyon	N	$\bar{X}$	Ss	p
Yaş	Ön	381	29,00	5,08	0,67
	Arka	372	28,84	5,34	
Gravida	Ön	381	2,48	1,31	0,67
	Arka	372	2,44	1,24	
Parite	Ön	381	1,13	1,00	0,44
	Arka	372	1,08	0,90	

*X: Ortalama Ss: Standart Sapma

Plasenta lokalizasyonu ön ve arka olarak iki ana grup halinde değerlendirildiğinde yapılan karşılaştırmada; yaş, gravida ve parite ortalamalarının plasenta lokalizasyonuna göre, anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 9. Plasenta Lokalizasyonu ile Maternal Hastalık, Gravide ve Parite ve Abort sayısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Plasenta genel lokalizasyon		**p**
			Ön	**Arka**	
Maternal Hastalık	Yok	n	251	267	0,36
		%	65,9%	71,8%	
	Hipotiroidi	n	54	47	
		%	14,2%	12,6%	
	Kardiyak Hastalık	n	9	12	
		%	2,4%	3,2%	
	Diğer kronik hastalıklar	n	51	33	
		%	13,4%	8,9%	
	DM	n	8	6	
		%	2,1%	1,6%	
	Hipertansiyon	n	8	7	
		%	2,1%	1,9%	
Gravida	1	n	96	87	0,70
		%	25,2%	23,4%	
	2	n	122	131	
		%	32,0%	35,2%	
	3	n	94	93	
		%	24,7%	25,0%	
	4	n	38	39	
		%	10,0%	10,5%	
	5 ve üzeri	n	31	22	
		%	8,1%	5,9%	
Parite	0	n	108	103	0,71
		%	28,3%	27,7%	
	1	n	159	165	
		%	41,7%	44,4%	
	2	n	84	82	
		%	22,0%	22,0%	
	3 ve üzeri	n	30	22	
		%	7,9%	5,9%	
Düşük sayısı	1	n	65	73	0,41
		%	69,9%	75,3%	
	2 ve daha fazla	n	28	24	
		%	30,1%	24,7%	

Çalışma grubunda plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %65,9'unda maternal hastalık yoktu, %14,2'sinde hipotiroidi bulunmakta olup en sık görülen maternal hastalıktı. %2,4'ünde kardiyak hastalıklar, %2,1'inde diabetes mellitus ve %2,1'inde hipertansiyon, %13,4'ünde diğer kronik hastalıklar bulunmaktadır. Plasenta lokalizasyonu arka duvar olan annelerin %71,8'inde maternal hastalık yoktu, %12,6'sında hipotiroidi bulunmakta olup bu grupta da en sık görülen maternal hastalıktı. %3,2'sinde kardiyak hastalıklar, %1,6'sında DM ve %1,9'unda hipertansiyon, %8,9'unda diğer kronik hastalıklar bulunmaktadır.

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %65,9'unda arka duvar olan annelerin ise %71,8'inde maternal hastalık bulunmamaktaydı. Plasenta lokalizasyonu ön duvar ve arka duvar şeklinde iki ana grup olarak değerlendirildiğinde, Plasenta lokalizasyonu ile maternal hastalık (var/yok) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %25,2'sinde bir, %32'sinde iki, %24,7'sinde üç, %10'unda dört ve %8,1'inde beş ve daha fazla gravida gözlendi. Lokalizasyonu arka duvar olan annelerin %23,4'ünde bir, %35,2'sinde iki, %25'inde üç, %10,5'inde dört ve %5,9'unda beş ve daha fazla gravida gözlendi. Plasenta lokalizasyonu ön duvar/ arka duvar şeklinde iki grup halinde değerlendirildiğinde, plasenta yerleşimi ile gravida sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %28,3'ünde sıfır, %41,7'sinde bir, %22'sinde iki ve %7,9'unda üç ve daha fazla parite gözlendi. Lokalizasyonu arka duvar olan annelerin %27,7'sinde sıfır, %44,4'ünde bir, %22'sinde iki ve %5,9'unda üç ve daha fazla parite gözlendi. Plasenta lokalizasyonu ön duvar/ arka duvar şeklinde iki grup halinde değerlendirildiğinde, plasenta yerleşimi ile parite sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %30,1'inde arka duvar olan annelerin ise %24,7'sinde 2 ve daha fazla abort bulunmakta idi. Plasenta lokalizasyonu (ön duvar/arka duvar) ile tekrarlayan düşüklerin sayısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 10. Çalışma Grubundaki Annelerin Sigara kullanımı ile Plasenta Lokalizasyonu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Ön Duvar	Arka Duvar	p
Sigara Kullanımı	Var	n	354	358	**0,045**
		%	92,9%	96,2%	
	Yok	n	27	14	
		%	7,1%	3,8%	

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %7,1'i arka duvar olan annelerin ise %3,8'i sigara kullanmakta idi. Bu verilere göre, plasenta yerleşiminin uterusun ön ya da arka duvarında olması ile sigara kullanma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu görülmektedir ($p<0,05$). Sigara kullanan gebelerde plasenta yerleşiminin ön duvarda olma oranının anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 10).

Tablo 111. Çalışma Plasenta Lokalizasyonunun Önceki Sezaryen Öyküsü ile İlişkisi

			Plasenta genel lokalizasyon		p
			Ön Duvar	Arka Duvar	
Sezaryen öyküsü	Eski C/S öyküsü olanlar	n	93	113	0,066
		%	45,1%	54,9%	
	Diğerleri	n %	288 52,7%	259 47,3%	

Çalışma grubundaki annelerin önceki sezaryen öyküleri değerlendidirldiğinde, eski c/s öyküsü olanların %54.9'unda plasenta sonraki gebelikte arka duvara yerleşirken, %45,1'inde ön duvara yerleştiği görülmüştür. Eski C/S öyküsü olan hastalarda plasenta yerleşimi daha çok arka duvara lokalize olmaktadır.Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 11).

4.3. PLASENTA LOKALİZASYONU İLE DOĞUMA AİT DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ

Tablo 12. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişken	Plasenta lokalizasyon	N	$\bar{X}$	Ss	p
Doğum haftası	Ön Duvar	381	39,21	1,18	0,25
	Arka Duvar	372	39,11	1,30	
Doğum kilosu (gram)	Ön Duvar	381	3338,34	434,00	0,24
	Arka Duvar	372	3375,69	452,28	

Plasenta yerleşimi ön duvar ve arka duvar olarak iki ana grup halinde değerlendirildiğinde, doğum haftası ve doğum kilosu (gram) ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 123. Plasenta Lokalizasyonunun Doğum Sonuçları ve Obstetrik Komplikasyonlarla İlişkinin İncelenmesi

			Plasenta lokalizasyonu		p
			Ön Duvar	Arka Duvar	
Prezentasyon	Verteks	N	364	356	0,91
		%	95,5%	95,7%	
	Diğer	N	17	16	
		%	4,5%	4,3%	
Doğum şekli	NVYD	N	232	199	0,28
		%	53,8%	46,2%	
	Primer C/S	N	56	60	
		%	48,2%	51,7%	
Fetal cinsiyet	Kız	N	189	190	0,69
		%	49,6%	51,1%	
	Erkek	N	192	182	
		%	50,4%	48,9%	
RH uyuşmazlığı	YOK	N	354	342	0,61
		%	92,9%	91,9%	
	VAR	N	27	30	
		%	7,1%	8,1%	

Obstetrik komplikasyonlar (Tümü)	Yok	N	351	342	0,92
		%	92,1%	91,9%	
	Var	N	30	30	
		%	7,9%	8,1%	
Obstetrik komplikasyonlar (Preeklampsi + Gestasyonel HT)	Var	N	13	13	0,95
		%	3,4%	3,5%	
	Yok	N	368	359	
		%	96,6%	96,5%	
Doğum haftası	<37 HF	N	9	13	0,42
		%	2,4%	3,5%	
	37-41 HF	N	343	324	
		%	90,0%	87,1%	
	>41 HF	N	29	35	
		%	7,6%	9,4%	
Doğum kilosu (Gram)	<2500	N	5	6	0,63
		%	1,3%	1,6%	
	2500-4000	N	347	331	
		%	91,1%	89,0%	
	>4000	N	29	35	
		%	7,6%	9,4%	

Çalışma grubundaki annelerden plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %95,5'inde arka duvar olan annelerin ise %95,7'sinde doğumda fetuslerin verteks prezentasyon olduğu görülmektedir. Plasenta lokalizasyonu ile fetal prezentasyon arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 13).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %48,2'sinde arka duvar olan annelerin ise %51,7'sinde doğum şeklinin primer sezaryen olduğu gözlendi. Plasenta lokalizasyonuyla eski c/s dışı (primer sezaryen) oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi. Plasenta genel lokalizasyonu ile primer c/s oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05) (Tablo 13).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %49,6'sının, arka duvar olan annelerin ise %51,1'inin fetal cinsiyeti kızdı. Plasenta lokalizasyonu ile fetal cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 13).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %92,9'sunda arka duvar olan annelerin ise %91,9'unda RH uyuşmazlığı gözlenmedi. Plasenta lokalizasyonu ile

RH uyuşmazlığı görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p>0,05) (Tablo 13).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %92,1'inde arka duvar olan annelerin ise %91,9'unda obstetrik komplikasyon gözlenmedi. Plasenta lokalizasyonu ile Obstetrik komplikasyon meydana gelmesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 12). Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin % 3,4'ü preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon ile komplike olurken, arka duvar yerleşimli plasentası olan annelerin ise %3,5'inde preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon görüldü. Plasenta lokalizasyonu ile preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon komplikasyonlarının görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 13).

Ön duvar yerleşimli plasentası olan annelerin %2,4'ünün doğum anındaki gebelik haftası <37 hafta (hf) , %90'nın gebelik haftası 37-41 hf ve %7,6'sının gebelik haftası >41 hf olarak tespit edildi. Arka duvar yerleşimli olan annelerin ise %3,5'inin doğum anındaki gebelik haftası <37 hf, %87,1'inin doğum anındaki gebelik haftası 37-41 hafta ve %9,4'ünün doğum anındaki gebelik haftası >41 hafta olduğu görülmektedir. Plasenta lokalizasyonu ile doğum anındaki gebelik haftası arasında (preterm- term- postterm) anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 13).

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %1,3'ünde doğum kilosu <2500 gram (gr), %91,1'inde doğum kilosu 2500-4000 gr ve %7,6'sında ise doğum kilosu >4000 gr idi. Lokalizasyonu arka duvar olan annelerin %1,6'sında doğum kilosu <2500 gr, %89'unda doğum kilosu 2500-4000 gr ve %9,4'ünde ise doğum kilosu >4000 gr idi. Plasenta lokalizasyonu ile doğum kilosu (düşük doğum ağırlıklı – normal – iri fetus) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 134. Plasenta Lokalizasyonu ile Fetal Distress Nedeniyle Sezaryen Olma Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Plasenta genel lokalizasyon		p
			Ön Duvar	Arka Duvar	
Sezaryen endikasyonları	Fetdist	n	22	13	0,14
		%	5,8%	3,5%	
	Diğer	n	359	359	
		%	94,2%	96,5%	

Plasenta lokalizasyonu ön duvar olan annelerin %5,8'inin, lokalizasyonu arka duvar olan annelerin ise %3,5'inin fetal distress nedeniyle sezaryen olduğu görülmektedir. Ön duvar yerleşimli plasentasyonlarda, Fetal Distress ile ilişkili sezaryen oranının daha fazla olduğu görülmektedir. Ancak fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Plasenta Lokalizasyonu ile Fetal Distress ile ilişkili sezaryen oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,005 (Tablo 14).

4.4. PLASENTA LOKALİZASYONU İLE ANNEYE AİT DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLERİN İNCELENMESİ

Tablo 15. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Yaş, Gravida ve Parite Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Plasenta lokalizasyonu	N	$\bar{X}$	Ss	p
Yaş	Ön Üst	366	29,08	5,07	**0,006**
	Arka Üst	347	28,61	5,25	
	Arka Alt	25	32,00	5,75	
	Ön Alt	15	26,93	5,05	
Gravida	Ön Üst	366	2,5137	1,32	**0,001**
	Arka Üst	347	2,3833	1,17	
	Arka Alt	25	3,2000	1,87	
	Ön Alt	15	1,6000	0,74	
Parite	Ön Üst	366	1,1557	1,00	**0,020**
	Arka Üst	347	1,0548	0,90	
	Arka Alt	25	1,4000	0,96	
	Ön Alt	15	0,5333	0,74	

Plasenta lokalizasyonu Ön Üst/ Ön Alt/ Arka Üst/ Arka Alt olarak ayrı ayrı incelendiğinde yaş ortalamasının anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmektedir ($p<0,05$). Plasentası arka alt yerleşimli olan annelerin yaş ortalaması, ön alt yerleşimli olan annelerin yaş ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum, ilerleyen yaşın annelerde arka alt plasenta lokalizasyonun görülme olasılığını artırdığını, ön alt plasenta lokalizasyonun görülme olasılığını ise azalttığını işaret etmektedir (Tablo 15).

Çalışma grubumuzda plasenta lokalizasyonuna göre gravida ortalamasının anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$). Plasenta lokalizasyonu arka alt ve ön üst olan annelerin gravida ortalaması, lokalizasyonu ön alt olan annelerin gravida ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durum, gravida sayısındaki artışın annelerde arka alt ve ön üst plasenta lokalizasyonun görülme olasılığını artırdığını, ön alt plasenta lokalizasyonun görülme olasılığını ise azalttığını gösterdi (Tablo 15).

Plasenta lokalizasyonuna göre parite ortalamasının da anlamlı bir farklılık gösterdiği gözlendi ($p<0,05$). Plasenta lokalizasyonu arka alt yerleşimli olan annelerin parite ortalaması, lokalizasyonu ön alt olan annelerin parite ortalamalarından anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durum, parite sayısındaki artışın annelerde arka alt plasenta lokalizasyonun görülme olasılığını artırdığını, ön alt plasenta lokalizasyonun görülme olasılığını ise azalttığını işaret etti (Tablo 15).

Tablo 16. Plasenta Lokalizasyonu ile Maternal Hastalık, Sigara Kullanma Durumu ve Abort sayısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Plasenta lokalizasyonu 3 lü			**p**
			Ön Üst	**Arka Üst**	**Alt Yerleşim**	
Maternal Hastalık	Yok	n	241	250	27	0,20
		%	65,8%	72,0%	67,5%	
	Var	n	125	97	13	
		%	34,2%	28,0%	32,5%	
Maternal Hastalık	Yok	n	241	250	27	0,50
		%	65,8%	72,0%	67,5%	
	Hipotiroidi	n	54	42	5	
		%	14,8%	12,1%	12,5%	
	Diğer	n	71	55	8	
		%	19,4%	15,9%	20,0%	

Sigara	Yok	n	340	333	39	0,14
		%	92,9%	96,0%	97,5%	
	Var	n	26	14	1	
		%	7,1%	4,0%	2,5%	
Abort sayısı	1	n	64	66	8	0,50
		%	69,6%	76,7%	66,7%	
	2 ve daha fazla	n	28	20	4	
		%	30,4%	23,3%	33,3%	

Çalışma grubumuzda plasenta lokalizasyonu ön üst olan annelerin %34,2'sinde, arka üst olan annelerin %28'inde ve alt yerleşimli olan annelerin ise %32,5'inde maternal hastalık vardı. Plasenta lokalizasyonu ile maternal hastalık (var-yok) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktaydı (p>0,05). Plasenta lokalizasyonu ön üst olan annelerin %14,8'inde, arka üst olan annelerin %12,1'inde ve alt yerleşimli olan annelerin ise %12,5'inde hipotiroidi görülmüştür. Plasenta lokalizasyonu ile hipotiroidi görülme oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Plasenta lokalizasyonu ön üst olan annelerin %7,1'i, arka üst olan annelerin %4'ü ve alt yerleşimli olan annelerin ise %2,5'i sigara kullanmaktadır. Plasenta lokalizasyonu ile sigara kullanma durumu arasında ön duvar/ arka duvar olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki olduğu görülmesine rağmen; alt yerleşimli gruplar ayrı olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Bu durum sigara kullanımının gebelerde plasenta yerleşiminin ön duvar olma oranını arttırdığını ancak alt yerleşimli plasenta oluşumunu etkilemediğini gösterdi (Tablo 16).

Plasenta lokalizasyonu ön üst olan annelerin %30,4'ünde, arka üst olan annelerin %23,3'ünde ve alt yerleşimli olan annelerin ise %33,3'ünde iki ve daha fazla düşük gözlendi. Plasenta lokalizasyonu ile tekrarlayan düşük oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 17. Plasenta Lokalizasyonuna Göre Doğum Haftası ve Doğum Kilosu Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	Plasenta lokalizasyonu	N	$\bar{X}$	Ss	p
Doğum haftası	Ön Üst	366	39,22	1,18	0,48
	Arka Üst	347	39,12	1,30	
	Arka Alt	25	38,89	1,27	
	Ön Alt	15	39,02	1,18	
Doğum kilosu	Ön Üst	366	3338,04	432,79	0,33
	Arka Üst	347	3366,82	454,26	
	Arka Alt	25	3498,80	412,59	
	Ön Alt	15	3345,67	478,63	

Plasenta lokalizasyonu ön üst / ön alt / arka üst / arka alt olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde, annelerin doğumdaki gebelik haftası ve doğumdaki yenidoğan kilosu (gram) ortalamalarının anlamlı bir farklılık göstermediği görülmektedir (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 148. Plasenta Lokalizasyonu ile Doğuma Ait Değişkenler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Plasenta lokalizasyon			**p**
			Sadece Anterior	**Sadece posterior**	**İnferior olanlar**	
Prezentasyon	Verteks	n	349	332	39	0,82
		%	95,4%	95,7%	97,5%	
	Diğer	n	17	15	1	
		%	4,6%	4,3%	2,5%	
Doğum şekli	NVYD	n	223	191	16	**0,02**
		%	60,9%	55,0%	40,0%	
	Primer C/S	n	53	53	11	
		%	37 %	34%	46%	

Fetal cinsiyet	Kız	n	182	180	17	0,51
		%	49,7%	51,9%	42,5%	
	Erkek	n	184	167	23	
		%	50,3%	48,1%	57,5%	
RH uyuşmazlığı	Yok	n	340	319	37	0,89
		%	92,9%	91,9%	92,5%	
	Var	n	26	28	3	
		%	7,1%	8,1%	7,5%	
Obstetrik komplikasyonlar (tümü)	Yok	n	336	321	36	0,84
		%	91,8%	92,5%	90,0%	
	Var	n	30	26	4	
		%	8,2%	7,5%	10,0%	
Obstetrik komplikasyonlar	Preeklampsi + Gestasyonel HT var	n	13	12	1	0,94
		%	3,6%	3,5%	2,5%	
	Preeklampsi+ GESTHT yok	n	353	335	39	
		%	96,4%	96,5%	97,5%	

Plasenta lokalizasyonu ön üst yerleşimli olan annelerin %95,4'ünde, arka üst yerleşimli olan annelerin %95,7'sinde ve alt yerleşimli olan annelerin ise %97,5'inde verteks prezentasyon gözlendi. Plasenta lokalizasyonu ile doğumdaki fetal prezentasyon şekli arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 18).

Plasenta lokalizasyonu ön üst yerleşimli olan annelerin %60,9'unda, arka üst yerleşimli olan annelerin %55'inde ve alt yerleşimli olan annelerin ise %40'ında normal vajinal yolla doğum şekli görüldü. Plasenta lokalizasyonu ile doğum şekli arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Plasenta lokalizasyonu ön üst ve arka üst yerleşimli olan annelerde vajinal yolla doğum şekli oranı daha yüksek idi. Alt yerleşimli plasentasyonlarda daha yüksek primer sezaryen oranları tespit edilmiştir (Tablo 18).

Plasenta lokalizasyonu ön üst yerleşimli olan annelerin %49,7'sinde, arka üst yerleşimli olan annelerin %51,9'unda ve alt yerleşimli olan annelerin ise %42,5'inde fetal cinsiyet tayininin kız olduğu görüldü. Plasenta lokalizasyonu ile fetal cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Plasenta lokalizasyonu ön üst yerleşimli olan annelerin %7,1'inde, arka üst yerleşimli olan annelerin %8,1'inde ve alt yerleşimli plasentasyonu olan annelerin ise %7,5'inde RH uyuşmazlığı gözlendi. Plasenta lokalizasyonu ile RH uyuşmazlığı görülme oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 18).

Plasenta lokalizasyonu ön üst yerleşimli olan annelerin %91,8'inde, arka üst yerleşimli olan annelerin %92,5'inde ve alt yerleşimli olan annelerin ise %90'ında obstetrik komplikasyon görülmedi. Plasenta lokalizasyonu ile Obstetrik komplikasyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 18). Plasenta lokalizasyonu ön üst olan annelerin %96,4'ünde, arka üst yerleşimli olan annelerin %96,5'inde ve alt yerleşimli plasentası olan annelerin ise %97,5'inde Preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon görülmemiştir. Plasenta lokalizasyonu ile preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon komplikasyonlarının gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 19. Plasenta Lokalizasyonu ile Fetal Distress Nedeniyle Cs Olup Olmama Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

			Plasenta lokalizasyonu			**p**
			Ön Üst	**Arka Üst**	**Alt Yerleşimli**	
Sezaryen endikasyonları	Fetal distress	n	21	11	3	0,18
		%	5,7%	3,2%	7,5%	
	Diğer	n	345	336	37	
		%	94,3%	96,8%	92,5%	

Sezaryen endikasyonları incelendiğinde, plasenta lokalizasyonu ön üst yerleşimli olan annelerin %5,7'sinde, lokalizasyonu arka üst yerleşimli olan annelerin %3,2'sinde ve alt yerleşimli plasentası olan annelerin ise %7,5'inde fetal distress nedeniyle sezaryen olma durumu görülmektedir. Plasenta lokalizasyonu ile fetal distress nedeniyle sezaryen olma oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 20. Plasenta Lokalizasyonu ile İlişkili Faktörler Özet

YAŞ	VAR	Maternal yaşın artması plasentanın arka alt yerleşim oranını arttırır.
GRAVİDE	VAR	Gravidenin artması plasentanın arka alt yerleşim oranını arttırır.
PARİTE	VAR	Paritenin artması plasentanın arka alt yerleşim oranını arttırır.
TEKRARLAYAN DÜŞÜKLER	YOK	Tekrarlayan düşükler ile plasenta yerleşimi arasında ilişki tespit edilmedi.
MATERNAL HASTALIK	YOK	Maternal hastalıklar ile plasenta yerleşimi arasında ilişki tespit edilmedi.
SİGARA KULLANIMI	VAR	Sigara kullanımı plasentanın ön duvar yerleşim oranını arttırır.
DOĞUM HAFTASI	YOK	Plasenta yerleşimi ile doğum haftası arasında ilişki tespit edilmedi.
DOĞUM KİLOSU	YOK	Plasenta yerleşimi ile doğum kilosu arasında ilişki tespit edilmedi.
PREZENTASYON	YOK	Plasenta yerleşimi ile prezentasyon şekli arasında ilişki tespit edilmedi.
DOĞUM ŞEKLİ	VAR	Plasentanın aşağı yerleşiminde primer sezaryen oranı daha yüksektir.
FETAL CİNSİYET	YOK	Plasenta yerleşimi ile fetal cinsiyet arasında ilişki tespit edilmedi.
RH UYUŞMAZLIĞI	YOK	Plasenta yerleşimi ile Rh uyuşmazlığı arasında ilişki tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Gebeliğin devamı için hayati öneme haiz bir organ olan plasentanın, gebelikle ilişkili birçok komplikasyondan da sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır ve halen aydınlatılmamış bir çok nokta vardır (55). Bizim çalışmamızda, kliniğimizde doğum yapan 753 hasta geriye dönük olarak taranarak, 2. Trimesterde yapılan ultrasonografilerdeki plasenta lokalizasyonu öncelikle ön duvar ve arka duvar olarak iki ayrı ana grup halinde incelendi. Ayrıca aşağı yerleşimli plasentasyonlar ön alt ve arka alt olarak ikiye ayrıldı. Bu gruplar, maternal faktörler ve doğum sonuçları ile ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Gebelik takiplerinde, diğer muayene ve tetkiklerle birlikte fetal biyometrik ölçümler, amniyon mayii miktarı ve plasenta lokalizasyonu da hekimler tarafından ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Ancak gebeliğin ikinci trimesterinde yapılan ultrasonografilerdeki plasenta yerleşiminin gebelik sonuçlarını öngörebileceği düşüncesi üzerine çalışmalar özellikle son yıllarda gündeme gelmeye başlamıştır.

Plasentanın uterustaki yerleşim yerinin maternal faktörler ve gebelik sonuçları ile ilişkisi, anatomik ya da histolojik özellikler ile açıklanabilir. Uterusun maternal kan akımı esas olarak uterin arterler ve ek olarak ovaryen arterlerle sağlanır. Sağ ve sol uterin arterlerin her biri arkuat dallarını verir ve aynı taraflı uterus kısmını besler. Plasentanın lokalizasyonu, uterusta kan akımının eşit oranda dağılmamasına neden olduğundan plasental kanlanmanın belirleyici faktörüdür. Alt yerleşimli plasenta ve plasenta previa olguları bu durumu açıklamak için iyi bir örnektir. Aşağı yerleşimli plasentasyonlarda, ilerleyen gebelik haftalarında plasentanın sıklıkla gerçekleştirdiği göç hareketinin, plasentanın kısıtlı kan akımının olduğu bölgeden daha fazla kan akımının olduğu bölgeye doğru olması, vaskülarizasyonun önemini anlatabilir.

Farklı lokalizasyondaki plasentanın farklı sonuçlarla ilişkili olması, uterusun histolojik olarak heterojen oluşunu da akla getirebilir. Uterusun distal bölümünde bağ dokusu elemanları göreceli olarak kas dokusu elemanlarından daha fazladır, bu da plasentasyon aşamasında trofoblastik invazyonun bölgeler arası farklılık gösterebilmesini açıklayabilir. Plasentasyon bozukluklarının, plasenta yerleşim bölgesindeki hipoperfüzyonun hem neden hem de sonucu olduğu düşünülmektedir.Plasentasyon sorunu veya plasenta yetmezliği fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi, intrauterin fetal kayıp ve yenidoğanda nörolojik hasara yol açabilir. Bu bilgilerden hareket ile plasental yerleşimin, maternal faktörler ile ilişkili olabileceği ve gebelik sonuçlarına etki edebileceği düşüncesi çalışmamızın temelini oluşturmaktadır.

Perinatal sonuçların, plasentanın morfolojisine ya da uterus içerisinde lokalize olduğu bölgeye göre farklılık gösterebileceği geçmişteki bazı çalışmalarla gösterilmiştir (12,56,39).

Zia ve arkadaşlarının 2013 yılında 474 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada, plasenta yerleşiminin, yaş, gravida, parite, abort sayısı gibi maternal faktörlerle ilişkisi bulunamamıştır (57). Ancak bizim çalışmamızda maternal yaşın, gravida ve parite sayısının artmasının gebeliklerde arka alt lokalizasyonlu plasenta yerleşimi oranlarının artmasıyla anlamlı olarak ilişkili olduğu görüldü.

Magann ve arkadaşlarının 2. Trimester plasenta lokalizasyonunun perinatal sonuçlarla ilişkisini araştırdığı çalışmada, sigara kullanımının plasenta lokalizasyonu ile ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (15). Aksine bizim çalışmamızda sigara kullandığını belirten gebelerde ön duvar yerleşimli plasenta gelişimi oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Aşağı yerleşimli plasenta veya plasenta previa tanısı alan olguların dışında, plasentanın implantasyon yeri belirtilse de, bu yerleşim alanlarının gebelik sonuçlarıyla ilişkisi çok fazla değerlendirilmemiştir (15). Gebeliklerin geneline baktığımızda posterior yerleşimli plasentaların, anterior yerleşimli plasentalara göre daha yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Magann ve arkadaşlarının 18. gestasyonel haftada plasenta implantasyonu ve gebelik süresince migrasyonu üzerine yaptıkları çalışmada, yüksek arka yerleşimli plasentaların (%

45,1) yüksek ön yerleşimli plasentalara göre daha sık olduğunu saptamışlardır (58). Kalanithi ve ark.larının 2. Trimester plasenta lokalizasyonu ile IUGR gelişme riskinin ilişkisini araştırdığı çalışmada ve Fried ve arkadaşlarının 800 olgunun ultrasonografisi ile yaptığı çalışmada plasenta yerleşimlerinin çoğunun üst uterin segmentte ön veya arka yerleşimli olduğu saptandı (59,60) Bizim çalışmamızda, 18-24. Gebelik haftalarındaki plasenta lokalizasyonlarını değerlendirdiğimizde, çoğunluğu (%94.7'si) üst uterin segmentteydi. Çalışma grubundaki gebelerin % 50.6'sında plasenta lokalizasyonu ön duvar olup, benzer çalışmaların aksine, arka duvar yerleşimli plasentalara göre sayısal olarak daha fazla olduğu görüldü ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hoogland ve arkadaşlarının plasenta lokalizasyonu ile fetusun intrauterin kavitedeki pozisyonunun ilişkisini iceleyen çalışmasında, plasentaların çoğunun sağ anterior duvar yerleşimli olmasının, fetus'un sol oksiput pozisyonunu belirlemede etkili olduğu anlaşılmıştır (61). Bizim çalışmamızda gebeliklerin çoğunda plasenta yüksek anterior yerleşimli olup, plasenta lokalizasyonu ile prezentasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızdaki gebelerin doğumda %95,5'inin verteks prezentasyonu olduğu görülmektedir ve 18-24. gebelik haftasında bakılan detaylı ultrasonografilerindeki plasenta lokalizasyonuyla ilişkisi bulunamamıştır. Ancak çalışmadaki fetuslerin doğum pozisyonları tümüyle kaydedilmediğinden, retrospektif yapılan çalışmamız, bu yönden incelenememiştir.

Preeklampsi patofizyolojisinde genetik de dahil bir çok faktör bu güne kadar incelenerek etki mekanizması tartışılmıştır (62,63). Etyolojide sorumlu tutulan başlıca teoriler: anormal trofoblastik invazyon, koagülasyon bozuklukları, vasküler endotelyal hasar, kardiyovasküler maladaptasyon, immünolojik olaylar, genetik yatkınlık ve diyettir (30). Genç yaşta gebeliklerin (<20 yaş) daha çok gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi ile ilişkili olduğu ile ilgili çalışmalar da literatürde mevcuttur (64). Preeklampsi patogenezinde plasental hipoksi, iskemi ve endotelyal disfonksiyonun rolü ve antianjiogenik faktörler araştırılmıştır (65,66). Preeklampsinin etyolojisinin anlaşılması, maternal mortaliteye neden olan komplikasyonların önlenmesi için gereklidir (67). Preeklampsinin plasentanın varlığı ile bu denli ilişkili olduğunun anlaşılmasına bağlı olarak, plasenta yerleşimi ve preeklampsi insidansını inceleyen çalışmalar yapılmıştır.

Khong ve arkadaşlarının 1986 yılında preeklampsi ve SGA gelişiminin, plasentadaki trofoblast migrasyonu ve uterin dokulardaki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Gonser ve ark.'nın (13) 184 gebe üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada lateral plasenta yerleşiminin santral plasenta yerleşimine göre 3.1 kat artmış preeklampsi riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Diğer araştırmacılar alt yerleşimli plasentalarda preeklampsi gelişim riskinin azaldığını, buna karşılık tek taraflı implantasyonlarda riskin arttığını bildirdiler (12). Fung ve ark. ise 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında 16.236 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler ve lateral ve fundal plasental yerleşimli olgularda, santral yerleşimli plasental olgulara göre preeklampsi insidansında anlamlı yükseklik tespit etmişlerdir (68). Ancak çalışmaya dahil edilen hastalardan kronik hipertansiyon olguları dışlanmamış ve gruplar arasında maternal yaş açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgulardaki bu heterojenite, preeklampsi gelişme riskini etkileyebilecek faktörler olarak görünmektedir.

2013 yılında Kakkar ve ark., düşük risk grubunda olan, 18-24. gebelik haftalarındaki 150 hastayı prospektif olarak değerlendirmişler ve preeklampsi insidansını lateral plasentalı olgularda %66,6 , santral plasentalı olgularda ise %36,3 olarak tespit etmişlerdir (69). Ancak hem çalışma gruplarındaki olgu sayılarının az olması, hem de düşük risk grubu hasta kohortunda yaptıkları çalışmada, genel preeklampsi frekansına kıyasla bu denli yüksek vaka tespit edilmiş olması dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir.

Biz çalışmamızda, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi gelişimi ile plasenta lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi ile komplike olan 26 gebelikten yalnızca 1 tanesinde plasenta aşağı yerleşimli iken diğer tüm vakalar ön üst ya da arka üst yerleşimliydi.

Yang ve arkadaşları tekrarlayan ilk trimester abortları olan hastaların, sonraki gebeliklerinde daha sık plasental patoloji ve obstetrik komplikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir (70). Ancak biz çalışmamızda tekrarlayan düşüklerin plasenta yerleşim yeriyle bir ilişkisini saptamadık.

Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Yeni doğan ve bebek ölümlerinin %70'inden sorumludur (71). Preterm doğumun etiyolojisi multifaktöryeldir. Etiyolojideki başlıca teoriler şu şekilde sıralanabilir: uteroplasental bariyere olan enfeksiyöz, enflamatuvar veya iskemik hasar, fetal hipotalamahipofizer yolun aktivasyonu, servikal yetmezlik ve uterusun patolojik distansiyonudur. Plasenta ve uteroplasental kan akımındaki anormalliklerin, doğrudan desidua veya membranlara zarar vererek ya da dolaylı olarak fetal strese neden olarak parakrin yanıtla erken doğumu başlattığı diğer bir teoridir (72). Magann ve arkadaşları, diğer plasenta yerleşimlerine kıyasla alt yerleşimli plasentada artmış erken doğum riski bulmuşlardır (15). Bu artmış riskin nedenini tam olarak açıklayamasalar da, bu gebeliklerde gelişme geriliği olmadığı için etiyolojide uterus kan akımının ve uygunsuz uterin ortamın etken olamayacağını bildirdiler. Granfors ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları nüfus temelli kohort çalışmasında, plasenta lokalizasyonu posterior olanlara göre, fundal ve lateral yerleşimli olanların anlamlı şekilde daha çok preterm doğum oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (73). Bizim çalışmamızda plasenta lokalizasyonu ile preterm doğum (<37 hafta) arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG), perinatal ve/veya neonatal mortalite ve morbiditenin majör sebeplerinden biri olan ve sık görülen bir klinik problemdir. IUGG'nin patofizyolojisinde plasenta yatağında meydana gelen değişikliklerin rolü olduğu değişik çalışmalarda araştırılmıştır (74,75). Plasenta oluşumunda ve spiral arterlerde oluşması gereken fizyolojik değişikliklerdeki yetersizlik, plasenta yetmezliğine ve sonuç olarak da IUGR'ye neden olabilmektedir (76). İntrauterin Gelişme Geriliğinin, obstetrik ultrasonografide basit biyometrik ölçümlerle dahi tanısının konulması mümkündür ve erken tanı konulması önemlidir (77,78). IUGG'nin plasental patolojilerden kaynaklı olabileceği bilinmektedir (79). Plasentanın yerleşimi aracılığıyla IUGG riski açısından öngörüde bulunabilmek bize bir adım önde olmayı getirebilir.

Lucy ve ark.'nın yaptığı çalışmada lateral yerleşimli plasentası olan gebelerde ön veya arka yerleşimli plasentası olan gebelere kıyasla daha fazla IUGR saptanmıştır (59). Lucy ve ark.'larının yaptığından farklı olarak, Magann ve ark.'ları plasenta yerleşimini üç geniş kategoriye bölmüş (alt yerleşimli, yüksek lateral, ve

yüksek fundal) ancak santral (ön veya arka) ve fundal olarak ayırmamıştır. İlginç olarak, Magann ve ark.'ları yüksek lateral implantasyonları IUGR ile bağlantılı bulmamakla birlikte, yüksek plasenta yerleşimi olan gebelerin bebeklerinin kilolarının daha fazla olduğunu öne sürmüştür. En azından teoride, bunun nedeni olarak uterin ve/veya overyan arterlere yakın implante olmuş plasentanın ön veya arka yerleşimli santral plasentaya göre kan akımının daha fazla olacağı kabul görülmüştür (17).

Vaillant ve ark.'larının 75 lateral yerleşimli plasenta ile 21 santral yerleşimli plasentayı karşılaştırdığı çalışmada, lateral yerleşimli plasentalarda doğumda artmış fetal distres riski, sezaryen doğum ve IUGR saptamışlardır (80). Hem yüksek lateral implantasyonda hem de alt yerleşimli implantasyonda artmış IUGR riski bildirilmiştir (80,81). Devarajan ve ark. 2012 yılında yaptıkları 796 hastalık retrospektif kohort çalışmasında, plasenta lokalizasyonunun, doğum ağırlığı ve diğer perinatal sonuçları anlamlı bir şekilde etkilemediği sonucuna varılmıştır (82). Bizim çalışmamızda da, plasenta lokalizasyonunun, ne ortalama doğum ağırlığını ne de düşük doğum ağırlıklı yeni doğan oranını etkilemediğini gördük. Ancak merkezimizde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi olmaması ve intrauterin gelişme geriliği olup dış merkezde doğum yapan annelerin kaydedilmemesi, sonuçlar üzerinde yanıltıcı olabilir.

Vaillant ve ark.ları, plasenta yerleşimini lateral ve santral olarak iki grup halinde incelemişti (80). Biz ise anterior ve posterior olarak sınıflandırdık. Vaillant ve arkadaşları fetal distress ilişkili sezaryen doğum oranının lateral yerleşimli plasentasyonlarda arttığını tespit etmiştir. Kahyaoğlu ve ark.larının çalışmasına göre sol lateral plasental lokalizasyonlu hastalar diğer plasental yerleşimlere göre daha yüksek fetal distress ile ilişkili sezaryen oranlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir (83).

Bizim çalışmamızdaki veriler incelendiğinde, arka duvar yerleşimli plasentası olan annelerin sezaryen oranlarının, ön duvar yerleşimli plasentalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.Aynı şekilde fetal distress ile ilişkili sezaryen oranı da arka duvar yerleşimli plasentalarda daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Plasentanın uterusun ön ya da arkasında lokalize olmasıyla primer sezaryen oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Vergani ve arkadaşlarının plasentanın internal os'a mesafesi ile doğum şekli arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada, internal os'a olan mesafe azaldıkça, sezaryen oranlarının arttığı saptanmıştır (40). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da, 18-24. haftalarda bakılan ultrasonografilerde aşağı yerleşimli plasentasyon olan annelerin, beklediğimiz şekilde, daha fazla sezaryen doğum oranına sahip olduğu görüldü. Plasenta alt kenarının internal os'a mesafesi <10 mm olan annelerde sezaryen oranı, internal osa mesafesi >10 mm olanlardan daha fazlaydı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda aşağı yerleşimli plasentası olan gebelerin fetal distress nedeniyle sezaryen olma oranları arasında fark yoktu. Ancak eski c/s dışı (primer) sezaryen oranı, aşağı yerleşimli plasentasyonlarda daha yüksekti. Bu durum aşağı yerleşimli plasentaların gebelikte primer sezaryen olma oranını arttırdığını göstermektedir

Antepartum ve intrapartum ölü doğum risk faktörlerini incelemek üzerine çalışmalar uzun zamandır yapılmaktadır. Getahun ve arkadaşlarının ölü doğum risk faktörlerini inceledikleri çalışmada, maternal yaşın>35 olması, multiparite ve obezitenin riski arttırdığı belirtilmiştir (84). Warland ve arkadaşlarının plasenta lokalizasyonunun ölü doğum oranları ile ilişkisini araştırdığı çalışmada, posterior plasenta lokalizasyonunda ölü doğum oranlarının diğer plasental yerleşim şekillerine göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (85). Bizim çalışmamızda fetal ölüm meydana gelen 5 hastadan, 2 sinde plasenta ön duvar lokalizasyonlu olup, 3 tanesinde arka duvar lokalizasyonlu idi. Sayıların azlığı nedeniyle, plasenta lokalizasyonu ile fetal ölüm oranları arasında anlamlı bir sonuca ulaşılamadı.

Zia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, annelerin kan grupları ile plasenta lokalizasyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada, anterior yerleşimli plasentasyon olan annelerinin daha çok 0 RH pozitif kan grubu olduğu, posterior yerleşimli plasenta olanlarda ise A RH pozitif kan grubunun daha sık görüldüğü fark edilmiştir (57). Bizim çalışmamızda ise anneleri kan gruplarına göre sınıflamadık. Ancak Rh uyuşmazlığı görülüp görülmemesine göre değerlendirdiğimizde, Rh uyuşmazlığı görülme sıklığı ile plasenta lokalizasyonu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gördük.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışma dizaynının retrospektif olması, verilere ulaşılması için dosya taraması yapılmasını gerektirdiğinden, tüm değişkenlere eksiksiz ulaşım açısından kısıtlılık oluşturmuştur. Çalışmanın yapıldığı merkezde, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nin bulunmaması sebebiyle, obstetrik komplikasyonların objektif değerlendirilememesi bir diğer çalışma limitasyonudur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucundaki veriler ışığında, her perinatal sorunun plasental bir anormallikten kaynaklanmadığı ve her plasental patolojinin de perinatal kötü sonuçlarla ilişkili olmadığı unutulmamalıdır. Antenatal ve perinatal problemleri plasenta ile ilişkilendirirken patofizyolojiyi anlamak ve önlenebilir maternal morbidite sebeplerini en aza indirmek için gerekli çalışmaları yapmak gereklidir. Bu bağlamda plasenta, üzerine daha çok düşünülmesi ve araştırılması gereken bir organdır.

Bizim çalışmamıza göre, maternal yaş, gravida ve parite sayısının artması plasentanın arka alt yerleşim sıklığını arttırmaktadır. Sigara içen hastalarda ise plasenta daha sık uterusun ön duvarına lokalize olmaktadır. Aşağı yerleşimli plasentasyonlarda primer sezaryen oranı, yüksek uterin yerleşimli plasentası olan gebelere göre daha yüksektir. Çalışmamızda, plasenta lokalizasyonu ile doğum ağırlığı, preterm doğum, preeklampsi gibi obstetrik komplikasyon oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Plasenta, daha çok dikkate alınıp üzerine yeni çalışmalar yapıldıkça bize farklı ipuçları verecektir. Biz çalışmamızda, ikinci trimesterde yapılan ultrasonografilerin gebeliğin devamında ortaya çıkacak bazı sonuçları öngörebileceğini tespit ettik. Ancak bunun daha detaylı incelenebilmesi için, prospektif, randomize kontrollü, çok merkezli geniş hasta populasyonlarında çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, et al. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: a World Health Organization multicountry study. BJOG 2014;121 Suppl 1:40–8.
2. World Health Organization, UNICEF, United Nations Population Fund and The World Bank, Trends in Maternal Mortality: 2000 to 2017, WHO, Geneva, 2015-2019.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels JD, et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. Lancet Global Health. 2014;2(6): e323-e333.
4. Main EK, Maternal mortality: new strategies for measurement and prevention. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010 Dec;22(6):511-6.
5. Koblinsky M, Chowdhury ME, Moran A, Ronsmans C. Maternal morbidity and disability and their consequences: neglected agenda in maternal health. J Health Popul Nutr. 2012 Haziran;30(2):124–30.
6. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016;388(10063):3027-35.
7. Speroff L. Toxemia of pregnancy. Mechanism and therapeutic management. Am J Cardiol. 1973 Eylül 20;32(4):582–91.
8. Robertson WB, Brosens I, Landells WN. Abnormal placentation. Obstet Gynecol Annu. 1985 Ocak;14:411–26.
9. Vogel J, Souza J, Mori R, Morisaki N, Lumbiganon P, Laopaiboon M, et al. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014 Mart;121 Suppl 76–88.

10. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 1049-1059.

11. Kofinas AD, Penry M, Swain M, Hatjis CG. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 1989 Aralık;161(6 Pt 1):1536–9.

12. Leiberman JR, Fraser D, Kasis A, Mazor M. Reduced frequency of hypertensive disorders in placenta previa. Obstet Gynecol. 1991 Ocak;77(1):83–6.

13. Gonser M, Tillack N, Pfeiffer KH, Mielke G. Placental location and incidence of preeclampsia. Ultraschall Med. 1996 Ekim;17(5):236–8.

14. Bobrowski RA, Jones TB. A thrombogenic uterine pack for postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 1995; 85: 836–837.

15. Magann EF, Doherty DA, Turner K, Lanneau Jr GS, Morrison JC, Newnham JP. Second trimester placental location as a predictor of an adverse pregnancy outcome. J Perinatol. 2007 Jan;27(1):9-14.

16. Enders AC. Trophoblast-uterine interactions in the first days of implantation: Models for the study of implantation events in the human. Sem Reprod Med. 2000; 18: 255-63. 31.

17. Sharkey AM, Smith SK. The endometrium as a cause of implantation failure. Prac Res Clin Obstet Gynaecol. 2003; 17: 289-307.

18. Lessey BA, Castelbaum AJ. Integrins and implantation in the human. Rev Endocr Metab Disord. 2002; 3(2): 107-17.

19. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW ve ark. Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. Fertil Steril 1995; 63(3): 535-42.

20. Nikas G. Endometrial receptivity: Changes in cell-surface morphology. Semin Reprod Med. 2000; 18: 229-235.

21. Norwitz E, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. N Eng J Med. 2001; 345: 1400-8.

22. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat Med. Nature Publishing Group; 2012 Aralık;18(12):1754–67.

23. Roberts RM, Fisher SJ. Trophoblast stem cells. Biol Reprod. 2011 Mart;84(3):412–21.

24. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Early Development of the Human Placenta. Pathology of the Human Placenta. 5. baskı. Springer New York; 2006. s. 42–9.

25. Fisk NM, MacLachlan N, Ellis C, et al: Absent end-diastolic flow in first trimester umblical artery. Lancet 2:1256, 1988.

26. Maulik D: Doppler ultrasound in obstetrics. Williams Obstetrics, 20th ed. Stamford, Appleton & Lange, 1997, p 1.

27. Borell U, Fernstrom I, Westman A: An arteriographic study of the placental circulation. Geburtshilfe Frauenheilkd 18:1, 1958.

28. Bleker O, Kloostermans G, Mieras D, et al: Intervillous space during uterine contractions in human subjects: An ultrasonic study. Am J Obstet Gynecol 123:697, 1975.

29. Guyton A, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 11e, 2009.

30. Gabbe Obstetrics; Normal and Problem Pregnancies, Preeclampsy 5/E , 2009. S.863-73.

31. Busra Demir Cendek, Filiz Ayse Avsar, Ozlem Sarici, H. Levent Keskin, Sezaryenlerde Plasentanın Myometrium İle İlişkisinin Değerlendirilmesi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 2017; 48(4).

32. Büşra Demir Çendek, Melahat Yıldırım, Rahime Bedir Fındık, Ayşe Filiz Yavuz Avşar, Plasenta Yapışma Anomalilerinde Sonografik Görünüm Ve Obstetrik Yönetim. Türk Tıp Dergisi, 2016; 8(3): 97-104.

33. Heller HT, Outcomes of pregnancies with a low-lying placenta diagnosed on second-trimester sonography. J Ultrasound Med. 2014 Apr;33(4):691-6.

34. Cho JY, Lee YH, Moon MH, Lee JH. Difference in migration of placenta according to the location and type of placenta previa. J Clin Ultrasound 2008; 36:79.

35. Jansen CHJR, Final outcome of a second trimester low-positioned placenta: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Sep;240:197-204.

36. Gabbe S. Placental Anatomy and Physiology. Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies. 6. baskı. 2012. s. 3–23.

37. Copland JA, Low-lying placenta: who should be recalled for a follow-up scan? J Med Imaging Radiat Oncol. 2012 Apr;56(2):158-62.

38. Oppenheimer L, Diagnosis of low-lying placenta: can migration in the third trimester predict outcome? Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Aug;18(2):100-2.

39. Suri S, 2D-Ultrasound and endocrinologic evaluation of placentation in early pregnancy and its relationship to fetal birthweight in normal pregnancies and pre-eclampsia. Placenta. 2013 Sep;34(9):745-50.

40. Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I, et al. Placenta previa: distance to internal os and mode of delivery. Am J Obstet Gynecol 2009; 201:266.e1.

41. Lavery JP. Placenta previa. Clin Obstet Gynecol 1990; 33:414.

42. Cunningham FG, Veno KJ, Bloom SL. Pregnancy Hypertension. Williams Obstetrics. 2016. s. 731–53.

43. Kingdom JCP & Kaufmann P. Oxygen and placental villous development: origins of fetal hypoxia. Placenta 1997; 18: 613–621.

44. Krebs C, Longo LD, Leiser R. Term ovine placental vasculature: comparison of sea level and high altitude conditions by corrosion cast and histomorphometry. Placenta 1997; 18(1): 43-51.

45. Worley K, Advanced extrauterine pregnancy: diagnostic and therapeutic challenges. Am J Obstet Gynecol. 2008 Mar;198(3):297.e1-7.

46. Mahon K, Does soluble fms-like tyrosine kinase-1 regulate placental invasion? Insight from the invasive placenta. Am J Obstet Gynecol. 2014 Jan;210(1):68.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.032. Epub 2013 Aug 29.

47. Rogers JF, Air pollution and very low birth weight infants: a target population. Pediatrics. 2006 Jul;118(1):156-64.

48. Greer LG, An immunologic basis for placental insufficiency in fetal growth restriction. Am J Perinatol. 2012 Aug;29(7):533-8. doi: 10.1055/s-0032-1310525. Epub 2012 Apr 11.

49. D'Souza SW, Smoking in pregnancy: associations with skinfold thickness, maternal weight gain, and fetal size at birth. Br Med J (Clin Res Ed). 1981 May 23;282(6277):1661-3.

50. Lisonkova S, Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. Am J Obstet Gynecol. 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12.

51. Hutcheon JA, Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011 Aug;25(4):391-403.

52. Jun Wei, Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Oncotarget. 2015 Dec 22; 6(41): 43667–43678.

53. Kawashima, A, Effects of Maternal Smoking on the Placental Expression of Genes Related to Angiogenesis and Apoptosis during the First Trimester. PLoS One. 2014; 9(8): e106140.

54. Kul, S. (2014). Uygun istatistiksel test seçim kılavuzu. Plevra Bülteni, 8(2), 26-29.

55. Roberts DJ, Placental pathology, a survival guide. Arch Pathol Lab Med. 2008 Apr;132(4):641-51.

56. Yeniel AO, Ergenoglu AM, Itil IM, Askar N, Meseri R. Effect of placenta previa on fetal growth restriction and stillbirth. Arch Gynecol Obstet. 2012 Ağustos;286(2):295– 8.

57. Zia S, Placental location and pregnancy outcome, J Turk Ger Gynecol Assoc. 2013; 14(4): 190–193.

58. Magann EF, Evans SF, Newnham JP. Placental implantation at 18 weeks and migration throughout pregnancy. South Med J 1998;91:1025-1027.

59. Kalanithi E.G, Illuzzi J, Vladimir B.N, Frisbaek YR. Intrauterine growth restriction and placental location. J Ultrasound Med 2007;26: 1481-1489.

60. Fried Am. Distribution of the bulk of the normal placenta: review and classification of 800 cases by ultrasonography. Am J Obstet Gynecol 1978;132:675-680.

61. Hoogland HJ, de Haan J. Ultrasonographic placental localization with respect to fetal position in utero. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1980; 11: 9-15.

62. Plunkett J, Borecki I, Morgan T, Stamilio D, Muglia LJ. Population-based estimate of sibling risk for preterm birth, preterm premature rupture of membranes, placental abruption and pre-eclampsia. BMC Genet. 2008 Ocak;9:44.

63. Nilsson E, The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. BJOG. 2004 Mar;111(3):200-6.

64. Wallis AB, Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. Am J Hypertens. 2008 May;21(5):521-6.

65. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008 Şubat;294(2):H541– 50.

66. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda). 2009 Haziran;24:147–58.

67. Steegers EA, Pre-eklampsia. Lancet. 2010 Aug 21;376(9741):631-44.

68. Fung T, Sahota D, Lau T. Placental site in the second trimester of pregnancy and its association with subsequent obstetric outcome. Prenat 2011 Haziran;31(6):548–54.

69. Kakkar T, Singh V, Razdan R, Digra SK, Gupta A, Kakkar M. Placental laterality as a predictor for development of preeclampsia. J Obstet Gynaecol India. 2013 Mart;63(1):22-5.

70. Jin Yang, Adverse Pregnancy Outcomes of Patients with History of First-Trimester Recurrent Spontaneous Abortion. Biomed Res Int. 2017; 2017: 4359424.

71. Monthly Vital Statistics Report: Advance report of final natality statistics, 1998. National Center for Health Statistics 48 (12) 2000.

72. Romero R, Avila C, Brekus CA et al; The role of systemic and intrauterine infection in preterm parturition. Ann NY Acad Sci 622:355-375, 1991.

73. Granfors M, Placental location and pregnancy outcomes in nulliparous women: A population-based cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Aug;98(8):988-996.

74. Khong TY, Sawyer IH. The Human Placental Bed in Health and Disease. Reprod Fertil DW 1991; 3: 373-377.

75. Genertsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological Changes of the Spiral Arteries in the Placental Bed in Relation to Preeklampsia and FGR. Br J Obstet Gynecol 1981; 88: 876-881.

76. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonnar J. The placental bed biopsy: review from three European centers. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 401-412.

77. Platz E, Newman R. Diagnosis of IUGR: traditional biometry. Semin Perinatol. 2008 Haziran;32(3):140–7.

78. Nardozza LMM, Araujo Júnior E, Barbosa MM, Caetano ACR, Lee DJR, Moron AF. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. Arch Gynecol Obstet. 2012 Temmuz;286(1):1–13.

79. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol. 2002 Mart;99(3): 490-6.

80. Vaillant P, Best MC, Cynober E, Devulder G. Pathological Doppler uterine readings when the placenta is laterally situated. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1993; 22: 301-7.

81. Newton ER, Barass V, Cetrulo CL. The epidemiology and clinical history of asymptomatic midtrimester placenta previa. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 743– 748.

82. Devarajan K, Kives S, Ray J. Placental location and newborn weight. J Obs Gynaecol Can. 2012 Nisan;34(4):325–9.

83. Serkan KAHYAOĞLU, İnci KAHYAOĞLU, İbrahim Egemen ERTAŞ, Şevki ÇELEN, Filiz Avşar, Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2012;22(1):54-6. EN.

84. Getahun D, Ananth C V, Kinzler WL. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2007 Haziran;196(6):499– 507.

85. Warland J, McCutcheon H, Baghurst P. Placental position and stillbirth: a case-control study. Journal of Clinical Nursing 2009;18: 1602-6.

86. Madazlı R, Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin levels in pre-eclampsia. BJOG. 2000 Apr;107(4):514-8.

87. Fisher S, Why is placentation abnormal in preeclampsia? Am J Obstet Gynecol. 2015 Oct; 213(4 0): S115–S122.

88. Brosens I, The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011 Mar;204(3):193-201.

89. Williams, MA, Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. Am J Obstet Gynecol. 1991

90. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction Obstetrics & Gynecology: February 2019 - Volume 133 - Issue 2 - p e97-e109.

91. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor Obstetrics & Gynecology October 2016 - Volume 128 - Issue 4 - p e155-e164