

## Plasenta Akreata; Geçmişten Bugüne Öyküsü

### *Placenta Accreta; History From Past to Present*

Sezen KOÇARSLAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD., Kahramanmaraş, Türkiye

**Geliş tarihi:** 18.05.2020 **Kabul tarihi:** 28.05.2020 **DOI:** 10.17517/ksutfd.738885

#### Özet

Plasenta akreata plasental villusların miyometriyumu anormal invazyonu ile oluşur. Histopatoloji temelinde üç dereceye ayrılır. Plasental villuslar miyometriyum ile direkt temas kurduğunda plasenta akreata, miyometriyal katları invaze ettiğinde plasenta inkreata, uterin serozayı da invaze ettiğinde plasenta perkreata denir. Plasenta akreata için ana risk faktörü plasenta previa'nın eşlik ettiği sezeryan doğum öyküsüdür. Plasenta akreatada plasental yataktaki yetersiz desidualizasyon ve trofoblastik değişiklikler uterin skara sekonderdir. Maternal klinik gidişi yönetimde anahtar faktör antenatal tanıdır. Tanı vakaların çoğunda ultrason ile konulur. Plasenta akreatanın tedavisi multidisipliner cerrahi ekibe ihtiyaç duyar. Sezeryan histerektomi tercih edilen tedavidir. Seçilmiş vakalarda konservatif tedavi ile fertilitate korunabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Plasenta, Yapışma anomalisi, Akreata, İnkreata, Perkreata.

#### Abstract

Placenta accreta (PA) develops when the placental villi invade the myometrium extraordinarily. It is divided into three grades based on histopathology: placenta accreta where the placental villi are in connection with the myometrium, placenta increta where the placental villi invade the myometrium, and placenta percreta where the placental villi penetrate the uterine serosa. Major risk factor for placenta accreta is a previous cesarean delivery particularly when accompanied with a coexisting placenta previa. Insufficient decidualization and trophoblastic changes of the placental bed in placenta accreta are secondary to the uterine scar. Antenatal diagnosis seems to be a key factor in managing maternal outcome. Diagnosis can be achieved by ultrasound in the majority of cases. PA management has need to the presence of a multidisciplinary surgical team. Cesarean hysterectomy is probably the preferable treatment. In carefully selected cases, conservative management may be considered for fertility.

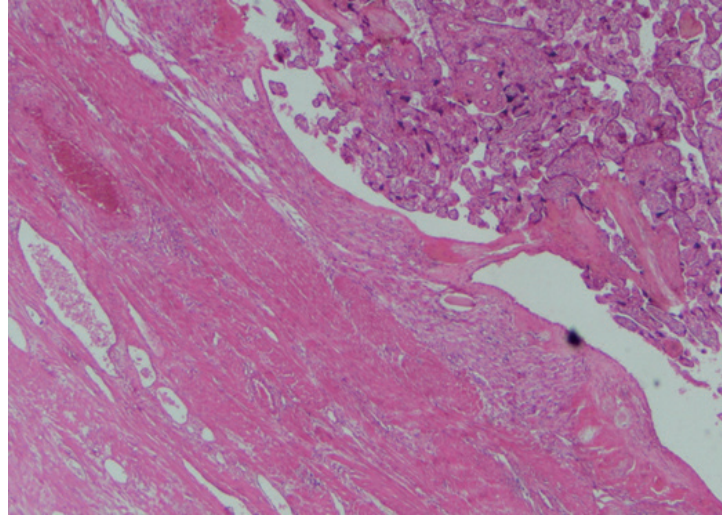
**Key words:** Placenta, Adhesion anomaly, Accreta, Increta, Percreta.

**Yazışma Adresi:** Sezen KOÇARSLAN Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Kahramanmaraş, Türkiye, **Tel:** 05392908990 **Faks:** 0 344 300 34 09 **e-mail:** doktorsezen@yahoo.com **ORCID No:** 0000-0002-3512-1588

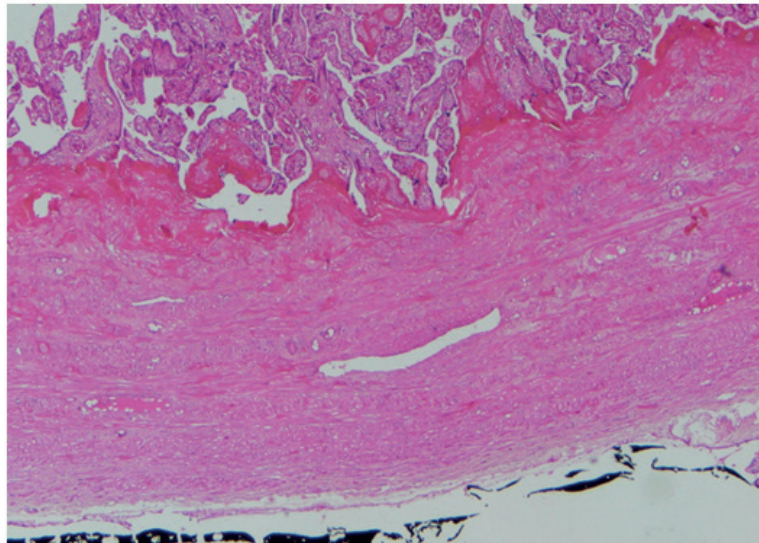
## GİRİŞ

Plasenta akreata'nın (PA) ilk vaka serisi 1937 yılında Irving ve Hertig tarafından yayınlandı. 18 vakadan oluşan serilerinde PA'yı klinik olarak "doğum sonrası plasentanın uterin duvara kısmen veya tamamen anormal bağlılığı" şeklinde tanımladılar. Histolojik olarak "tam veya kısmi desidua bazalis yokluğu" şeklinde ifade edildi (1). 1960 yılında patoloğlar tarafından, plasental villusların miyometrial invazyon derinliğine göre 3 ayrı kategoride sınıflandırıldı. Plasental villus yapıları desidua olmaksızın miyometriyuma bittiği zaman plasenta akreata, miyometriyumu invaze ettiğinde plasenta inkreata ve miyometriyumun tüm katlarını ve serozayı invaze ettiğinde plasenta perkreata olarak tanımlandı (2-4)

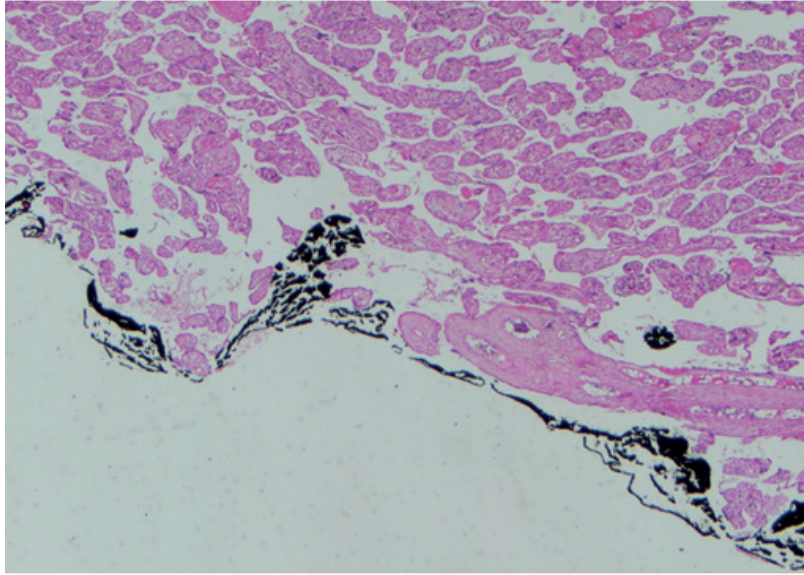
(Resim 1,2,3). Klinik olarak net bir şekilde kategorize edilememesi ve aynı plasental yatakta farklı invazyon derecelerinin bir arada bulunabilmesi nedeniyle klinikte genel terim olarak PA şeklinde ifade edilmektedir. Ancak patolojik olarak tanı aldığında diğer ifadeler kullanılmaktadır. PA ayrıca içerdiği plasental doku miktarına bağlı olarak total, parsiyel veya fokal olarak da iki gruba ayrılmıştır. Ancak bu ifadeler pek kullanılmamaktadır. PA'da plasental bazal tabaka ile uterus duvarı arasında desidua bazalis'in sağladığı düzenli bir bölünme düzleminin olmaması nedeniyle invaze villusların çıkarımı sırasında şiddetli kanama komplikasyonu oluşabilmektedir. Komplikasyonların şiddeti villus invazyon derinliğine göre değişmektedir. Bu nedenle PA'da maternal morbidite yüksektir (5-8).



**Resim 1.** Plasenta akreataya ait histopatolojik kesitte plasentanın arada desidua olmaksızın miyometriyuma bittiği izlenmektedir ( Hematoksilen&Eozin X40 Objektif)



**Resim 2.** Plasenta inkreataya ait histopatolojik kesitte plasentanın miyometriyumu invaze ettiği izlenmektedir ( Hematoksilen&Eozin X40 Objektif)



**Resim 3.** Plasenta perkreataya ait histopatolojik kesitte plasentanın miyometriyumu aşarak uterin serozayı invaze ettiği izlenmektedir ( Hematoksilen&Eozin X40 Objektif)

Plasenta inkreata ve perkreataya nadirdir ve PA vakalarının % 20'sinden azını oluşturur (9). Görülme sıklığı son dekatlarda hızla artan PA; USA'da doğumların %32-33'ünde görülmeye başlanmıştır. Plasentanın alt uterin segmente yerleşmesi ile karakterize olan plasenta previalı (PP) gebeliklerin yaklaşık %5'i PA ile komplike olmaktadır. Önceki sezaryen doğum ve geçirilmiş intrauterin cerrahi girişimler en önemli risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik bir çalışmada PP için en güçlü risk faktörünün sezaryen doğum öyküsü olduğu belirtilmiştir. Tek bir sezaryen doğum ile PP prevalansı % 0,5 ile %5 oranında artmaktadır (10-13). Geçirilmiş sezaryen doğum sayısı 2 olan PP'lı kadınların %40'ında, sezaryen doğum sayısı 3 olan PP'lı kadınların % 61'inde PA geliştiği bildirilmiştir. Dolaylı olarak geçirilmiş sezaryen doğum sayısı artıka PP ve buna bağlı olarak da PA riski artmaktadır (6). Endometritis, plasentanın manuel olarak ayrılması, miyomektomi, histeroskopik cerrahi, IVF prosedürü, endometrial rezeksiyon, uterin arter embolizasyonu, kemoterapi, radyasyon, adenomiyozis, bikornu uterus ve miyotomik distrofi de PA için risk faktörleri olarak belirtilmektedir (4,10,11, 14-18).

PA için risk faktörleri iyi tanımlanmış olmasına rağmen, anormal plasentasyona yol açan altta yatan mekanizmalar henüz net olarak anlaşılamamıştır. İnsan plasentasyonu benzersiz bir gelişim sürecidir. Bu son derece invaziv olan süreç kendini tamamen uterusda desidua ve yüzeysel miyometriyum içine sınırlandırır (19,20). İmplantasyon sırasında, sitotrofoblast hücreleri villusdan ayrılır ve maternal desidua stromayı invaze eder. Bu hücreler proliferatif değildir ve toplu olarak ekstravillöz trofoblast (EVT) olarak adlandırılırlar. Öncelikle interstisyel EVT'lara ve endovasküler EVT'lara diferansiyel olurlar. Uterus duvarının uterin miyometriyumu

mun iç taraf üçte biri kadarını invaze etmeye başlarlar (21). Bu arada uterin yüzeysel kas tabakası içerisindeki bazal arterioller spiral arteriollere dallanarak endometrial bezleri besler (19,22). Plasentasyon süreci de EVT'lerin eşliğinde bazal ve spiral arteriollerin remodellingi ile karakterizedir. Bu damarlar elastik laminayı kaybederek dolaşımdaki vazoaaktif bileşiklere karşı duyarlılıklarını kaybederler. Hem endovasküler hem de interstisyel EVT'lerin invazyonu, uterin arteriollerin fizyolojik remodellingi ile içiçedir. Bu nedenle EVT'lar plasentasyonda temel rol oynamaktadır. Bu hücreler primitif plasentayı uterus duvarına bağlar ve plasenta gelişimi için gerekli vasküler değişikliklere aracı olur. PA'da histolojik olarak desidua bazalisin total veya kısmi yokluğu karakteristik özelliştir. Tanıda altın standart mikroskopik incelemedir. Genellikle uterin skar alanına implantasyon yerinde desidua oluşamaz. Böyle vakalarda desidua yerini Nitabuch tabakası denilen gevşek konnektif dokuya bırakır. Bu tabaka sıklıkla çok ince ve irregülerdir. Bazen tamamen yok olabilir. Bu alandaki miyometrium implantasyon ve plasentasyon sürecinde lokal olarak incilir ve lifler dejeneratif değişiklikler gösterir. Fibröz doku birikintileri ile enflamatuvar hücre infiltrasyonu artar. İnvaziv villuslar desidua tabakanın bulunmadığı bu ortamda dejenere ve irregüler miyometrial liflerin arasına dağılarak proliferasyon olurlar. Bu villuslar genellikle morfolojik olarak normaldir (14). Desidua bazalisin sağladığı ayrışma tabakası oluşamadığı için ve villuslar miyometrial kas liflerini disseke ederek invaze ettiği için doğum sonrası plasenta uterin duvardan ayrılamaz. PA'daki bu anormal plasentasyonu açıklayan çok çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. İlk olarak uterin miyometriyumun aşırı invazyonuna yol açan anormal trofoblast fonksiyonu vurgulanmıştır (14,23,24). Diğer hakim hipotez, uterus skar alanında desidua bazalisin oluşumundaki başarısızlığa sekonder olarak



anormal derecede derin trofoblastik infiltrasyon öne sürülmüştür (4,14,25,26). Son zamanlarda da lokalize hipoksinin eşlik ettiği cerrahi sonrası anormal vaskülarize skar dokusu nedeniyle defektif desidualizasyon ve artmış trofoblastik invazyon görüşü desteklenmiştir (27). PA' da materno-plasental arayüzdeki EVT'ların, normal plasentasyondaki plasental yatak sinsityal dev hücrelerden daha farklı olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır (24,28,29). Özellikle, patoloji alanında yapılan çalışmalar, EVT'ların birçok çeşitlilik gösterdiğini, genellikle hipertrofik ve sayılarının artmış olduğunu ve implantasyon bölgesinde EVT'lar ile devamlılık gösteren kalınlaşmış bir bant olarak ortaya çıktığını öne sürmüştür (29). Cohen ve ark.'ları sitotrofoblastların invazyonu destekleyen moleküller sekrete ettiğini ve desiduanın sitotrofoblast invazyonunda ve regülasyonunda bir role sahip olmadığını rapor etmişlerdir (30). Bununla birlikte, normal plasenta ile PA'daki implantasyon alanındaki intermediate trofoblastların proliferatif index ve apoptoz oranlarının farklı olmadığı da gösterilmiştir (29,31). Ancak Hilali ve ark.'larının yaptığı çalışmada özellikle üçüncü trimester plasenta perkreatal olguların trofoblastik hücrelerin proliferasyon indeksinin yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Normal plasenta ile karşılaştırıldığında PA'ya ait sinsitiotrofoblastik hücreler epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) için daha güçlü ekspresyon gösterirken, epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (c-erbB-2) ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü -2 ve endotelial hücre tirozin kinaz reseptör Tie-2 için daha zayıf ekspresyon gösterdiğini bildiren çalışmalar yapılmıştır. İncebiyık ve ark.'ları perkreatal olgularında e-cadherin ekspresyonunun azaldığını göstermiştir (37). Özer ve ark.'ları perkreatal olgularında osteopontin ekspresyonunun azaldığını rapor etmişlerdir (38). Böylelikle PA ya ait trofoblastik hücrelerin reseptör düzeyinde farklılıklar gösterdiği ileri sürülmüştür (31-36). İmplantasyon süreci, blastokist trofoektodermi ile endometriyum hücreleri arasındaki etkileşime dayanır. Normal desidualizasyon sürecinde, trofoblast adezyonu ve invazyonunun kontrolünü sağlayan, plasentasyonda fonksiyonel rolleri bulunan çok sayıda regülatör moleküller tanımlanmıştır (39). Normal trofoblastik invazyon ve plasentasyon için VEGF, PlGF, ve sFlt-1 moleküllerinin iyi dengelenmiş sekresyonunun gerekliliği kabul edilmiş bir görüştür. Oksijen basıncı bu moleküllerin ekspresyonunda anahtar role sahiptir. Normal oksijen düzeyleri EVT'ların proliferasyonunu inhibe ederken, hipoksi proliferasyonu aktive eder (40). İnterstitiyel EVT proteazları ekstraselüler matriksi parçalayarak hücre göçünü teşvik eder. Desidua ise matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri ve çeşitli koagülasyon proteazları yoluyla EVT'ların invazyon aktivitesini engeller (41). Biz de bir çalışmamızda PA'ya ait sitotrofoblastik hücrelerin normal plasentaya kıyasla daha fazla matriks metalloproteinaz eksprese ettiğini gözlemledik (42). Lu ve ark.'ları da PA'ya ait sitotrofoblastik hücrelerin normal plasentaya kıyasla daha fazla MMP-9 ve MMP-2 eksprese ettiklerini rapor etmişlerdir (43). Tseng ve ark.'ları trofoblastlardaki artmış VEGF ve EGFR ekspresyonuna bağlı olarak trofoblastların aşırı çoğal-

dığını, invazivitesinin arttığını ve aşırı anjiogenezis sonucu olarak PA oluştuğunu rapor etmişlerdir (44). Wehrum ve ark.'ları aşırı miyometriyal invazyonlu PP'da VEGF'in daha düşük maternal serum seviyelerini ve interstiyel EVT'in metastabil bir hücre fenotipine geçiş gösterdiğini bulmuşlardır (27). Trofoblastik hücrelerin farklılığını savunan tüm bu çalışmaların aksine Earl ve ark.'ları PA'ya ait EVT'ların normal plasentadakiler ile aynı immünofenotipe sahip olduğunu belirterek, aşırı aktif trofoblastik invazyonun PA patogenezinde olası olmadığını, desidua yokluğunun patogenezinde daha büyük öneme sahip olduğunu vurgulamışlardır (45). Tantbirojn ve ark.'ları PA'da trofoblastik büyüme kusurundan ziyade, varolan miyometrial skar alanındaki çatlama ve ayrışma sayesinde miyometrial dış tabaka ve serozaya ait büyük damarların trofoblastik invazyonunun daha olası olduğunu açıklamışlardır (25). Garmi ve ark.'ları in vitro olarak desidua sezeryan kesiyi taklit eden keskin bir kesi atıklarında trofoblastik hücrelerin invazyon potansiyelinin aşırı arttığını göstermişlerdir. Böylece sadece desidua anatomik özellikleri değiştirerek trofoblastik hücrelerin invazivlik potansiyelinin değiştirilebildiğini savunmuşlardır (46). Böylece sezaryen doğum veya geçirilmiş intrauterin cerrahi girişimlerin PA gelişiminde tetikleyici rol oynadığı kabul edilir olmuştur. Tubal gebelik etiolojisinde de önceden geçirilmiş enfeksiyon veya cerrahi girişime bağlı tubal hasar suçlanmaktadır. Burada da en sık görülen histolojik bulgu önceden varolan tubal hasarın varlığıdır. Tubanın endoepitelyal değişikliğinin tubal ektopik gebelik gelişimine neden olması gibi; geçirilmiş sezaryen doğum skarı da alt uterin plasentasyona yani PP gelişimine ve bu da dolaylı olarak PA'ya neden olduğu vurgulanmıştır. Kısmen aynı mekanizmalarla gelişmesine rağmen, PA'da görülen trofoblastik değişikliklerin hiçbiri tubal plasentada izlenmemiştir. Tüm bu veriler PA'da EVT'larda gözlenen morfolojik değişikliklerin ortamdan kaynaklı olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla normal plasentasyonda EVT'ların ulaşamayacağı zengin vaskülarize derin miyometriyum ile invaze EVT'ların uzun süreli etkileşimi sonucu PA oluşmaktadır .

Klinikte PP'nın eşlik ettiği geçirilmiş sezaryen veya cerrahi girişim öyküsü olan hastalarda PA'dan şüphelenilmeli ve gerekli diyagnostik tetkikler yapılmalıdır. Çünkü klinik gidişi belirleyen en önemli faktör PA'nın prenatal tanısıdır. Bu sayede cerrahi prosedür belirlenerek, uygun zamanlama ve beklenen kan kaybına karşı hazırlık yapılır. Bu nedenle PA'nın klinik yönetimi multidisipliner cerrahi ekip gerektirmektedir. Antenatal ultrason, kullanılan klinik tanı yöntemlerinden biridir. İlk trimesterde bazı belirtiler görülebilir. Ancak ilk trimesterde yapılan ultrasonun tanısal değeri belirsizdir. İkinci ve üçüncü trimesterde yapılan ultrasonda vaka PA açısından gri skala özellikleri yönünden değerlendirilir. Bu özellikler; uterin duvar devamlılığının kaybı, plasental implantasyon alanında 'İsviçre peyniri' görünümü veren multiple irregüler vasküler lakünler, plasenta ve miyometriyum arasında hipokoik sınırın yokluğu ve renkli dopler ultrasonda artmış vaskülaritedir. Wong ve ark.'ları gri skala bulgula-

rı birlikte değerlendirildiğinde renkli dopler ultrasonun PA için %89 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip olduğunu bildirmiştir (9). Shih ve ark'ları üç boyutlu dopler ultrasonun %97 sensitivite ve %92 spesifiteye sahip olduğunu ve bu tekniğin PA tanısında tamamlayıcı bir teknik olduğunu savunmuştur (47-49). PA'lı olgularda sezaryen doğum tercih edilir. Doğum zamanlamasının elektif planlanması, olabilecek komplikasyonlara hazırlıklı olunması maternal morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir. Pelvik cerrahi alanında tecrübeli obstetrisyen, anesteziyoloji, üroloji ve kan bankasını da içeren multidisipliner ekip çalışmasını gerektirmektedir. Acil sezaryen doğum olasılığını azaltmak ve olası komplikasyonları azaltmak için gestasyonun 34 ila 35 haftasında elektif sezaryen doğum önerilmektedir. Fertilitenin korunması istenen seçili vakalarda konservatif cerrahi uygulanabilir. Bu durumda histerektomi yapılmaksızın plasentanın tamamı ile invaze olduğu miyometriyum kısmı çıkartılarak uterus korunur ve fertilizasyon devam eder (46).

Sonuç olarak PA etiolojisini, patogenezi klinik gidişi araştıran çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çok çeşitli konseptler öne sürülmüştür. Tüm bu çalışmaların ışığında PA oluşumunun multifaktöryel olduğu görülmektedir. Sezaryen doğum veya geçirilmiş cerrahi girişimler patogeneizde tetikleyici rol oynamaktadır. Uterin kesiyeye bağlı skar alanındaki desidualizasyon yetersizliği trofoblastik hücrelerde çeşitli morfolojik ve biyolojik değişikliklere neden olmaktadır. Trofoblastik hücrelerdeki bu değişimler aslında plasentanın uterin duvara tutunma çabasının sonucudur. PA'ya ait plasental yataktaki anormal desidualizasyon ve trofoblastik değişiklikler uterin skara sekonderdir. Uterus ile plasenta invaze villuslar nedeniyle birbirinden ayrılamaz ve invaze villusların çıkarımı sırasında şiddetli kanama komplikasyonu oluşabilir. Bu nedenle PA klinik yönetimi maternal mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir ve multidisipliner ekip çalışması ile tedavi edilmelidir.

**Çıkar çatışması ve finansman beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur ve finansman desteği alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Irving C, Hertig AT. A study of placenta accreta. *Surg Gynecol Obstet* 1937;64:178-200.
- Luke RK, Sharpe JW, Greene RR. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1966;95:660-8.
- Fox H. Placenta accreta: 1945-1969. *Obstet Gynecol Surv* 1972;27:475-90.
- Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta*, 6th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2012.
- Jauniaux E, Moffett A, Burton GJ. *Placental Implantation Disorders*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Mar;47(1):117-132.
- Solheim KN, Esakoff TF, Little SE, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1341-6.
- Balayla J, Bondarenko HD. Placenta accreta and the risk of adverse maternal and neonatal outcomes. *J Perinat Med* 2013;41:141-9.
- Silver BM. Abnormal placentation: placenta previa, vasa previa and placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2015;126:654-68.
- Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, Tait J, Pringle KC. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *J Clin Ultrasound*. 2008 Nov-Dec;36(9):551-9
- Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 1999 Apr;93(4):545-50.
- Bauer ST, Bonanno C. Abnormal placentation. *Semin Perinatol*. 2009 Apr;33(2):88-96.
- Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 May;192(5):1458-61.
- Hull AD, Moore TR. Multiple repeat cesareans and the threat of placenta accreta: incidence, diagnosis, management. *Clin Perinatol*. 2011 Jun;38(2):285-96.
- Fox H, Sebire N. *Pathology of the placenta*. 3th ed. Philadelphia: Saunders&Elsevier; 2007.
- Freeman RM. Placenta accreta and myotonic dystrophy. Two case reports. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Jun;98(6):594-5.
- Maouris P. Pregnancy after planned partial endometrial resection. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Feb;34(1):122-3.
- Smith RP. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG*. 2012 Jan;119(1):111-2
- Beuker JM, Erwich JJ, Khong TY. Is endomyometrial injury during termination of pregnancy or curettage following miscarriage the precursor to placenta accreta? *J Clin Pathol* 2005;58:273-5.
- Bernischke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta*. 3rd ed. New York: Springer Science & Business Media; 2013.
- Kaufmann P, Burton GJ. *Anatomy and Genesis of the placenta*. In: Knobil E, Neill JD, editors. *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
- Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980 Jan;1(1):3-19
- Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun;30(6):473-82.
- Miller WG. A clinical and pathological study of placenta accreta. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1959 Jun;66:353-64
- Khong TY, Robertson WB. Placenta accreta and placenta praevia. *Placenta* 1987;8:399-409.
- Tantbirojn P, Crum CD, Parast MM. Pathophysiology of placenta accreta: the role of deciduas and extravillous cytotrophoblast. *Placenta* 2008;29:639-45.
- Strickland S, Richards WG. Invasion of the trophoblasts. *Cell* 1992;71: 355-7.
- Wehrum MJ, Buhimschi IA, Salafia C, Thung S, Bahtiyar MO, Werner EF et al. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 May;204(5):411.e1-411.e11.
- Khong TY. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. *J Clin Pathol* 2008;61:1243-6.
- Kim KR, Jun SY, Kim JY, Ro JY. Implantation site intermediate trophoblast in placenta accretas. *Mod Pathol* 2004;17:1483-90.

30. Cohen M, Wuillemin C, Irion O, Bischof P. Role of decidua in trophoblastic invasion. *Neuroendocrinology Letters*. 2010; 31(2):193-7.
31. Stanek J, Drummond Z. Occult placenta accreta: the missing link in the diagnosis of abnormal placentation. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:266-73.
32. Hilali N, Kocarslan S, Vural M, Incebiyik A, Camuzcuoglu A, Camuzcuoglu H. Ki-67 proliferation index in patients with placenta previa percreta in the third trimester. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Feb;127(3-4):98-102.
33. Tseng JJ, Hsu SL, Wen MC, Ho ES, Chou MM. Expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 oncoprotein in trophoblast populations of placenta accrete. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Dec;191(6):2106-13.
34. Tseng JJ, Chou MM, Hsieh YT, Wen MC, Ho ES, Hsu SL. Differential expression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor and their receptors in placentae from pregnancies complicated by placenta accreta. *Placenta*. 2006 Jan;27(1):70-8.
35. Tseng JJ, Hsu SL, Ho ES, Hsieh YT, Wen MC, Chou MM. Differential expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2):564-71.
36. McCool RA, Bombard AT, Bartholomew DA, Calhoun BC. Unexplained positive/elevated maternal serum alpha-fetoprotein associated with placenta increta. A case report. *J Reprod Med*. 1992 Sep;37(9):826-8.
37. Incebiyik A, Kocarslan S, Camuzcuoglu A, Hilali NG, Incebiyik H, Camuzcuoglu H. Trophoblastic E-cadherin and TGF-beta expression in placenta percreta and normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(1):126-9.
38. Özer A, Yaylalı A, Koçarslan S. The role of osteopontin in the pathogenesis of placenta percreta. *Ginekol Pol*. 2018;89(8):437-41.
39. Knöfler M. Critical growth factors and signalling pathways controlling human trophoblast invasion. *Int J Dev Biol* 2010;54:269-80.
40. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen--a review. *Placenta*. 2000 Mar;21 Suppl A:16-24.
41. Lockwood CJ, Krikun G, Hausknecht VA, Papp C, Schatz F. Matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase inhibitor expression in endometrial stromal cells during progestin-initiated decidualization and menstruation-related progestin withdrawal. *Endocrinology*. 1998 Nov;139(11):4607-13.
42. Kocarslan S, Incebiyik A, Guldur ME, Ekinçi T, Ozardali HI. What is the role of matrix metalloproteinase-2 in placenta percreta? *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Jul;41(7):1018-22.
43. Ke Y, Lu JH, Yang BL, Guo HQ, Ma QY, Zhu H et al. Involvement of matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitors of metalloproteinase-1, 2 in occurrence of the accrete placenta. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2006 May;41(5):311-4.
44. Tseng JJ, Chou MM. Differential expression of growth-, angiogenesis- and invasion related factors in the development of placenta accreta. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006;45:100-6.
45. Earl U, Bulmer JN, Briones A. Placenta accreta: an immunohistological study of trophoblast populations. *Placenta*. 1987 May-Jun;8(3):273-82.
46. Garmi G, Goldman S, Shalev E, Salim R. The effects of decidual injury on the invasion potential of trophoblastic cells. *Obstet Gynecol*. 2011 Jan;117(1):55-9.
47. Shih JC, Palacios Jaraquemada JM, Su YN, Shyu MK, Lin CH, Lin SY et al. Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: comparison with gray-scale and color Doppler techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Feb;33(2):193-203.
48. Levine D, Hulka CA, Ludmir J, Li W, Edelman RR. Placenta accreta: evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiology*. 1997 Dec;205(3):773-6.
49. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):75-87.