

УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ
УНИВЕРЗИТЕТСКА КЛИНИКА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И
АКУШЕРСТВО



**ДЕТЕКЦИЈА НА ПЛАЦЕНТА АКРЕТА СПЕКТАР (ПАС) СО
ПОМОШ НА МАЈЧНИ ПЛАЗМАТСКИ БИОМАРКЕРИ:
ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОР ИНХИБИТОР 1, РАСТВОРЛИВ
ТИЕ 2 И ВАСКУЛАРЕН ЕНДОТЕЛИЈАЛЕН ФАКТОР НА
РАСТ РЕЦЕПТОР 2**

докторски труд

д-р Ива Малахова Ѓореска

Ментор: проф. д-р Снежана Мишевска-Перчинкова

Скопје, 2023

UNIVERSITY "SS CYRILI AND METHODIUS" – SKOPJE
MEDICAL FACULTY – SKOPJE
UNIVERSITY CLINIC FOR GYNECOLOGY AND OBSTETRICS



**DETECTION OF PLACENTA ACRETA SPECTRUM (PAS)
USING MATERNAL PLASMA BIOMARKERS: PLASMINOGEN
ACTIVATOR INHIBITOR 1, SOLUBLE TIE 2 AND VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2**

Doctorate thesis

Iva Malahova Gjoreska, MD

Mentor: Prof. Snezana Mishevskaja-Percinkova, MD, PhD

Skopje, 2023

Детекција на плацента акрета спектар (ПАС) со помош на мајчини плазматски биомаркери: Плазминоген активатор инхибитор 1, растворлив Тие 2 и васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2

Резиме: Плацента акрета спектрум (ПАС) представува абнормално адхерентна плацента за лежиштето на утерусниот сид и неможност за нејзино спонтано одлепување по породувањето на плодот или во текот на царскиот рез. Плацента превија е плацента која во третото тромесечие достигнува до внатрешното маткино устие ОУИ и притоа делумно или целосно го препокрива. Златен стандард во дијагностиката на ПАС сеуште представува ултразвукот, но постојат и одредени биомаркери кои покажуваат променети вредности во плазмата кај пациентките со дијагноза за ПАС.

Цел: Да се одреди вредноста на биомаркерите во мајчината плазма во зависност од степенот на трофобластна инвазија во утериниот сид (акрета, инкрета, перкрета) еднократно од крвта на трудниците во третото тромесечје од бременоста (28-37гн)

Материјали и методи: Во оваа проспективна, кохортна, опсервациона лонгитудинална студија беа вклучени 113 пациентки со единечна бременост, дијагноза на предходен еден или повеќе царски резови со сомнение за ПАС, со или без плацента превија, предходни интервенции на матката (миомектомии, метропластики) на возраст од 18-40 години во третото тромесечје од бременоста. Испитувана група беа пациентки, амбулантски или хоспитализирани на Клиниката за Гинекологија и акушерство на одделите за Патолошка и високоризична бременост и Перипартална интензивна нега со предходно утврдени ултразвучни знаци за ПАС. Оваа студија се изведуваше на Клиниката за Гинекологија и акушерство и Институтот за имунологија и хумана генетика – Скопје, Р. Северна Македонија во текот на две години, во периодот од 02.2021 година до 01.2023 година. При влез во студијата и потпишување на согласност за учество во истата се вршеше ултразвучен преглед и венепункција на пациентките, во две епрувети, една за

рутинска диференцијална крвна слика а другата ЕДТА епрувета 2мл крв за испитување на биомаркери (плазминоген активатор инхибитор-1, васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор-2, растворлив Тие2). Сите пациентки се следеа до датумот на нивното породување, интраоперативниот тек и исходот.

Резултати: Во истражувањето партиципираа 113 испитанички, 26 пациенки беа во групата со инвазивна плацента, 57 со неинвазивна плацента, во контролната група беа 30 пациентки со прва бременост без сомнение за ПАС и без други пропратни коморбидитети. Плоштината под ROC кривата за ПАИ 1 во одредување на ПАС имаше вредност од 0.69 (AUC=0.696, CI 95% 0.548-0.831), што укажува дека овој плазматски биомаркер има доволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акреата спектрум. Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС е 41.18 ng, со сензитивност од 61.5%, специфичност од 63.3%. Плоштината под ROC кривата за ВЕГФР 2 во одредувања на ПАС имаше вредност од 0.71 (AUC=0.71, CI 95% 0.573-0.847). Тоа ни укажува дека овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акреата спектрум. Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС е 7.26 ng, со сензитивност од 80.8%, специфичност од 60%. Плоштината под ROC кривата за рТие- 2 во одредување на ПАС имаше вредност од 0.742 (AUC=0.742, CI 95% 0.612-0.872). На овој начин укажавме дека овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акреата спектрум. Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС е вредноста на рТие-2= 6 ng, со сензитивност од 73.1%, специфичност од 63.3%. Ова е прва студија во нашата држава од ваков тип која ја истражува поврзаноста помеѓу концентрациите биомаркерите ПАИ-1, ВЕГФР-2 и рТие-2 со исходот на пациентката со ПАС. Ние добивме поврзаност на концентрацијата на овие биомаркери и исходот од бременоста.

Клучни зборови: ПАС, плацента превија, венепункција, ултра звук, биомаркери

Detection of placenta accreta spectrum (PAS) using maternal plasma bioaerkers: Plasminogen activator inhibitor 1, soluble Tie 2 and vascular endothelial growth factor receptor 2

Summary: Placenta accreta spectrum (PAS) presents an abnormally adherent placenta for the laying of the uterus wall and the inability to peel it spontaneously after the birth of the fetus or during the caesarean section. Placenta praevia is a placenta that reaches the OUI in the third trimestet of the pregnancy and partially or completely overlaps it. The gold standard in PAS diagosis still represents ultrasound, but there are also certain biomarkers that show changed plasma values in PAS diagnosed patients.

Purpose: To determine the value of biomarkers in maternal plasma depending on the degree of trophoblast invasion in the uterine wall (acerta, increta, percreta) from the blood of pregnant women in the third trimester of pregnancy (28–37gw)

Material and methods: This prospective, cohort, observational longitudinal study involved 113 patients with a single pregnancy, diagnosis of a previous one or more caesarean sections suspected of PAS, with or without placenta praevia, previous interventions of the uterus (myomectomy, metroplastics) aged 18 – 40 years in the third trimester of pregnancy. The group examined were patients, outpatient or hospitalized at the Clinic for Gynecology and Obstetrics of the Departments of Pathological and High-Risk Pregnancy and Peripartal Intensive Care with previously established ultrasound signs for PAS. This study was conducted at the Clinic of Gynecology and Obstetrics and the Institute of Immunology and Human Genetics – Skopje, R. North Macedonia over the course of two years, from 02.2021 to 01.2023. Upon entering the study and signing consent to participate in it, an ultrasound examination and venepuncture of patients was carried out, in two ephemerals, one for routine differential blood counts and the other EDTA tube 2ml blood for biomarker testing (PAI-1, VEGFR-2, sol-Tie2). All patients were followed until the date of their birth, intraoperative course and outcome.

Results: The study involved 113 subjects, with 26 patients in the group with invasive placenta, 57 with non-invasive placenta, while in the control group were 30 patients with

the first pregnancy without a doubt about PAS and without other accompanying comorbidities. The square below the ROC curve for PAI 1 in the pas determination had a value of 0.69 (AUC=0.696, CI 95% 0.548-0.831), indicating that this plasma biomarker has sufficient discriminatory ability to distinguish patients with and without PAS. The best limit value (cut off) from which the detection of PAS patients begins is 41.18 ng, with a sensitivity of 61.5%, a specificity of 63.3%. The surface below the ROC wegrfr 2 curve in a particular PASS had a value of 0.71 (AUC=0.71, CI 95% 0.573-0.847). This shows us that this plasma biomarker is a good test, with good discriminatory ability to distinguish patients with and without placenta acreage spectrum. The best limit value (cut off) from which the detection of PAS patients begins is 7.26 ng, with a sensitivity of 80.8%, a specificity of 60%. The surface below the ROC curve for sol Tie-2 in determining naPAS had a value of 0.742 (AUC=0.742, CI 95% 0.612-0.872). In this way, we pointed out that this plasma biomarker is a good test, with good discriminatory ability to distinguish patients with and without placenta acreage spectrum. The best limit value (cut off) from which the detection of PAS patients begins is the value of sol Tie-2= 6 ng, with a sensitivity of 73.1%, a specificity of 63.3%. This is the first study in our country of this type to explore the link between pai-1 biomarker concentrations, VEGFR-2 and rTie-2 to the patient's pas outcome. We received a link between the concentration of these biomarkers and the outcome of pregnancy.

Keywords: *PAS, placenta dressing, venepuncture, ultra sound, biomarkers*

Ментор:

Проф. д-р Снежана Мишевска – Перчинкова

Медицински факултет – Скопје

Универзитет „ Св. Кирил и Методиј “ во Скопје, Р. Северна Македонија

Членови на комисија:

Проф. д-р Ана Данева Маркова

Медицински факултет – Скопје

Универзитет „ Св. Кирил и Методиј “ во Скопје, Р. Северна Македонија

Проф. д-р Гордана Адамова

Медицински факултет – Скопје

Универзитет „ Св. Кирил и Методиј “ во Скопје, Р. Северна Македонија

Проф. д-р Весна Антовска

Медицински факултет – Скопје

Универзитет „ Св. Кирил и Методиј “ во Скопје, Р. Северна Македонија

Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска

Медицински факултет – Скопје

Универзитет „ Св. Кирил и Методиј “ во Скопје, Р. Северна Македонија

Би сакала да изразам голема благодарност до менторот на овој докторски труд Проф. д-р Снежана Мишевска - Перчинкова, за огромната помош и поддршка.

Сакам да изразам огромна благодарност за членовите на комисијата: мојот „ветер во грб“ , Проф. д-р Ана Данева Маркова; мојот пример, Проф. д-р Гордана Адамова; мојата најголема и брзрезервна поддршка и началник, Проф. д-р Весна Антовска; како и мојата секогаш присутна помош, Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска.

Сакам да се заблагодарам на моите прекрасни родители и мојата сестра, за постојаната поддршка во сите моите успеси во животот. Моите две сонца, Катја и Марко како и мојот сопруг Јосиф, беа мојата главна инспирација, нивната љубов и трпение беа најзаслужни за оваа докторска дисертација, која им ја посветувам токму на нив.

Ива Малахова Ѓореска

ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ

Г.Н.	гестациска недела
S.C	царски рез
Re S.C	втор царски рез
Tri S.C	трет царски рез
Quadri S.C	четврти царски рез
S.C HTA sine BSO	царски рез со тотална абдоминална хистеректомија без аднексектомија
ФИГО	интернационална федерација за гинекологија и акушерство
ЕДТА	етилен ди амид тетра ацетат антикоагулант
ЕЛИСА	енимски поврзан имуносорбентен тест
ППХ	постпартална хеморагија
ПАС	плацента акрета спектар
ПВУ	порцио вагиналис утери
ОУЕ	надворешно маткино устие
ОУИ	внатрешно маткино устие
WHO	светска здравствена организација
IUGR	интра утерин застој на плодот
SGA	мало за гестациската возраст
УЗ	ултра звук
ТАУЗ	трансабдоминален ултра звук
ТВУЗ	трансвагинален ултра звук
МРИ	магнетна резонанса
ЦТГ	Кардиотокографија
FDA	агенција за храна и лекови
ИВФ и ЕТ	ин витро фертилизација и ембрио трансфер
ПАИ-1	плазминоген активатор инхибитор 1
БЕГФР-2	васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2

рТие-2	растворлив тие 2
Hpl	хуман плацентарен лактоген
h-Hcg	Хуман хорион гонадотропен хормон
ПАПП-А	плазма протеин поврзан со бременоста
БМИ	ИТМ -индекс на телесна маса
ACOG	американски колеџ за гинекологија и акушерство
RCOG	Royal колеџ за гинекологија и акушерство
FMF	фондација за фетална медицина

СОДРЖИНА

I. ВОВЕД	14
1.1. Дефиниција на плацента, плацента акрета спектар, плацента превија.....	14
1.2. Етиологија на ПАС.....	21
1.3. Ризик фактори за ПАС.....	21
1.4. Преваленца на ПАС	22
1.5. Дијагностицирање на ПАС	23
1.5.1 Ултразвучна дијагностика на ПАС	23
1.5.2 Магнетна резонанса при дијагностицирање на ПАС.....	28
1.5.3 Биомаркери во мајчина плазма при дијагностицирање на ПАС.....	29
1.6. Менаџмент и третман на пациентките со ПАС.....	34
1.6.1 Менаџмент на ПАС ⁴⁸	34
1.6.2 Третман на пациентки со ПАС	37
II. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА	44
2.1 ПРЕДМЕТ, МОТИВ И ЦЕЛИ.....	44
2.1.1 Предмет	44
2.1.2 Мотив	44
2.2 Цели на студијата	45
2.2.1 Примарни цели на студијата	45
2.2.2 Секундарни цели на студијата	45
III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ	47
3.1 Пациенти	47
3.1.1 Инклузиони критериуми.....	47
3.1.2 Ексклузиони критериуми.....	47

3.2	Методи.....	48
3.2.1	Анамнеза и физикален преглед.....	48
3.2.2	Контрола на пациентките.....	49
3.2.3	Ултразвучни знаци за ПАС.....	51
3.3	Венепункција.....	51
3.4	Параметри за анализа.....	54
IV.	СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ.....	56
4.1	Резултати.....	57
4.2	Резултати врз основа на демографските карактеристики.....	57
4.3	Резултати врз основа на ултразвучни знаци за ПАС.....	73
4.4	Резултати врз основа на хемограм.....	74
4.5	ПАИ-1.....	85
4.6	р Тие-2.....	86
4.7	ВЕГФР-2.....	88
4.8	Корелација помеѓу биомаркерите и ППХ.....	89
4.9	Корелација со начинот на завршување на породувањето.....	91
4.10	ППХ.....	93
4.11	Начин на одлепување на плацентата.....	94
4.12	Параметри на новороденчето.....	96
4.13	Валидност на мајчините биомаркери ПАИ1, рТие2 и ВЕГФР 2 во одредување на ПАС.....	104
V.	ДИСКУСИЈА.....	108
5.1	Основни карактеристики на пациентките во испитуваната група.....	110
5.2	Ултра звучни знаци за ПАС.....	117
5.3	Хемограм кај пациентките.....	118
5.4	Биомаркери во мајчината плазма.....	121
5.4.1	ПАИ-1 (SERPINE1).....	122

5.4.2	ВЕГФР-2.....	124
5.4.3	Растворлив Тие-2.....	126
5.5	Постпартална хеморагија	128
5.6	Начин на завршување на раѓањето	129
5.7	Начин на одлепување на плацентата	130
VI.	ЗАКЛУЧОК.....	132
VII.	РЕФЕРЕНЦИ.....	138

I. ВОВЕД

Краток историјат

Плацента акрета на почетокот на 20тиот век била позната како катастрофална акушерска компликација на бременоста¹. Оттогаш, постојат значителни промени во инциденцата и исходот на бременостите поврзани со плацента акрета.

Во 1927 година, S. Foster, од Монреалската болница во Канада, за прв пат пријавил случај на плацента акрета². Пациентката имала вагинално крварење по породувањето на мртов фетус. По породување на плодот, тој не можел да ја породи плацентата, и покрај обидот за нејзино рачно отстранување под општа анестезија.

Плацента акрета е хистопатолошки термин првпат дефиниран од Irving и Hering во 1937 година, како "абнормално задржување на плацентата, целосно или делумно за утериниот ѕид каде постои и целосно или делумно отсуство на децидуа"³.

Нивниот опис бил ограничен само на абнормално задржана плацента, но не и градуирана според нејзината инвазивност.

Од страна на современите патолози понатаму била поделена на "крета" или "адхерента" каде што вилите се придржуваат површно кон миометриумот без интерпонирање на децидуата; "инкрета" каде што вилите продираат длабоко во миометриумот до серозата; и "перкрета" каде вилозното ткиво перфорира низ целиот утерин ѕид и може да ги нападне околните карлични органи³.

1.1. Дефиниција на плацента, плацента акрета спектар, плацента превија

Зборот плацента доаѓа од латинскиот збор кој означува еден вид торта, од грчки πλάκοντα/πλακοῦντα plakónta/plakoúnta, што всушност значи πλάκεις/πλακοῦς plakóeis/plakoús, "рамен, сличен на плоча"^{4,5}.

Плацентата на цицачите еволуирала пред околу 150 милиони до 200 милиони години. Протеинот синцитин, пронајден во надворешната бариера на плацентата (синцитиотропобластот) помеѓу мајката и фетусот, има одреден РНК код во својот геном кој води до хипотезата дека потекнува од антички ретровирус, всушност вирус

кој помага да се разбере еволуцијата од снесување јајца па се до раѓање на новороденче^{6,7}.

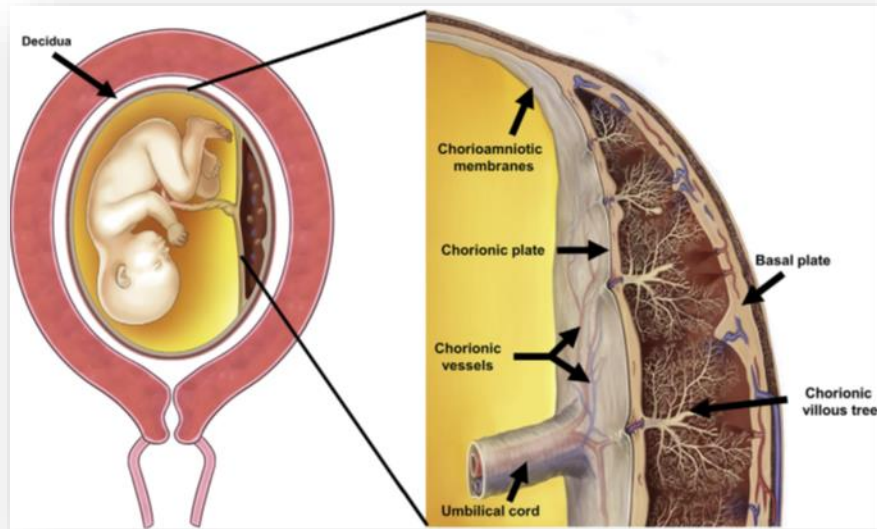
Плацентата представува орган за примарна поддршка во развојот на фетусот.

❖ Еволуција и изглед

Оплодената јајна клетка од Фалопевата туба во форма на морула стигнува во утерусната празнина и рапидно еволуира во бластоциста, и како таква се имплантира во ендометриумот (5 - 6 ден од оплодувањето). Надворешниот слој од бластоцистата, од кој подоцна се развива плацентата, се трансформира во трофобластна маса.

Од трофобластната маса доаѓа до формирање на трофобластни вили и простори, притоа започнува првиот трансфер на хранливи материи и гасови меѓу мајката и фетусот. Пред 12 г.н. протокот на плазма во инетрвилозните простори е одговорен за размена на материи и гасови. По 12 г.н. од трофобластните чепови се ослободуваат спиралните артериоли, како флакцидни и дилатитани крвни садови со низок притисок, како еден вид резервоар на кислород и хранливи материи за фетусот. Тоа е вистинската утероплацентарна циркулација⁸.

Нормална плацентата во термин (40гн) има дијаметар 15-20 мм и волумен 400-600 мл. Секоја гетсациска недела приближно плацентата расте за 1 мм во дебелина, во термин треба да е 40-45 мм. Слика 1.1



Слика 1.1. Лево прикажан утерус со фетус, плацентата и папочна врвка, десно детален опис на плацентата. (Benirschke K, et al. Infectious disease. In: Pathology of the human placenta, 6th ed. Berlin: Springer, 2012, 3314)

❖ Породување на плацентата

Протерувањето на плацентата започнува како физиолошко одвојување од ѕидот на матката и тоа веднаш по породувањето на плодот, и се означува како "трето родилно време". Плацентата обично се породува во рок од 15-30 минути од раѓањето. Трето родилно време може да се води активно, со давање на окситоцин 10IU во форма на интрамускулна инјекција, проследено со тракција на папочната врвца. Исто така и може да се води експектативно, овозможувајќи плацентата да биде исфрлена без медицинска помош. Губењето на крвта и ризикот од постпородно крварење може да се намалат кај жените кај кои се води активно трето родилно време¹⁰.

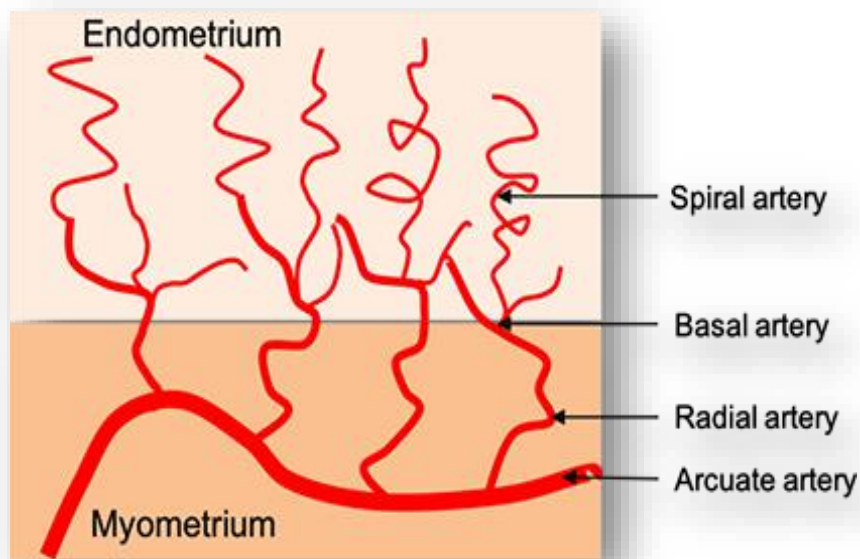
❖ Васкуларизација и циркулација на плацентата

Главната васкуларизација на утерусот е од левата и десната утерина артерија. Артериите на утерусот се делат за да ги подредат артериите кои продираат во

миометриумот. Аркуатните артерии прават анастомоза со нивните соодветни артерии од спротивната страна во средишната линија. Од нив се ослободуваат радијални артерии кои продираат во ендометриумот и на ниво на миометрално – ендометријалниот спој, секоја радијална артерија се дели на базални артерии. Тие понатаму продолжуваат како спирални артерии¹¹.

Утерината артериска циркулација претрпува големи промени во периодот на плацентацијата, па протокот на крв на крајот од бременоста е околу 600 mL/min.

Слика 1.2



Слика 1.2.(ФМФ) - Мајчино-плацентарна циркулација-

Спиралните артерии во децидуата се ремоделирани така што тие стануваат помалку конволуирани и нивниот дијаметар се зголемува. Зголемениот дијаметар и поправата патека на протокот дејствуваат така што го зголемуваат протокот на мајчина крв до плацентата. Постои релативно висок притисок бидејќи мајчината крв го исполнува интервилозниот простор низ овие спирални артерии кои буквално како да пливаат феталните вили во крв, притоа овозможувајќи размена на гасови. Кај луѓето и другите хемохориални плацентали, мајчината крв доаѓа во директен контакт со фетусниот хорион, иако не се разменува течност. Како што притисокот

се намалува помеѓу импулсите, деоксигенираната крв тече назад низ ендометријалните вени⁹.

❖ Фето-плацентарна циркулација

Деоксигенираната фетална крв поминува низ умбиликалните артерии до плацентата. На границата на папочната врвца и плацентата, умбиликалните артерии се разгрануваат радијално за да формираат хорионски артерии. Хорионските артерии, пак, се разгрануваат во котиледонски артерии. Во вилите, овие садови на крајот се разгрануваат за да формираат екстензивен артерио-капиларно-венски систем, доведувајќи ја феталната крв исклучително блиску до мајчината крв; но не се јавува мешање на феталната и мајчинската крв ("плацентарна бариера")⁸

❖ Функција

✓ размена на гасови и исхрана

Плацентата го врши трансферот на хранливи материи помеѓу мајката и фетусот. Перфузијата на интервилозните простории на плацентата со мајчина крв овозможува пренесување на хранливи материи и кислород од мајката на фетусот и пренос на отпадни производи и јаглерод диоксид назад од фетусот во мајчината крв. Трансферот на хранливи материи на фетусот може да се случи и преку активен и пасивен транспорт²⁴. Плацентарниот метаболизам на хранливи материи има клучна улога во ограничувањето на трансферот на одредени хранливи материи. Одредени состојби во бременосат, како што се оние кои вклучуваат дијабетес или обезитет на мајката, можат да го зголемат или намалат нивото на транспортерите на хранливи материи во плацентата кои потенцијално резултираат со прекумерен или ограничен раст на фетусот²⁵.

✓ секреција

Отпадните производи кои се излучуваат од фетусот како што се уреа, урична киселина и креатин се пренесуваат во мајчината крв со дифузија низ плацентата.

✓ **имунолошка функција**

Плацентата функционира како селективна бариера помеѓу клетките на мајката и фетусот, спречувајќи мајчина крв, протеини и микроби (вклучувајќи ги бактериите и повеќето вируси) да ја преминат мајчино-феталната бариера. Нарушената плацентарна функција, позната како плацентална инсуфициенција, може да биде поврзана и со пренесувањето некои заразни болести од мајката на фетусот²⁶.

✓ **ендокрина функција**

Хуман хорион гонадотропен (hCG) хормон. Тој е одговорен за запирање на процесот на менструалниот циклус со помош на жолтото тело. Жолтото тело исто така произведува прогестерон и естроген, а hCG го стимулира неговата функција.

Прогестеронот му помага на ембрионот за движење низ фалопиевите туби. Исто така влијае на фалопиевите туби и матката преку зголемувањето на нивните секрети неопходни за исхрана на плодот. Прогестеронот, како hCG, е неопходен за да се спречи спонтаниот абортус бидејќи спречува контракции на матката и е неопходен за имплантација.

Естрогенот е клучен хормон во процесот на пролиферација. Ова вклучува раст на млечните жлезди и проширување на млечните канали на градите, како и зголемен раст на матката, овозможувајќи раст на фетусот и производство на млеко. Естрогенот, исто така, е одговорен за зголеменото снабдување со крв кон крајот на бременоста преку вазодилација.

Хуман плацентарен лактоген (hPL) е хормон кој во бременоста има функција во развоотј на феталниот метаболизам, како и неговиот општ раст и развој.

Во фетусот, hPL дејствува на лактогените рецептори за модулирање на ембрионалниот развој, метаболизмот и стимулирање на производството на IGF, инсулин, сурфактант и адренотропните хормони. hPL вредностите се зголемуваат кај повеќеплодови бремености, интактна моларна бременост, дијабетес и Rh инкомпатибилитет. Неговите вредности се намалуваат кај токсемична, хориокарцином и плацентарна инсуфициенција^{27,28}.

Плацента акрета спектрум (ПАС) представува абнормално адхерентна плацента за лежиштето на утерусниот ѕид и неможност за нејзино спонтано одлепување по породувањето на плодот или во текот на царскиот рез. Плацентарните трофобластни клетки имаат инвазивни карактеристики кон ткивото, многу слично со малигните неопластични клетки. Кога трофобластните вили се протегаат во регија со слабо развиена или отсутна децидуа, се развива плацента акрета.

Типот на акрета варира во зависност од длабочината на инвазијата на трофобластните вили. Најновата општа класификација на ПАС, според експертската консензусна комисија на ФИГО (2019год)³⁴ се дели на:

- ❖ АКРЕТА- трофобластните вили пенетрираат низ целата дебелина на децидуата
- ❖ ИНКРЕТА- трофобластните вили пенетрираат и инвадираат во миометриумот но не и во серозата
- ❖ ПЕРКРЕТА- трофобластните вили пенетрираат преку миометриумот во серозата а може и во околните органи.

Плацента превија е плацента која во третото тромесечие достигнува до внатрешното маткино устие ОУИ и притоа делумно или целосно го препокрива. Одредувањето на плацентарната локација е една од првите цели на рутинскиот трансабдоминален ултразвучен (ТАУЗ) акушерски преглед (18+6 до 21+6 гн). Притоа плацентата која се развива во долниот утерин сегмент се градира според односот и/или растојание помеѓу долниот плацентален раб и внатрешното утерино устие (ОУИ) кое делумно или целосно го препокрива²⁹.

Според Американскиот институт за ултразвук во медицината, првиот степен е дефиниран како присуство на долниот раб на плацентата на ниво на долниот утерин сегмент; втор степен или маргинална праевија е дефиниран како долен раб од плацентата кој достигнува до ОУИ; трет степен или делумна праевија е кога плацентата делумно го покрива грлото на матката; и четврти степен е кога станува збор за комплетна превија, односно комплетно препокривање на ОУИ. Првиот и вториот степен уште се дефинираат и како **плацента превија минор**, додека

третиот и четвртиот степен се дефинирани како **плацента превија мајор**. Воведувањето на трансвагиналниот ултразвук во акушерството (ТВУЗ) во 1980-тите овозможило попрецизна проценка на растојанието помеѓу плаценталниот раб и ОУИ. Притоа кај секоја бременост >16гн треба да се нотира како нисковсадена плацента доколку работ на истата е на <20мм од ОУИ²⁹.

1.2. Етиологија на ПАС

Најупотребуваната хипотеза во врска со етиологијата на плацента акрета спектарот е дека дефектот на ендометријално-миометријалниот сооднос доведува до неправилен развој на нормалната децидуализација во областа на утерината фиброзна лузна, што овозможува абнормално длабоко закотвување на плацентарни вили и трофобластна инфилтрација. Неколку истражувања покажуваат дека нарушувањата во утерината шуплина предизвикуваат оштетување на ендометријално-миометријалниот сооднос, со што влијаат на развојот на фиброзното ткиво и ја зголемуваат веројатноста за плацента акрета. Сепак, ова објаснување не ја објаснува ретката појава на плацента акрета спектар кај нулипарите без претходна утерина интервенција или операција^{30,31}.

1.3. Ризик фактори за ПАС

Ризик фактори за настанување на плацента акрета спектрум (ПАС) се Табела 1.1

Табела 1.1 – Ризик фактори за ПАС

Најчести	Ретки	Многу ретки
Претходен царски рез Предходен царски рез со плацента превија <ul style="list-style-type: none"> ❖ 3% после еден ❖ 11% после два ❖ 40% после три 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Напредната мајчина возраст ❖ Висок паритет ❖ ИВФ ❖ Предходна бременост со ПАС 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Предходно оштетен ендометриум-киретажа ❖ Предходна лиза на плацента

<ul style="list-style-type: none"> ❖ 60% после четири ❖ 67% после пет царски реза 		<ul style="list-style-type: none"> ❖ Предходна миомектомија ❖ Предходна емболизација на крвни утерини садови
---	--	--

ПАС може да се појави по било која процедура или интервенција која доведува до оштетување на ендометриумот. Тука спаѓаат киретажа, киража, лиза на плацента, хистероскопска рескција на септум, миомектомија, како и емболизација на утерината артерија. Дополнителни фактори на ризик се напредната мајчина возраст, висок паритет, ИВФ, дијагнози на ПАС во претходна бременост³².

Сепак, водечки ризик фактор за ПАС е предходен еден или повеќе царски реза, особено во комбинација со плацента превија, односно кога истата го препокрива целото внатрешно цервикално устие. Покрај тоа, ризикот на ПАС се зголемува прогресивно со бројот на предходните царските резови кај пациентката. Голема америчка мултицентрична студија открива дека ризикот од ПАС кај жени со плацента превија и предходни царски резови се зголемува за 3%, 11%, 40%, 61%, и 67% за првиот, вториот, третиот, четвртиот и петтиот или повеќе царски реза соодветно³³. Главниот проблем при породување со царски рез е неоодветното заздравување на миометриумот оставајќи фиброзна лузна. Лузното ткиво е слабо васкуларизирано, помалку еластично и склоно кон руптура за време на контракциите во понатамошните бремености и ризикот се зголемува со зголемувањето на бројот на царските резови.

1.4. Преваленца на ПАС

Во последните 40 години, стапката на царски резови е зголемена на глобално ниво, и тоа од помалку од 10% на над 30%, а со тоа и за 10 пати е зголемена честотата на ПАС³⁰. Силните епидемиолошки податоци укажуваат на директна врска помеѓу распространетоста на ПАС нарушувањата и зголемување на стапката на породувања со царски рез во повеќето средно и вискоразвиени земји. На крајот од

20от век, првите студии за плацента акрета објавиле дека проценетата инциденца за нив е една на 30.000 породувања во САД³⁵. Во меѓувреме неодамнешните публикации од целиот свет известуваат за значително зголемување на распространетоста на оваа состојба, и тоа со инциденца на едно од 533 раѓања, па дури и едно на 321 раѓање во земји каде се повисоки стапките на царски рез³⁰.

1.5. Дијагностицирање на ПАС

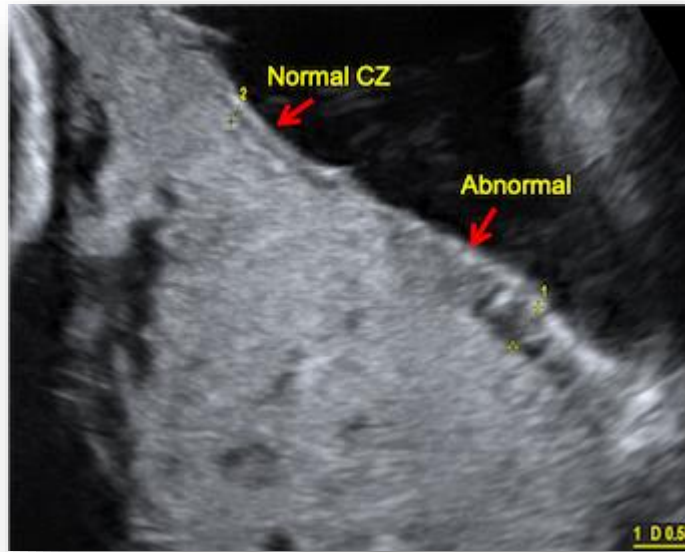
1.5.1 Ултразвучна дијагностика на ПАС

Аntenаталната дијагноза на плацента акрета спектарот е клучна во планирањето на нејзиното понатамошно менаџирање, притоа го намалува морбидитетот и смртноста на мајката. Кај жените со анамнеза за претходен царски рез и детекција на плацента превија во тековната бременост постојат неколку ултразвучни знаци кои можат да помогнат за дијагностицирање на ПАС (Табела 1.5).

Табела 1.5 – Ултра звучни и колор доплер знаци за ПАС

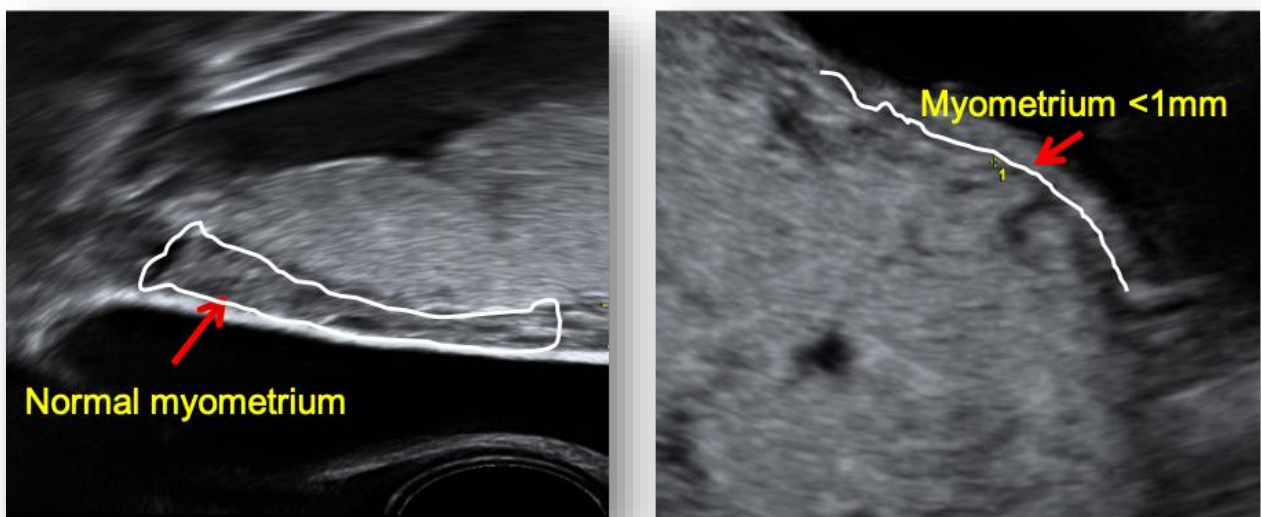
Ултра звучни знаци за ПАС	Колор доплер знаци за ПАС
Губење на чистата зона	Утеровезикална хиперваскуларност
Миометријално истенчување	Премостување на крвни садови
Плацентарна лакуна	Субплацентална хиперваскуларност
Продор во сидот на мочниот меур	
Испакнатина на плацентата	
Фокусна егзофитска маса	

Губење на чистата зона- Хипоехогената ретроплацентарна зона не е видлива. Овој знак се наоѓа во околу 70% од случаите^{14,15,16}. Слика 1.5.1



Слика 1.5.1 (ФМФ)

Миометрално истенчување - Миометриумот под имплантираната плацента е <1 mm или станува незабележлив. Овој знак се наоѓа во околу 50% од погодените случаи^{14,15,16,17}. Слика 1.5.2

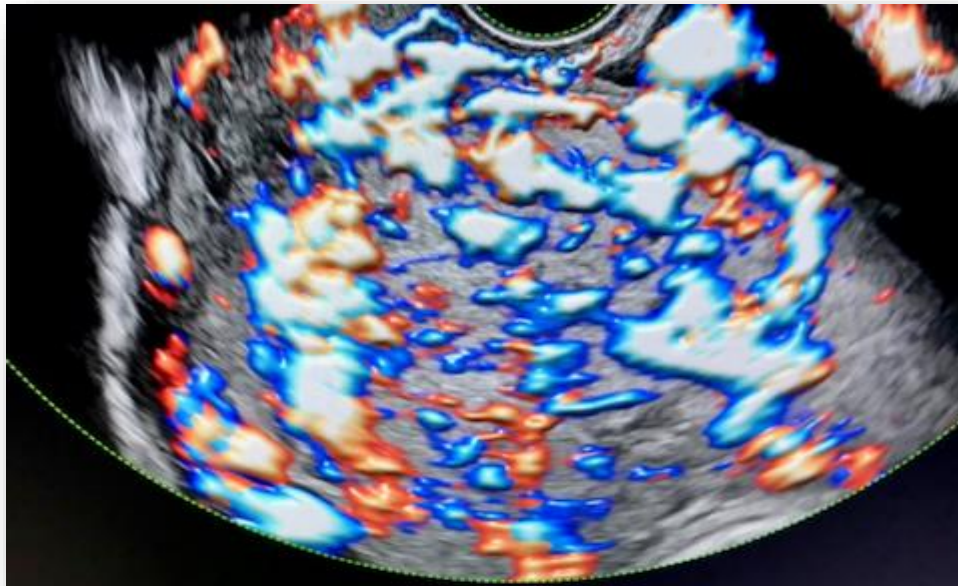


Слика 1.5.2

Овој ултразвучен дијагностички знак не е дефинитивен и има недостатоци особено во случаите кај лузна од предходен царски рез. Миометријалното истенчување поради дехисценцијата на лузни е поизразено во третото тромесечие кога долниот утерин сегмент е се повеќе истегнат. Миометриумот може да стане толку тенок што плацентата може да се види преку него при породување, односно царски рез. Овој феномен се опишува како "утерин прозорец", бидејќи претставува недостаток на миометриум наместо абнормална плацентација^{17,18}. Кај инвазивната акрета границата на плацентата и мочниот меур станува неправилна, неконтинуирана, додека кај дехисценцијата на фиброзното ткиво, границата помеѓу плацентата и мочниот меур е правилна и континуирана.

Плацентарна лакуна - Плацентарните лакуни се големи, неправилни хипоехогени интраплацентни простори кои даваат на плацентата изглед како изгризана од молци. Лакуните се најчестиот ултразвучен знак за ПАС^{14,15,16}. Лакуните содржат директна мајчина крв со висок проток од радијалната или аркуатната артерија. Врвот на систолната брзина често е >10 cm/sec. На нивната форма не влијае полниот мочниот меур или притисокот од сондата. Слика 1.5.3

Разликата помеѓу појавата на лакуни кај ПАС и плацентарните езера во нормална плацента не е секогаш јасна. Во секој случај лакуните кај ПАС се поголеми, почести и имаат турбулентен тек со висока брзина^{15,16}.



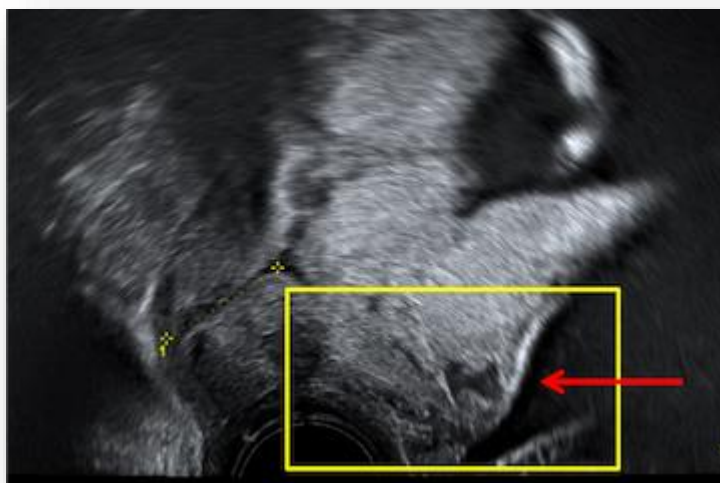
Слика 1.5.3(ФМФ)

Продор во сидот на мочниот меур - Прекилот на сидот на мочниот меур всушност представува продор на плацентата во него. Тоа се случува како резултат на масивна и неправилна васкуларизација помеѓу задниот ѕид на мочниот меур и предниот ѕид на утерусот^{14,15,16,17}. Слика 1.5.



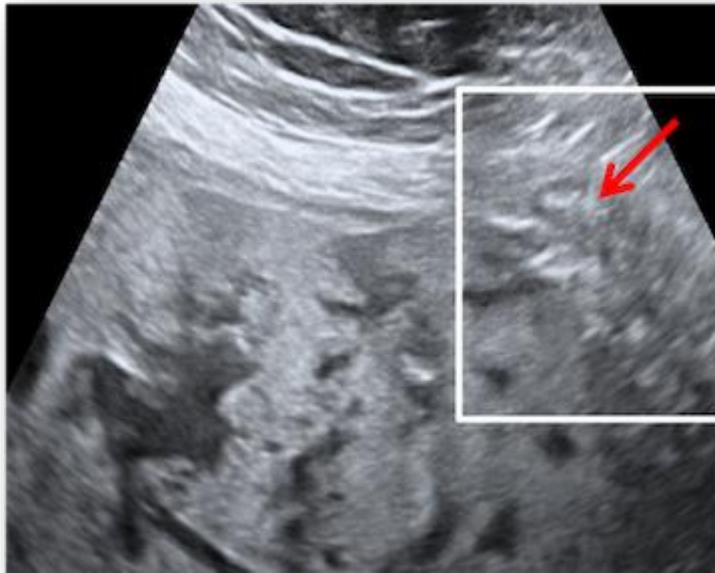
Слика 1.5.4(ФМФ)

Испакнатина на плацентата - Претставува инвазија на плацентарните вили длабоко во миометриумот што ја искривува утерусната форма. Најчесто испакнувањето е кон мочниот меур и обично се среќава кај случаи на плацента инкрета^{15,17,18}. Слика 1.5.5 (ФМФ)



Слика 1.5.5 (ФМФ)

Фокусна егзофитска маса - Представува инвазија на плацентарно ткиво ,преку миометриумот се до околните орггани. Овој ултразвучен знак се среќава во случаите на плацента перкрета^{15,16,17}. Слика 1.5.6



Слика 1.5.6 (ФМФ)

Утеровезикална хиперваскуларност и Премостување на крвни садови - Произлегуваат од прекумерната дилација на утероплацентарната циркулација која вклучува спирални, радиални и аркуатни артерии. Хиперваскуларизацијата во или под плацентарното лежиште се среќава кај околу 80% од случаите на плацента инкрета и 75% од случаите на плацента перкрета^{17,18}.

Кај жените со историја за претходен царски рез и ниско всадена плацента, или пак плацента превија во тековната бременост, ултразвучниот преглед треба да вклучува систематска потрага по различните знаци на плацента акрета. Ако некој од овие знаци е идентификуван, пациентката треба да се упати во терциерна здравствена установа за понатамошна доевалуација и менаџирање на ПАС нарушувањата^{16,17}.

1.5.2 Магнетна резонанса при дијагностицирање на ПАС

Иако ултразвукот е прв во линија за дијагностицирање на ПАС сепак и МРИ според својата специфичност и сензитивност се смета дека може да помогне при негова

правилна дијагностика. Според Интернационалното здружение за ПАС нарушувања, се смета дека МРИ во дијагностика на ПАС се употребува како втора линија³⁷. Пред се заради големите трошоци но и поради ограничената клиничка вредности во дијагностиката, објавена во неодамнешните трудови во САД. Сепак во услови на обезитет кај пациентки со висок БМИ, како и плацента која повеќе налегнува на задниот ѕид и преку ОУИ, МРИ треба да биде дијагностичка процедура од избор поради можноста да ја прикаже плацентарната инвазија во параметрите³⁶.

1.5.3 Биомаркери во мајчина плазма при дијагностицирање на ПАС

Во неколку студии се испитувани биомаркери, ангиогени, во матерналната плазма, при што е утврдено нивно сигнификантно зголемување или намалување во услови на ПАС. Во трудот на Scott A. Shainker³⁸, објавен 2020 год во Америчкиот Журнал за обстетриција и гинекологија, јасно ја докажува поврзаност на плазматски биомаркери (протеини), испитувајќи повеќе од 21 од нив. Зголемени се три биомаркери и тоа антитромбин-3, растворлив Тие-2, васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор-2, а намалена е вредноста кај плазминоген активатор инхибитор-1.

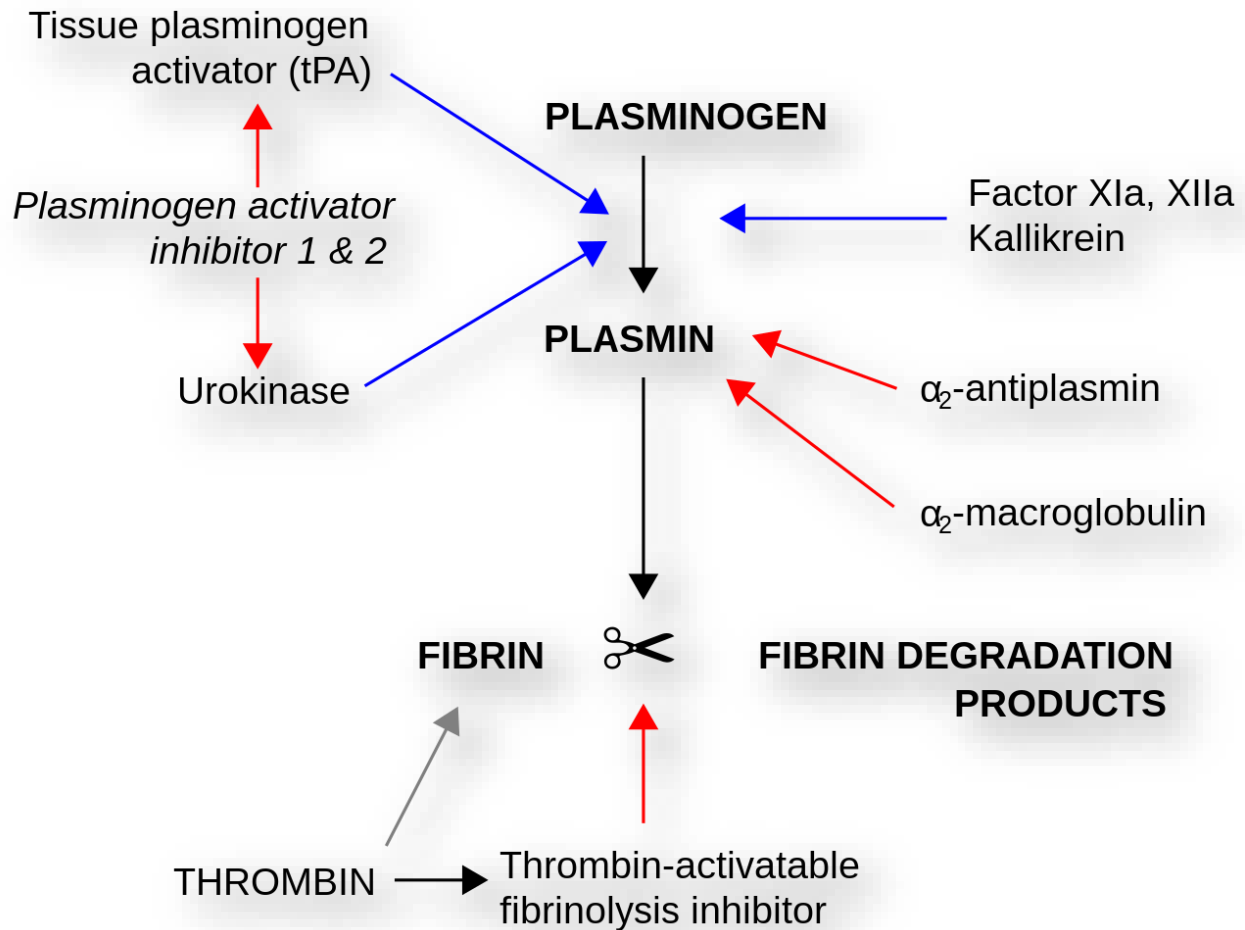
Додека пак трудот на N.Desai³⁹ објавен 2014 год. во официјалното списание *Пренатална дијагностика*, на Интернационалното здружение за пренатална дијагностика (ISPD), докажува дека уште во првиот триместар од бременоста, испитувано паралелно со тестот за анеуплоидии, вредноста на плазма протеин-а поврзан со бременоста (ПАПП-А), покажува негово сигнификантно зголемување кај пациентките со ПАС, додека пак не се покажало зголемување на сл-ХГЦ кај овие пациентки, односно вредноста била иста кај оние од контролната група.

Zhirong Guo во својот најнов ревијален труд објавен 2023 година во Кинескиот медицински журнал⁴⁰, биомаркерите пријавени во ПАС студиите ги дели во пет категории: (1) пептиди и протеини, (2) васкуларни ендотелни фактори, (3) ДНК, (4) РНК, и (5) клетки. Притоа во услови на ПАС покачени биомаркери добиле за Алфафето протеин, ПАПП-А (плазма протеин-а поврзан со бременоста), исхемија модифициран албумин (ИМА), тропонин I, мозочен натриуретичен пептид (ProBNP),

декорин, ВЕГФР-2, p-Tie2, антитромбин III (АТ III) и безклеточна фетална РНК (cffRNA) . За разлика од тоа, хуманиот хорион гонадотропен хормон (H-hCG), тумор некроза факторот поврзан со апоптоза-индуцирање на лигандус рецептор 2 (TRAIL-R2), ВЕГФР-2, плацентарен фактор на раст (PLGF), растворлива тирозин киназа слична на фмс-1 (sFlt-1) и специфична микро РНК (miRNAs) биле долурегулирани во ПАС.

Процесот на детекција на биомаркери во мачината циркулација е објективен, неинвазивен и исплатлив метод. Претходните истражувања покажале дека биомаркерите може да имаат потенцијална вредност во ПАС дијагнозата. Иако пријавените ПАС биомаркери остануваат неубедливи и не се користат во клиничка пракса сеуште, сепак значајно е да се напомене дека комбинираниот пристап во дијагностиката на ПАС ,односно поделбата на пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента е секако најдобар. Имиџинг методите и детекцијата на биомаркерите би била иднината во дијагностиката на ПАС. Особено е значајно да се напомене дека во неразвиентите земји и руралните средини каде магнетната резонанса (МРИ) и ултразвучните процедури (УЗ) би биле тешко достапни, детекцијата на биомаркерите би била таа која ќе ги упати пациентките во терциерна здравствена установа за потемелен пристап во услови на ПАС⁴⁰.

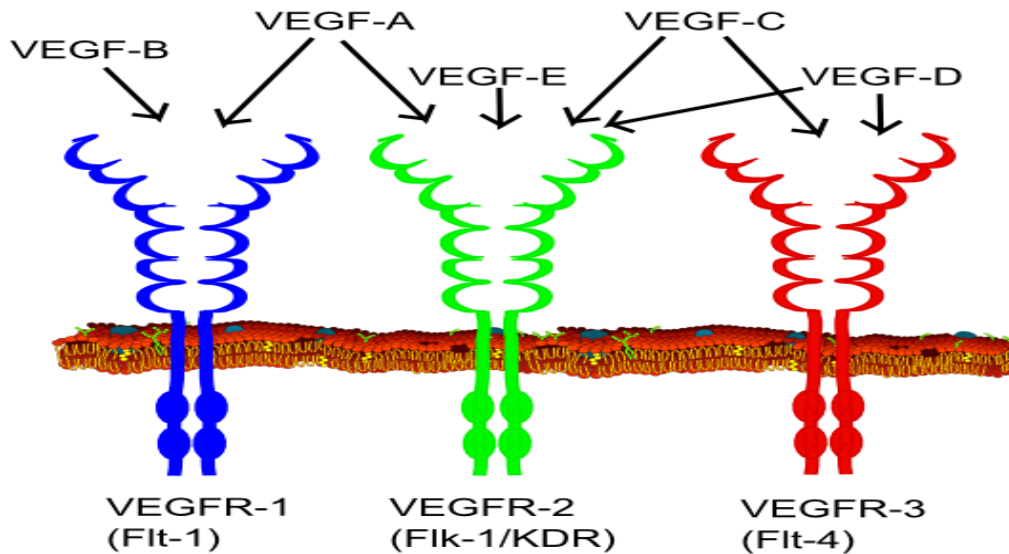
❖ **Плазминоген активатор инхибитор 1 (ПАИ) / (СЕРПИНЕ 1)** - е гликопротеин (молекуларна тежина, 47 kDa) кој се синтетизира во ендотелните клетки, хепатоцитите и адипоцитите. Исто така може да се ослободи од активирани тромбоцити. ПАИ-1 циркулира во крвта во својата активна форма (полуживот од 30 минути) и неговата латентна форма (полуживот од 2 часа). ПАИ-1 е главен регулатор на активацијата на фибринолитичкиот систем; ги инхибира плазминоген активаторите (tPA) и плазминоген активаторите од типот на урокиназа (uPA) (Слика 1.5.7 ⁴¹). ПАИ-1 Неговото мерење е индицирано за необјасниви благи до умерени задоцнети нарушувања на крварењето, обично поврзани со траума или операција. Исто така е индициран за идиопатски артериски или венски тромбоемболизам ако се исклучени други причини за тромбофилија. Се смета и дека има функција во спречување на неправилна трофобластна инвазија.



(Слика 1.5.7) Фибринолиза (упростена). Сините стрелки означуваат стимулација, црвените стрелки означуваат инхибиција⁴¹

Повторувачките мерења на нивото на ПАИ-1 или антиген или други фибринолитички маркери би можеле да бидат корисни за потврдување на постојаното абнормално ниво на ПАИ-1 како причина за крварење или тромбоза.

❖ **Васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 (ВЕГФР2)-**



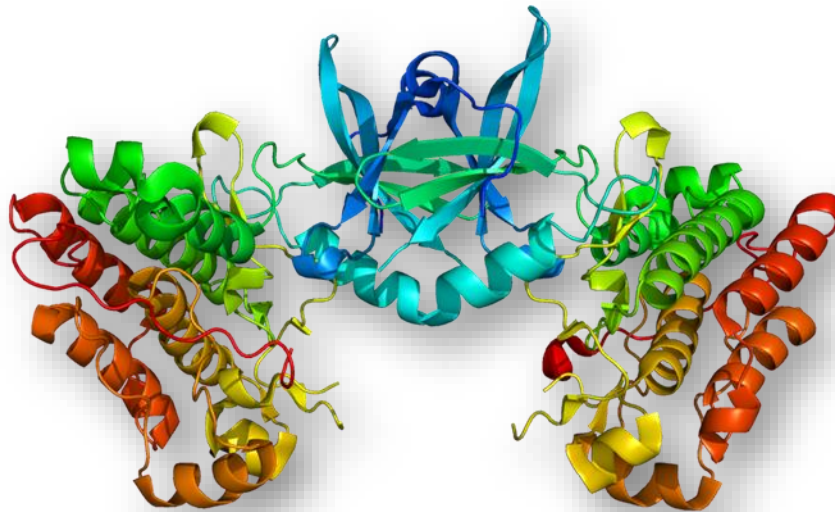
(Слика 1.5.8) Лиганди на различните ВЕГФР42

Претставува единечен протеин произведен од многу клетки кој го стимулираат создавањето на крвните садови. Сите членови на фамилијата ВЕГФР (Слика 1.5.8) ги стимулираат клеточните одговори со врзување со тирозин киназните рецептори (ВЕГФРс) на клеточната површина, предизвикувајќи ги да се димеризираат и да се активираат преку трансфосфорилација. ВЕГФР рецепторите имаат екстрацелуларен дел кој се состои од 7 имуноглобулинови домени, една трансмембранска област и интрацелуларен дел кој содржи разделен тирозинкиназа домен.

ВЕГФР-2 спаѓа во подсемејството на фактори на раст, односно растечки фактор од цистински јазли. Тие се важни единечни протеини вклучени во двете васкулогенези (де ново формирање на ембрионалниот циркулаторен систем) и ангиогенеза (раст на крвните садови од постоечката васкулатура⁴²). ВЕГФР-2 потребен е за балансирање на формирањето на нови крвни садови, одржување и ремоделирање на постоечките, за време на развојот, како и во веќе постоечките ткива⁴³. Сепак, ВЕГФР-2 е исто така изразен во трофобластниот слој во човечката плацента, претпоставува дека игра улога во трофобластната трансформација во инвазивни

интраваскуларни трофобласти. Има значајна функција во имплантацијата, формирањето на децидуа и одржувањето на бременоста³⁸.

Растворлив Tie 2 (p Tie 2) е растворлив рецепторен фрагмент од Tie2 од 75 kDa (Слика 1.5.9), ендотелен рецептор тирозин киназа. P Tie2 содржи лиганд врзувачки домен на рецепторот и може да врзува ангиопоетини, спречувајќи ја нивната интеракција со клеточниот Tie2 и со тоа да ја инхибираат ангиопоетинската акција. P Tie2 се генерира со протеолитско расцепување и ослободување на ектодоменот од рецепторот со целосна должина лоциран на клеточната површина^{46,47}. P Tie2 е зголемен кај голем број на болести. Представува специфичен рецептор на ендотелиалната тирозин киназа која се активира од ангиопоетин-1. Активирањето на растворливиот Tie 2 придонесува за нормален развој и стабилност на крвните садови. Игра улога во правилниот децидуален развој и плацентацијата^{44,45}. Растворливиот Tie 2 исто така се изразува во некои хематопоеетски матични клетки и перицити. Неговата улога во ангиогенезата на туморот сеуште не е добро позната.



(Слика 1.5.9) Растворлив Tie 2

1.6. Менаџмент и третман на пациентките со ПАС

По предходно поставената дијагноза за ПАС најголем предизвик представува правилното менаџирање и соодветниот третман на пациентката. Од значење е секако и самата тријажа која ја прават гинеколозите од примарно или секундарно ниво и ја препраќаат истата на доевалуација и третман во соодветна терциерна здравствена установа^{22,23}. Во терциерната здравствена установа освен пациентката со дијагноза за ПАС, секако соодветна неонатолошка нега би се обезбедила и за новороденчето кое некогаш зависно од условите би имало потреба од неонатална интензивна нега и терапија.

Длабочината на плацентарната инвазија е еден од главните фактори кои влијаат врз исходот на мајката. Затоа, за да се идентификуваат најдобрите стратегии за третман на пациентките со ПАС, потребна е точната проценка на степенот на инвазија и времето на породување²³. Со оваа стратегија како и со прецизна корелација помеѓу пренаталната слика, интраоперативните и патолошките аспекти се од исклучителна важност кога се споредуваат податоците од различни студии⁴⁹.

1.6.1 Менаџмент на ПАС⁴⁸

❖ Предоперативно

- ✓ максимално зголемување на вредностите на мајчиниот хемоглобин
- ✓ планирање на времето за завршување на бременоста
- ✓ планирање на салата и хируршкиот тим за завршување на бременоста
- ✓ преглед на целокупните предоперативни инвестирации на пациентката
- ✓ информирана согласност за оперативниот зафат на пациентката и нејзиното семејство

❖ Интраоперативно

- ✓ потврда за обезбедениот искусен хируршки тим (искусен акушер, искусен пелвичен хирург, искусен анестезиолог)
- ✓ потврда за сите достапни ресурси потребни за овој оперативен зафат
- ✓ потврда за достапност на специјалисти/субспецијалисти од друга област (уролог, дигестивен хирург, васкуларен хирург, интервентен радиолог)

- ✓ координација со Трансфузиона медицина за евентуална потреба од дополнителна супституција на крв или крвни деривати

❖ **Фетална ултрасонографија**

- ✓ стандарден акушерски абдоминален ултразвучен преглед кој вклучува, одредување на фетална биометрија, точно одредување на гестациската возраст, поставеност и изглед на постелка, количина на околуплодова вода. Прегледот се изведуваше при влез на трудниците во студијата со абдоминална конвексна 3,5 MHz сонда и вагинална 6,5 MHz сонда на апарат GE -Voluson 730 pro (Слика 4.1) на Клиниката за Гинекологија и акушерство од страна на докторандот во амбулантата за трудници или на одделите каде таа беше хоспитализирана .

❖ **При влез во студија (прва контрола) утврдување на:**

- ✓ презентација на плод;
- ✓ основна фетална биометрија;
- ✓ позиција и структура на постелка,
- ✓ количество на околуплодова вода;
- ✓ точно одредување на гестациска недела



Слика 4.1. Ултразвучен апарат Voluson 730 pro

❖ **Постоперативно**

- ✓ Постојан мониторинг и постоперативна интензивна нега на пациентката во раниот пуерпериум

Поголемиот дел од информациите кои служат како водич за менаџмент и третман се оревземени од ретроспективни кохортни студии, случаи итн. Притоа се опишани разни стратегии за третман на пациентките со ПАС, па некои клинички се одлучуваат за традиционален радикален пристап а други пак предлагаат конзервативни техники^{50,57,58}.

Планирање на породување кај пациентки со дијагноза за ПАС

Во отсуство на останати ризик фактори за предвремено породување кај жени со ПАС, планираното породување помеѓу 35+0 и 36+6 гестациска недела се смета дека

обезбедува најдобра рамнотежа помеѓу феталната зрелост и безбедното термимирање на бременоста^{51,52}. (RCOG, 2018г). Доколку пак дојде до потреба од термимирање на бременоста пред 34+0 гн тогаш во прилог оди терапија за матурација на феталното белодрбје од кортикостероиди и тоа Флостерон 14мг ординирана во две дози на растојаие од 24ч⁵¹.

Планирање на породување кај пациентки суспектни за ПАС

Планот за породување на пациентки во вакви вонредни ситуации треба да биде секогаш во разговор со пациентката и нејзиното семејство. Притоа секако треба да биде искористен институционалниот протокол за пост партална хеморагија (ППХ). Кај секоја пациентка треба да подтои информирана согласност за царскиот рез и треба да ги разбере ризиците поврзани со царски рез воопшто, како и специфичните ризици од плацента акрета спектар во однос на масивна акушерска хеморагија, зголемен ризик од оштетување на долниот уринарниот тракт, потреба за трансфузија на крв и ризик од хистеректомија^{53,54}. (RCOG,2018г)

Изборот на анестезија за царскиот рез кај пациентки со ПАС треба да го направи анестезиологот кој ја спроведува процедурата во консултација со пациентката предоперативно. Пациентката треба да биде информирана дека хируршката процедура може да се изврши безбедно со регионалната анестезија, но треба да се нагласи дека може да биде неопходно истата да се претвори во општа анестезија ако има потреба за тоа. Притоа и за видот на анестезијата треба да се добие информирана согласност од пациентката^{55,56}. (RCOG, 2018г)

1.6.2 Третман на пациентки со ПАС

Традиционален хируршки третман

Царски рез со хистеректомија без аднексектомија (SC HTA sine BSO) се смета за златен стандард при третман на инвазивна плацентација^{59,60}. Сепак, исто така, овој радикален пристап е поврзан со висока стапка (40-50%) на мајчин морбидитет, пред се поврзана со обилно крварење и можност за повреда на околните органи во тек на операцијата, но и стапка на смртност дури до 7% поради масивни ППХ^{59,61}.

Во поновите систематски прегледи и мета-анализи, речиси 90% од пренатално суспектните случаи на ПАС биле подложени на SC HTA sine BSO. Не постојат силни докази кои би препорачале еден единствен начин на трансферзална или медијална инцизија на кожата. Одлуката треба да се направи во согласност со оперативен тим земајќи ја предвид локацијата на плацентата, можниот степенот на инвазија, веројатноста за интраоперативни компликации, мајчиното тело, БМИ и гестациската старост^{61,62,63,64}.

Утерината инцизија треба да се направи така што би се избегнало плацентарно закекување, а со тоа би се избегнала хеморагија на самиот почеток на оперативниот зафат. Некогаш во предвид доаѓа и ултразвук на отворен утерус, изведен на стерилен начин, кој ќе го идентификува горниот плацентален раб и ќе му помогне на операторот да ја донесе одлуката за местото на хистеротомијата. По породувањето на новороденчето, утерусниот сид мора брзо да биде затворен и да се продолжи со хистеректомија^{61,62,64}. Видот на извршената хистеректомија треба да се индивидуализира за секој случај. Најчесто кај поголемиот дел од случаите, тоталната хистеректомија е потребна поради инвазијата во цервиксот особено кој тоталната плацента превија. Процедурата со Тројно - П (периоперативна плацентарна локализација, пелвична деваскуларизација и плацента in situ), со предходна екстракција на плодот со медијален (корпорален) рез на матката, и тоа над горнта граница на плацентата, понатаму миометријална ексцизија и реконструкција на маткиниот сид ја намалува стапката на хистеректомија, ППХ и времетраењето на хоспитализација кај пациентките со ПАС^{65,66}.

Царски рез со хистеректомија без аднексектомија кај пациентките со ПАС е хируршки но и технички предизвик, а пријавениот ризик од повреда на соседни органи е релевантна (прилагодена OR=8,2; 95% CI=5,2–13,1)⁶³. Повредите на уринарниот тракт се опишани во 29% од процедурите кои се изведуваат кај пациентките со ПАС, 76% за повреда на мочниот меур, 17% за уретерални повреди, и 5% за генитоуринарните фистули. Главните фактори на ризик за повреда на уринарниот тракт се поради длабочината на плацентарната инвазија, интраоперативната крвозагуба, и бројот на претходните царски резови^{67,68,69,70}.

Појавата на повреда на други абдоминални органи, таква, како и крвни садови и нерви, исто така, има може да се појават како компликации но истите се далеку поретки^{68,70}.

Одложената хистеректомија е алтернативна радикална хируршка стратегија за ПАС. Во ваков случај по екстракцијата на плодот, веднаш следи сатура на утерус со плацента ин ситу, потоа ретроградно затварање на сите слоеви од предниот абдоминален ѕид^{72,73}. Идејата на оваа одложена хистеректомија е дека по породување на плодот се намалува перфузијата на самиот утерус, дури и со плацентата in situ. Со инволуцијата на утерус и намалувањето на васкуларноста ќе ја направи подоцнежната операција помалку ризична за пациентката, неколку недели по царскиот рез⁷⁴.

Конзервативен третман

Под конзервативен третман на ПАС се подразбира секој оној пристап со кој се избегнува хистеректомија после царскиот рез^{75,76}.

Конзервативниот пристап најчесто се применува во два случаи:

- 1) кога интраоперативните наоди покажуваат дека хистеректомијата најверојатно ќе биде комплицирана и поврзана со висок ризик на масивна ППХ или повреда на соседното ткиво кое може да се намали со оставање на плацентата in situ;
- 2) кај пациентки кои сакаат презервација на утерус поради желба за идни бремености, или чија плодност е поврзана со социјалниот статус, религијата како и самодовербата.

Во конзервативниот пристап, папочната врвка се клемува блиску до неговиот припој на плацентата, веднаш по породувањето, без никаков обид за отстранување, плацентата се остава in-situ^{75,77,78}. Таа се придржува на миометриумот. Притоа може да се употребат додатни мерки за намалување на губењето на крвта: метотрексат, компресивни конци (Б - линч шавови), балон тампонада (Бакри балон), емболизација на утерината артеријата и/или лигација на истата, како и евентуална употреба на транексемична киселина или пак Novo seven.

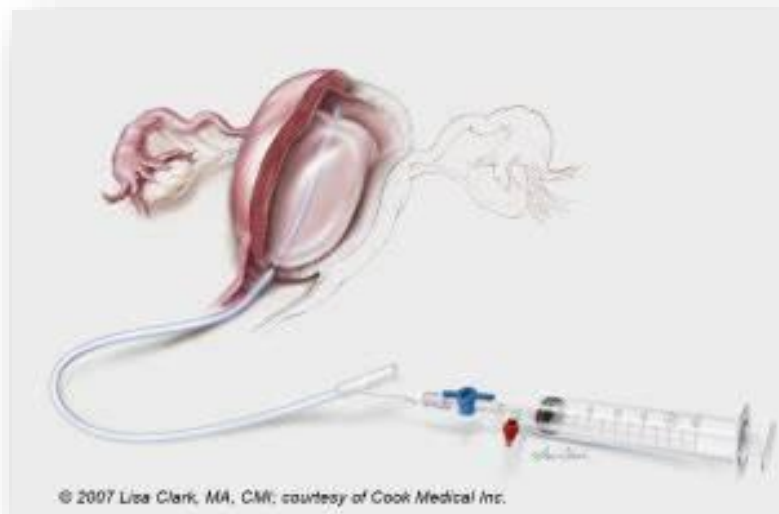
Локална хируршка ресекција на миометриумот каде има фокуси на абнормално инвазивна плацента, може да бидат третирани конзервативно^{79,80}.

Сепак, во соодветно избрани случаи без плацентарна инвазија во цервиксот на утерусот или параметрата, локалната ресекција е таа која може да го намали губењето на крвта и подобрувањето на морбидитетот на мајката во споредба доколу истата е третирана со хистеректомија⁸¹.

Бакри Балонот е медицинска алатка измислена и дизајнирана од францускиот доктор Younes Bakri во 1999 година.

Акушерскиот Бакри балон (Слика 1.6.1) представува силиконски катетер со должина 54 см и со капацитет за полнење од 500 mL. Уредот се користи за привремена контрола и намалување на постпарталната хеморагија (ППХ)^{85,86}, како и во случаи каде се преферира конзервативен третман на ППХ⁸². Меѓународната федерација за гинекологија и акушерија (ФИГО) и Меѓународната конфедерација на акушерките (ICM) го одобрија балонот како еден од основните алатки за поддршка во лекувањето на ППХ⁸³.

Во 2021 година, Светската здравствена организација го препорача балонот Бакри како дел од нејзините насоки за да помогне во намалувањето на соодносот на мајчината смртност на помалку од 70 на 100 000 живородени деца до 2030 година⁸⁴.

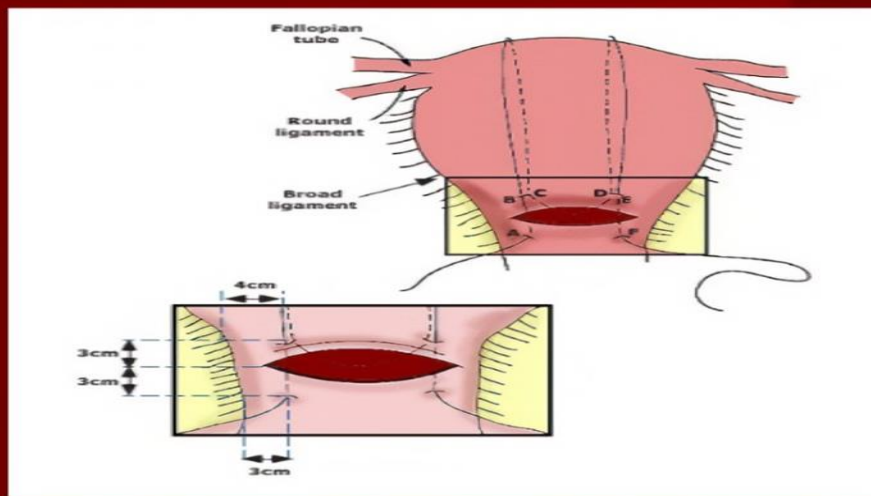


Слика 1.6.1 –Бакри балон

Б-Линч шиењето или Б- Линч постапката (слика 1.6.2.) е компресивен шав кој се користи во акушерството за да направи механички компресија на атоничната матка во слушај на тешка ППХ^{90,91}. За прв пат бил применет во 1997 година од Christopher В-Lynch, гинеколог- акушер од Општа болница Милтон Кејнс, Англија⁸⁶. Посебната предност на оваа иновативна техника е тоа дека представува алтернативна, конзервативна метода која има за цел да постигне контрола на пелвичниот артериски притисок. Оваа техника успешно се применува и ретко предизвикува компликации⁸⁹. Се смета за најдобра форма на хируршки пристап за контролирање на атоничната ППХ, бидејќи помага во зачувувањето на анатомскиот интегритет на матката^{87,88,92}.

Апсорбирачкиот шав може да се остави *in situ*, и ретко предизвикува проблеми во наредната бременост⁹⁰.

B-Lynch suture



Слика 1.6.2. (Б Линч сатура)

Метотрексат -МТХ е антимеритолит кој влијае на делбата на клетките со прекинување на синтезата на пурин нуклеотид тимидилат, како и аминокиселините серин и метјонин. Неговата примена одобено е значајна при плацентарна инвазија во мочниот меур која секогаш е пратена со интензивна васкуларизација. Примената на МТХ во конзервативниот третман на ПАС има потреба од понатамошна анализа и процена⁷⁹.

ПАС претставува дијагноза која е потенцијално животозагрозувачка. Со оглед на зголемувањето на стапката на царскиот рез во светски рамки, инциденцата за ПАС, најверојатно, во иднина ќе се зголеми уште многу повеќе. Затоа, клиничарите треба да бидат свесни за сите потешкотии поврзани со дијагностиката и предизвиците поврзани со менаџментот на оваа состојба^{94,95}. Собирање на податоци за перспективни студии за дијагнозата и менаџмент на ПАС, обезбедување на корелација помеѓу пренатална ултразвучна детекција, клиничкиот степен на ПАС во

моментот на породувањето како и хистопатологијата, е од особена важност за да се обезбедат најдобрите опции за скрининг, дијагноза и менаџмент на пациентките со ПАС⁹³.

II. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА

П

О

С

В

О

Ј

Бите пациентки дадоа писмена согласност за учество во студијата, која претходно беше одобрена од бордот на етичката комисија, при Медицинскиот факултет во Скопје.

На трудниците им беше објаснета целта на оваа студија, за можната корист која би произлегла од неа, како и можноста во секој момент да се повлечат од истражувањето.

а 2.1 ПРЕДМЕТ, МОТИВ И ЦЕЛИ

ј

н

2.1.1 Предмет

Предмет на ова истражување е предвидување на плацента акрета спектар, кај пациентки од ризичната група со помош на дополнителна метода - биомаркери од мајчината плазма.

д

и

ј 2.1.2 Мотив

Зголемениот број на царски резови на глобално ниво, како и ризиците за нивно последователно повторување се главната причина за зголемување на бројот на пациентки со ПАС. Неправилно вгнездената постелка или акрета спектрумот се водечка причина за матерналниот морталитет поради голема крвозагуба во текот на породувањето, односно царскиот рез.

п

р

о

с

п

Хистеректомијата како мерка за превенција од масовна хеморагија кај пациентките со ПАС во репродуктивниот период делува неповолно врз понатамошниот квалитет на живот на жената како и неможност за понатамошна репродукција.

Исто така мотив за изработка на оваа студија се и недоволната специфичност и сензитивност на ултразвукот, како и малата клиничка важност на Магнетаната резонанса при дијагностицирањето на ПАС. Огромни се трошоците за реализирање на овие радиолошки техники како и временското ограничување за периодот на дијагностика.

Особено е значајно да се напомене дека во неразвиентите земји и руралните средини каде МРИ и УЗ процедурите би биле тешко достапни, детекцијата на биомаркерите би била таа која ќе ги упати пациентките во терциерна здравствена установа за потемелен пристап во услови на ПАС.

2.2 Цели на студијата

2.2.1 Примарни цели на студијата

Да се одреди вредноста на биомаркерите во мајчината плазма во зависност од степенот на трофобластна инвазија во утериниот сид (акерта, инкрета, перкрета) еднократно од крвта на трудниците во третото тромесечје од бременоста (28-37гн).

2.2.2 Секундарни цели на студијата

Обезбедување на адекватен скрининг на овие пациентки и соодветно тријажирање на истите во соодветен центар.

Обезбедување на хоспитализација, соодветна предоперативна подготовка и третман на пациентките со ПАС во терциерна здравствена установа.

Намалување на стапката на морталитетот и интраоперативната хеморагија кај пациентките со ПАС.

Намалување на бројот на хистеректомии кај пациентките со ПАС поради навремена предоперативна подготовка и употреба на сите протоколи и превентивни мерки за интраоперативна хеморагија (утеротоници, В-Lynch шавови, Вагi - балони, тампонада, метотрексат итн).

III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

3.1 Пациенти

Во студијата беа вклучени 113 пациентки со единечна бременост, дијагноза на предходен еден или повеќе царски резови со сомнение за ПАС, со или без плацента превија, предходни интервенции на матката (миомектомии, метропластики). Возраста на пациентките се движеше од 18-40 години, и сите беа во третото тромесечје од бременоста. Испитувана група беа пациентки, амбулантски или хоспитализирани на Клиниката за Гинекологија и акушерство на одделите за Патолошка и високоризична бременост и Перипартална интензивна нега со предходно утврдени ултразвучни знаци за ПАС. Потоа истите беа поделени според ултрасонографските критериуми за ПАС на две подгрупи: пациентки со инвазивна плацента (26) и пациентки со неинвазивна плацента (57). Контролна група беа 30 пациентки со прва единечна бременост без коморбидитети. Оваа студија се изведуваше на Клиниката за Гинекологија и Акушерство во Скопје. Сите пациентки потпишаа информативна согласност за учество во студијата, на кои претходно детално им се објасни значењето на учество во истата.

3.1.1 *Инклузиони критериуми*

- ✓ Единечна бременост,
- ✓ Минимум еден предходен царски рез со или без плацента превија или само плацента превија,
- ✓ Интервенција на утерусот (ресекција на септу или миомектомија),
- ✓ Уз и/или МРИ знаци за ПАС,
- ✓ Трето тромесечје од бременост 28-37гн,
- ✓ Возраст 18-40 години.

3.1.2 *Ексклузиони критериуми*

- ✓ Повеќеплодова бременост,
- ✓ Хипертензија,

- ✓ Прееклампсија,
- ✓ Дијабетес.
- ✓ Нејасна гестациска возраст,
- ✓ Пациентки со кои понатаму нема да може да се стапи во контакт и кај кои нема да има информација за исходот на бременоста.
- ✓ Пациентки кај кои бременоста е предвремено завршена поради индукција од други причини.

3.2 Методи

По потпишување на информираната согласност, трудниците беа комплетно евалуирани по планот на студијата во рамки на стандардните испитувања во бременоста.

3.2.1 Анамнеза и физикален преглед

Кај сите пациентки беше земена детална анамнеза за нивната здравствена состојба и постоење на пропратни состојби и заболувања кои би имале влијание на исходот во бременоста, како што се бременост настаната со ИВФ и ЕТ, пушење, преегзистенцијална артериска хипертензија, дијабетес мелитус, астма и др. Исто така се земаа податоци и за претходните бремености кои ни имаат значење за исходот на оваа бременост како што се: предходни породувања со царски рез, предходни спонтани породувања кај кои мануелно или инструментално била одстранета плацентата, предходни бремености со ПАС или плацента превија, број на претходни абортуси, предходни интервенции на матката: миомектомии, предходни хистероскопски ресекции на септум на утерусот или полипектомии итн. Од исклучителна важност беше добивање на нивниот контакт телефон, адреса на живеење и матичен гинеколог при што би се следел текот на бременоста како и потребата од навремена хоспитализација и планирање на породувањето.

Кај сите пациентки беше направен и детален физикален преглед со мерење, телесна тежина и висина. Мерење телесна тежина (кг) и висина (см) се направи кај

пациентките со цел одредување на индексот на телесна маса (body mass index, БМИ, kg/m^2). Индексот на телесна маса се одредуваше по следата формула: $\text{ИТМ} = \text{тежина (кг)} / \text{висина}^2 (\text{m}^2)$. Прекумерна тежина е ако $\text{ИТМ} > 25 \text{ kg/m}^2$, а обезност е дефинирана како $\text{ИТМ} > 30 \text{ kg/m}^2$

3.2.2 Контрола на пациентките

Прва контрола

- ✓ Прва контрола при влез во студијата помеѓу 28-37 г.н.
- ✓ Примарна обработка на трудниците кои беа детално запознаени со целта на студијата и доброволно потпишаа согласност за учество,
- ✓ Фетален ултразвук,
- ✓ Трансвагинален ултразвук за нотирање на знаците за ПАС и/или плацента превија,
- ✓ Венепункција на 2мл крв за диференцијална крвна слика,
- ✓ Венепункција на 2мл крв во КЗ ЕДТА епрувета за изработка на биомаркери од мајчината плазма.

Втора контрола во тек на породувањето (Царски рез)

- ✓ Интраоперативни знаци за ПАС според Интернационалната Федерација за Гинекологија и акушерство ФИГО¹⁹, неправилната плацентарна инвазија или ПАС е поделена во клинички и хистолошки критериуми на три степени.

❖ **1 степен Адхерентна плацента (акрета)**

**клинички критериуми - по вагинално породување, плацентата не се одвојува по ординирање на синтетски окситоцин и незна тракција на папочната врвца. По мануелна ревизија на кавумот на утерусот настапува оболна хеморагија и мора механички или хируршки да се интервенира*

- ✓ *во тек на царски рез, нема видливи промени на површината, само фокални жаришта на крварење*

**хистолошки критериуми - отсутна децидуа во одредени области, односно плацентарните вили допираат до миометриумот.*

❖ 2 степен Абнормално инвазивна плацента (инкрета)

**клинички критериуми- во тек на царски рез се прати синкасто плацентарно избочување на утерусот; хиперваскуларизација со извијугани крвни садови на површината; при нежна тракција за папочната врвца доаѓа до вглабнување на тој дел од самиот утерусен ѕид.*

**хистолошки критериуми -плацентарни ресички на ниво на мускулните влакна, некогаш и пробив до радијалните и аркуатните крвни садови на миометриумот.*

❖ 3 степен Абнормално инвазивна плацента (перкрета)

За-пробив на серозта

**клинички критериуми - пробив на плацентарното ткиво на серозта, но не на околни органи*

**хистолошки критериуми - појава на вилозно ткиво преку серозта или буквално 'пресекување' на утерусниот ѕид*

Зб-пробив на мочен меур

**клинички критериуми - пробив на плацентарното ткиво кон мочниот меур без јасна граница помеѓу него и утерусот*

**хистолошки критериуми - вилозното ткиво прави 'пресекување' на утерусниот ѕид и пенетрира до уротелот*

Зв-пробив на околни органи со или без мочен меур

**клинички критериуми - пробив на плацентарното ткиво кон широкиот лигамент, вагиналните форникси и било кој друг карличен орган*

**хистолошки критериуми - појава на вилозно ткиво во околни органи.*

- ✓ Крвозагуба во тек на операција
- ✓ Перинатален исход на мајката (хистеректомија, компресивни конци, тампонада, оставен дел од плацента)
- ✓ Гестациска недела

- ✓ РТМ;
- ✓ Присуство или отсуство на коморбидитети

3.2.3 Ултразвучни знаци за ПАС

Стандарден трансвагинален ултрасонографски преглед за дефинирање на постоење на плацента превија, во однос на нејзиниот сооднос со внатрешното маткино устие (ОИУ) , детектирање на знаци за ПАС кај пациентки со предходно едно или повеќе породувања со царски рез. Самата метода е изведена во амбулантата за трудници но и на одделите каде веќе беа хоспитализирани пациентките, со трансвагинална сонда 6,5 MHz на апарат GE -Voluson 730 pro (Слика 4.1) на Клиниката за гинекологија и акушерство .

- ✓ Губење на чистата зона
- ✓ Миометријално истенчување
- ✓ Плацентарна лакуна
- ✓ Продор во сидот на мочниот меур
- ✓ Испакнатина на плацентата
- ✓ Фокусна егзофитска маса

3.3 Венепункција

Венепункцијата (Слика 4.2) е изведена од страна на лаборант или медицинска сестра и тоа две епрувети, по 2 мл крв од мајката , едната за диференцијална крвна слика а другата, епрувета со антикоагуланс КЗЕДТА, за одредување на биомаркери од мајчината плазма. Диференцијалната крвна слика се изработи во биохемиската лабораторија на Клиниката за гинекологија и акушерство – Скопје. Другата ЕДТА епрувета (Слика 4.3) се транспортира во лабораторијата на Институтот за имунобиологија и хумана генетика – Скопје за понатамошна обработка .



Слика 4.2 Венепункција



Слика 4.3 – ЕДТА епрувета

Епруветката со антикоагуланс К3 ЕТДА , со 2 мл крв се транспортира (во рок од 2 ч), во лабораторијата на Институтот за Имунологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје каде што по прием се центрифугираа со вртежи од 1500 g во рок од 10 мин, се одвојува плазмата од полната крв, а потоа се замрзнува на температура од -20°C се до нивна обработка односно до собирање на сите потребни примероци за изведба на целата студија. Вредностите на биомаркерите ПАИ1, рТие 2 и ВЕГФР2 беа измерени со користење на комерцијални ЕЛИСА китови (R&D системи, Минеаполис, МН). Ензимски поврзаните имуносорбентни асистенции (EISAs) беа извршени според протоколите на производителот.

Концентрациите на биомаркрите се пресметуваа по комбинирано читање со двоен ласерски систем Luminex 200™, при што еден ласер го детектира испитуваниот биомаркер, а другиот ја одредува големината на сигналот кој е директно пропорционален на количината на врзани биомаркери. Сите стандарди и препораки беа запазени согласно со инструкциите дадени од производителот Immuno-Biological Laboratories (IBL) Hamburg, Germany. Слика 4.4.



Слика 4.4 Luminex 200

3.4 Параметри за анализа

1. Демографски податоци:

- ✓ Возраст
- ✓ ИТМ
- ✓ Претходни бремености
- ✓ Претходни предвремени породувања
- ✓ Коморбидитети
- ✓ Начин на завршување на претходните бремености
- ✓ Гестациска недела при влез во студијата
- ✓ Појава на болести во текот на бременоста
- ✓ Примање на терапија

2. УЗ евалуација на фетус

- ✓ Презентација
- ✓ Срцева акција
- ✓ Околуплодова вода
- ✓ Основни мерки (BPD, HC, AC, FL)
- ✓ Процена на гестациска возраст

3. Плацента

- ✓ Локализација
- ✓ Зрелост
- ✓ Присуство на ПАС знаци

4. Начин на завршување на бременоста

- ✓ ПМС во термин
- ✓ ПМС предтермин
- ✓ S.C. во термин
- ✓ Re S.C во термин
- ✓ Tri S.C во термин
- ✓ Quadri S.C во термин
- ✓ S.C. пред термин

- ✓ Re S.C пред термин
 - ✓ Tri S.C пред термин
 - ✓ Quadri S.C пред термин
5. Перипартална крвозагуба
- ✓ <500ml крв
 - ✓ 500-1000ml крв
 - ✓ >1500ml крв
6. Родилни телесни мерки и APGAR скор
7. Исход на мајката

IV. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето е направена во статистичкиот програм SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's тест се користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Добиените податоци се прикажани табеларно и графички.

Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк.

За компарирање на групите со инвазивна плацент, неинвазивна плацента и контролната група во однос на категоријските варијабли се користени непараметарски тестови за независни примероци (Chi-square test, Fisher exact test), а за компарирање во однос на квантитативните варијабли беа користени параметарски и непараметарски тестови за независни примероци, во зависност од симетричноста на податоците (Analysis of Variance, Kruskal-Wallis test, Student t-test, Mann-Whitney test).

За испитување на корелацијата меѓу количината на интрапартална хеморагија и мајчините плазматски биомаркери е користен Spearman-ов коефициент на ранк корелација.

Биваријантна логистичка регресиона анализа е користена за да се одреди дали возраста и анализираните биомаркери сигнификантно асоцираат со појавата на плацента акрета спектрум.

ROC анализата со одредување на AUC (плоштината под ROC кривата), сензитивноста, специфичноста и cut-off се користени за да се одреди дискриминаторската способност на мајчините плазматски биомаркери, како тестови за инвазивна плацента.

Статистичката сигнификантност е дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

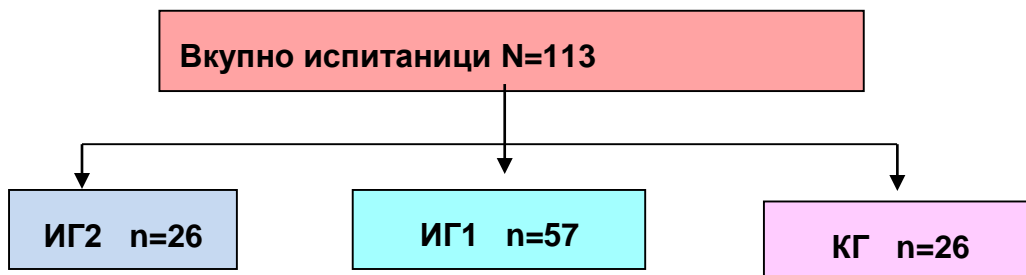
4.1 Резултати

Во истражувањето партиципираа 113 испитанички, бремени пациентки од ЈЗУ Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство, на возраст од 18 до 40 години, со просечна возраст од 30.1 ± 5.6 години.

Пациентките беа поделени во 3 групи:

- ✓ ИГ2 составена од 26 пациентки со инвазивна плацента
- ✓ ИГ1 составена од 57 пациентки со ненвазивна плацента
- ✓ КГ составена од 30 пациентки со прва бременост без сомнение за ПАС и без други пропратни коморбидитети (слика 1)

Слика 1.



4.2 Резултати врз основа на демографските карактеристики

❖ Возраст

Пациентките од групата со инвазивна плацента беа на возраст од 28 до 38 години, од групата со неинвазивна плацентна на возраст од 20 до 40 години, додека возраста на пациентките од КГ се движеше од 18 до 36 години. (табела 1)

Просечната возраст на пациентките од трите групи беше 32.5 ± 2.7 , 31.6 ± 4.8 и 25.6 ± 6.3 години, соодветно за групите ИГ2, ИГ1 и КГ. Вкупна статистичка разлика беше потврдена меѓу трите групи во однос на нивната возраст ($p=0.0001$). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби покажа дека вкупната сигнификантост се должи на

сигнификантна разлика меѓу ИГ2 наспроти КГ ($p=0.00015$) и ИГ1 наспроти КГ ($p=0.00014$). Пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента беа значајно постари од пациентките од контролната група. (табела 1, слика 2)

Табела 1. Возраст на пациентките од испитуваните групи и контролната група

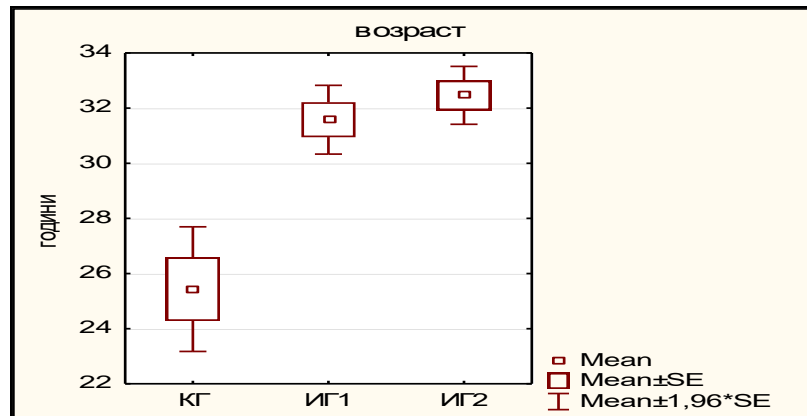
Возраст	Групи			p-level
Години	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	F=19.3 *** $p=0.0000$
mean \pm SD	32.5 \pm 2.7	31.6 \pm 4.8	25.6 \pm 6.3	post-hoc
min- max	28 – 38	20 – 40	18 – 36	ИГ2 vs КГ *** $p=0.000115$ ИГ1 vs КГ *** $p=0.000114$

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

F (Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

***sig $p<0.0001$

Слика 2. Графички приказ на просечната возраст на пациентките од испитуваните групи и контролната група



❖ Ниво на образование

Без образование беа 2(7.69%) пациентки од ИГ2; основно образование имаа најчесто пациентките од КГ – 11(36.67%), следено од пациентките од ИГ2 и ИГ1 – 4(15.38%) и 6(10.53%), соодветно; средно образование имаа оформено најчесто

пациентките од ИГ1 – 38(66,67%), следено од пациентките од ИГ2 и КГ – 14(53.85%) и 10(33.33%), соодветно; високо образование најчесто имаа завршено пациентките од КГ – 9(30%), следено од ИГ2 и ИГ1 – 6(23.08%) и 13(22.81%), соодветно.(табела 2, слика 3)

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во нивото на образование меѓу групите неинвазивна плацента и контролната група ($p=0.004$). (табела 2)

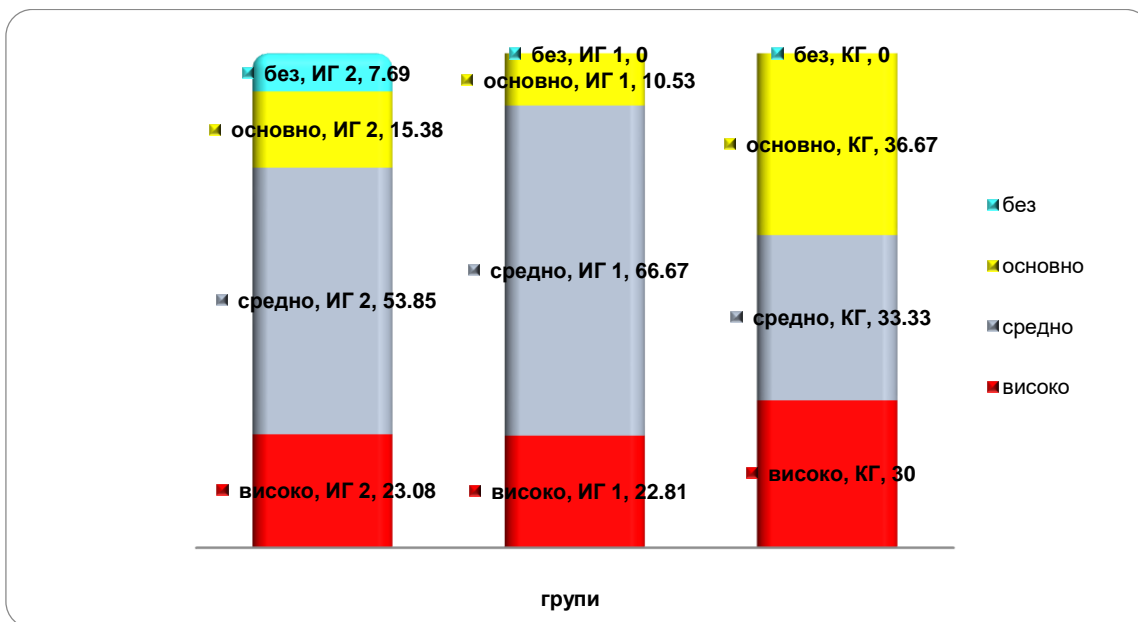
Табела 2. Степен на образование на пациентките од испитуваните групи и контролната група

Образование	групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
Без	2	2 (7.69)	0	0	Fisher's exact ** $p=0.008$
Основно	21	4 (15.38)	6 (10.53)	11 (36.67)	ИГ2 vs ИГ1 $p=0.18$
Средно	62	14 (53.85)	38 (66.67)	10 (33.33)	ИГ2 vs КГ $p=0.1$
Високо	28	6 (23.08)	13 (22.81)	9 (30)	ИГ1 vs КГ ** $p=0.004$

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

**sig $p<0.001$

Слика 3. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според степенот на образование



❖ Индекс на телесна маса

Пациентките од двете испитувани групи имаа сличен Индекс на телесна маса, односно, тестираната разлика во просечната вредност на BMI меѓу пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента беше статистички несигнификантна (28.70 ± 3.8 vs 28.31 ± 3.3 kg/m², $p=0.63$). (табела 3)

Табела 3. Индекс на телесна маса кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

BMI kg/m ²	Групи		p-level
	ИГ 2	ИГ 1	
N	26	57	t=0.5 p=0.63
mean ± SD	28.70 ± 3.8	28.31 ± 3.3	
min- max	23.44 – 39.44	21.83 – 37.44	

ИГ2-инвазивна плацента, ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

t(Student t-test for independent samples)

Во двете испитувани групи најчесто беа застапени пациентки со прекумерна телесна тежина – 18(69.23%) и 30(52.63%), соодветно во ИГ2 и ИГ1. Во прикажаната дистрибуција во двете групи потоа следат обезни пациентки – 6(23.08%) и 18(31.58%), соодветно во ИГ2 и ИГ1.(табела 4, слика 4).)

Тестираната разлика во дистрибуција на пациентки со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и обезни пациентки, меѓу групите со инвазивна и неинвазивна плацента беше статистички несигнификантна ($p=0.34$). (табела 4)

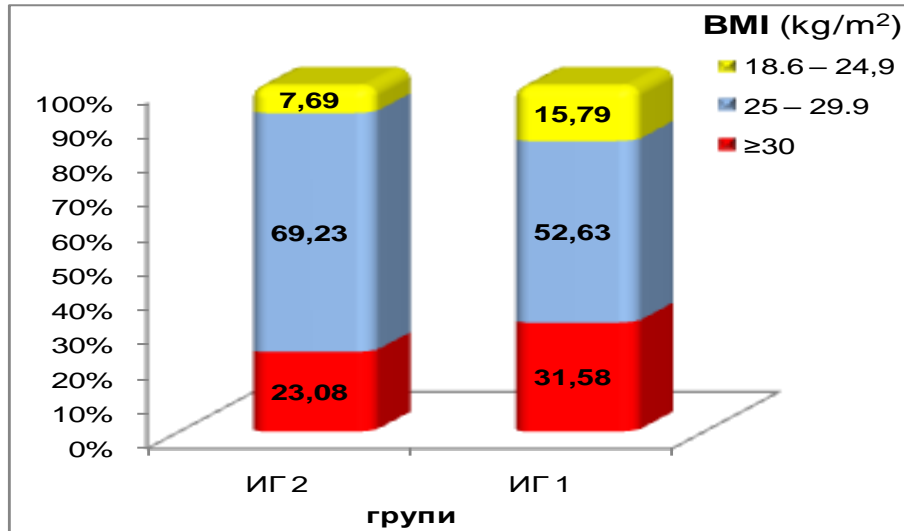
Табела 4. Дистрибуција на вредностите на индексот на телесна маса кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

BMI kg/m ²	Групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
18.6 – 24.9	11	2 (7.69)	9 (15.79)	$\chi^2=2.2$ $p=0.34$
25 – 29.9	48	18 (69.23)	30 (52.63)	
≥30	24	6 (23.08)	18 (31.58)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

χ^2 (Pearson chi-square)

Слика 4. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според индексот на телесна маса



❖ Начин на забременување

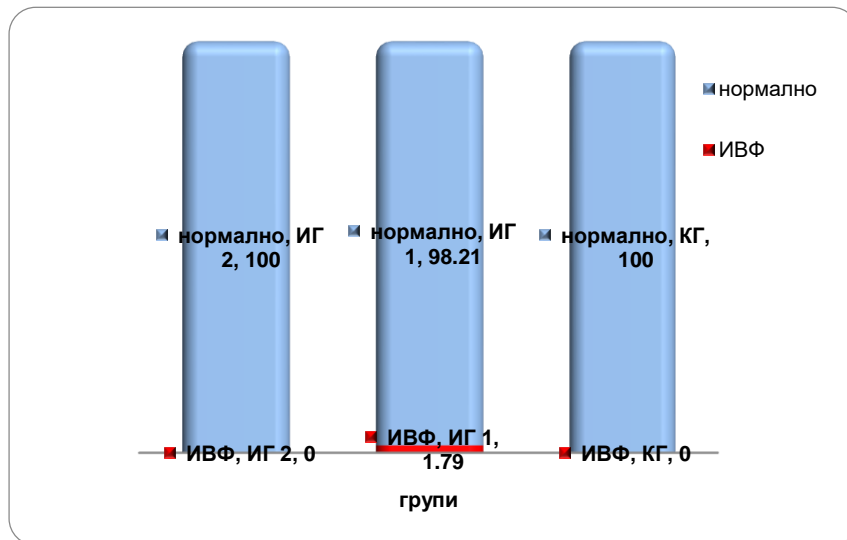
Сите пациентки од ИГ2 и КГ затруднеле спонтано, во ИГ1 една пациентка затруднела со ИВФ. (табела 5, слика 5)

Табела 5. Начин на забременување на пациентките од испитуваните групи и контролната група

Како сте затруднеле	Групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
нормално	105	24 (100)	55 (98.21)	26 (100)	Fisher's exact test p=1.0
ИВФ	1	0	1 (1.79)	0	

ИГ2-инвазивна плацента, ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 5. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според начинот на забременување



❖ Тегоби во бременоста

Тегоби во бременоста сигнификантно почесто имале пациентките од двете испитувани групи во однос на пациентките од контролната група ($p < 0.0001$). (табела 6)

Болки во оваа бременост имале 4(15.4%) пациенти од ИГ2, 10(17.5%) пациентки од ИГ1 и 2(6.7%) пациентки од КГ; анамнестички податок за крварење во бременоста беше добиен само од пациентките од испитуваните групи – 10(38.5%) од групата со инвазивна и 18(31.6%) од групата со неинвазивна плацента, додека 2(7.7%) пациентки со инвазивна плацента имале болки и крварење. (табела 6, слика 6)

Табела 6. Тегоби во бременост кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

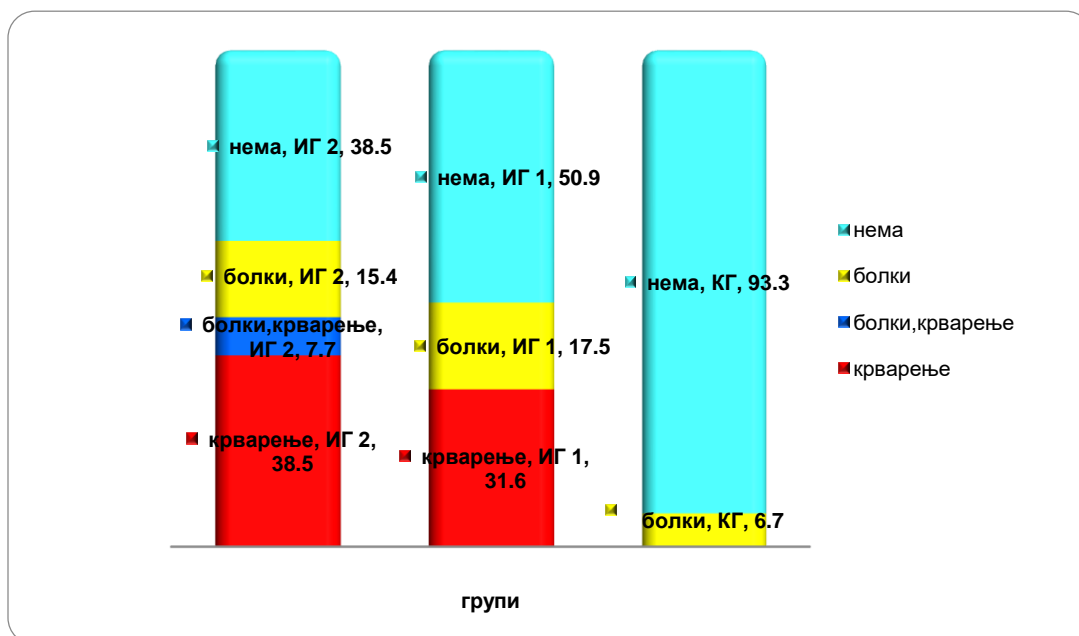
Тегоби во бременост	Групи				p-level
	n	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
		n (%)	n (%)	n (%)	

нема	67	10 (38.5)	29 (50.9)	28 (93.3)	Fisher's exact ***p=0.0000
болки	16	4 (15.4)	10 (17.5)	2 (6.7)	ИГ2 vs ИГ1 p=0.19
болки,крварење	2	2 (7.7)	0	0	ИГ2 vs ИГ1 ***p=0.0000
крварење	28	10 (38.5)	18 (31.6)	0	ИГ1 vs КГ ***p=0.0000

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

**sig p<0.001

Слика 6. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според зачестеност на тегоби во бременост



❖ Предходни породувања со Цраски рез

Во групата инвазивна плацента сигнификантно почесто беа регистрирани пациентки со претходни породувања со царски рез споредено со групата неинвазивна плацента – 20(76.92%) наспроти 28(49.12%), p=0.017. (табела 7, слика 7)

Табела 7. Претходни породувања со царски рез кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

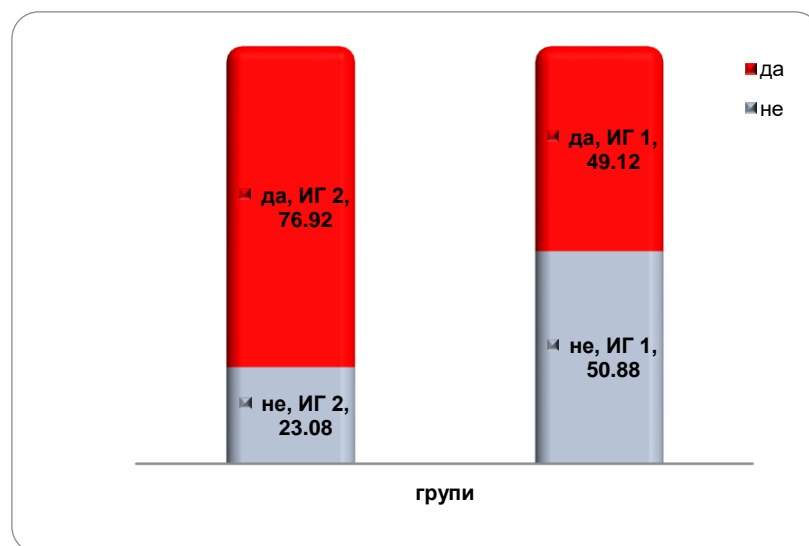
Претходни породувања со SC	Групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
да	48	20 (76.92)	28 (49.12)	X ² =5.7 *p=0.017
не	35	6 (23.08)	29 (50.88)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

X²(Pearson chi-square)

*sig p<0.05

Слика 7. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според претходни породувања со SC



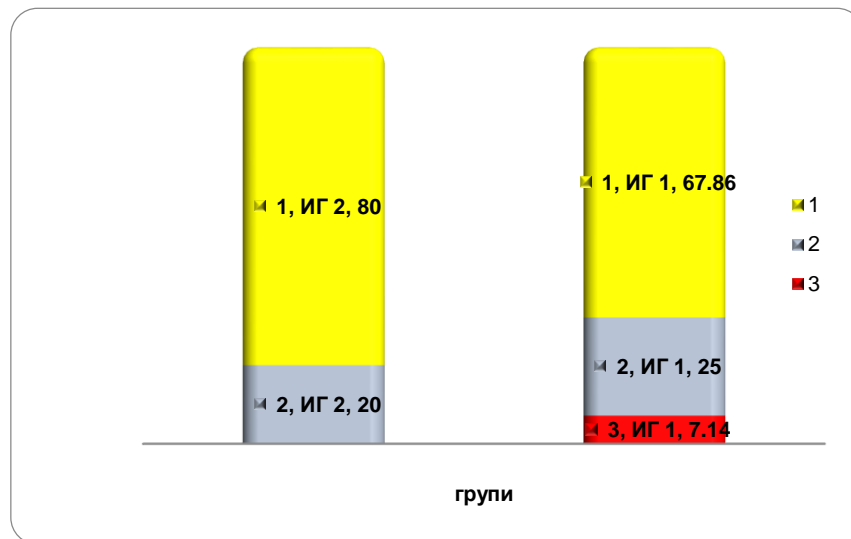
Двете испитувани групи не се разликуваа сигнификантно во однос на бројот на претходни породувања со царски рез (p=0.57). Еден претходен царски рез најчесто имаа пациентките со инвазивна плацента - 16(80%) ,наспроти 19(67.86%) кај оние со неинвазивна плацента. (табела 8,слика 8)

Табела 8. Број на породувања со царски рез кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Број / предходни породувања со SC	Групи			p-level	
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)		
1	35	16 (80)	19 (67.86)	Fisher's exact p=0.57	
2	11	4 (20)	7 (25)		
3	2	0	2 (7.14)		

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 8. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според број на породувања со SC



❖ Предходни спонтани породувања

Спонтани претходни породувања почесто имаа пациентките од групата со неинвазивна плацента споредно со пациентките од групата со инвазивна плацента, но разликата не беше доволна за да се потврди и статистички како сигнификантна - 13(22.81%) наспроти 2(7.69%), $p=0.097$. (табела 9, слика 9)

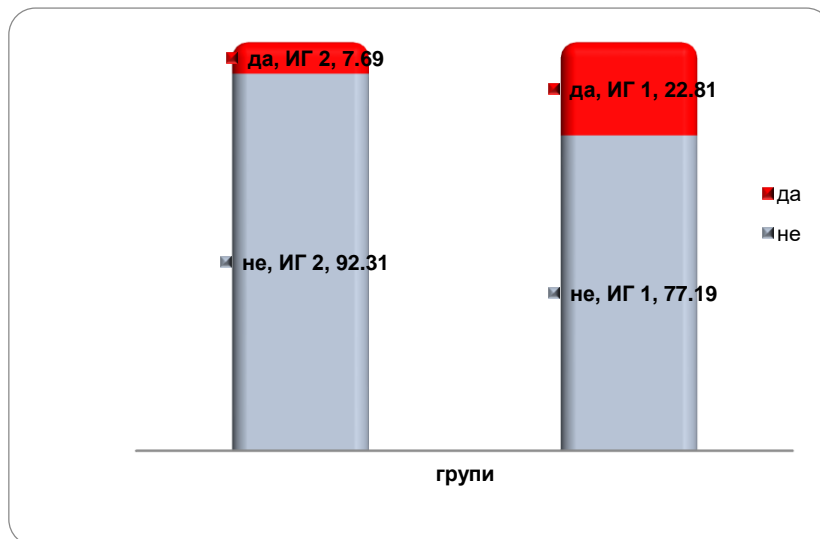
Табела 9. Спонтани породувања на пациентките од испитуваните групи и контролната група

Спонтани породувања	Групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
Да	15	2 (7.69)	13 (22.81)	X ² =2.75 p=0.097
Не	68	24 (92.31)	44 (77.19)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

X²(Pearson chi-square)

Слика 9. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според зачестеност на спонтани породувања



Двете пациентки од ИГ2 со спонтани претходни породувања имаа едно спонтано породување, во ИГ1 беа регистрирани пациентки со 1, 2 и 3 претходни спонтани породувања – 9(69.23%), 3(23.08%) и 1(7.69%) пациентки, соодветно.(табела 10, слика 10)

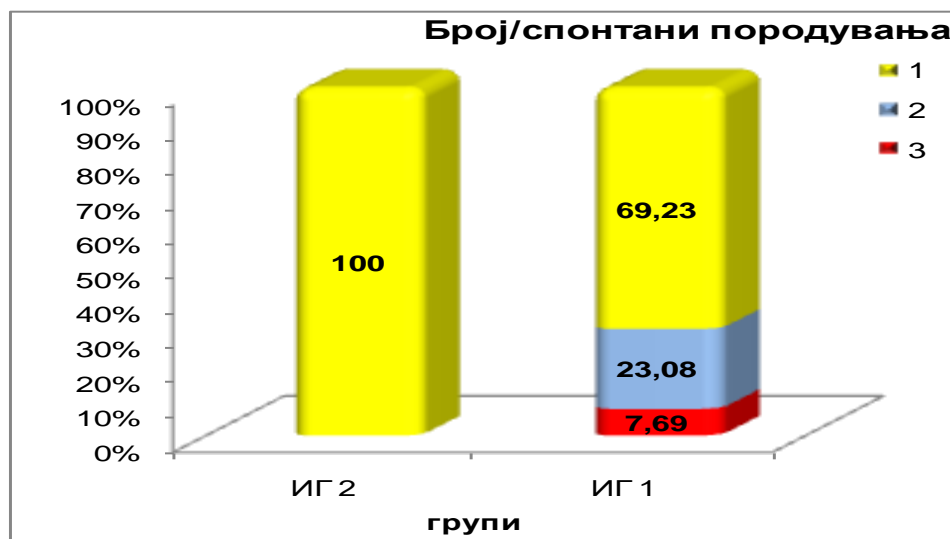
Не беше детектирана статистичка сигнификантна разлика во бројот на претходни спонтани породувања меѓу ИГ2 и ИГ1 ($p=1.0$). (табела 10)

Табела 10. Број на спонтани породувања на пациентките од испитуваните групи и контролната група

Број/спонтани породувања	Групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
1	11	2 (100)	9 (69.23)	Fisher's exact $p=1.0$
2	3	0	3 (23.08)	
3	1	0	1 (7.69)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 10. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според број на спонтани породувања



❖ Историја за предходни абортуси

Пациентките од ИГ2 почесто од пациентките од ИГ1 имаа историја на претходни абортуси – 8(30.77%) наспроти 14(24.5%). Разликата во дистрибуција на пациентки со и без бремености кои завршиле со абортус меѓу двете испитувани групи не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.55$). (табела 11, слика 11)

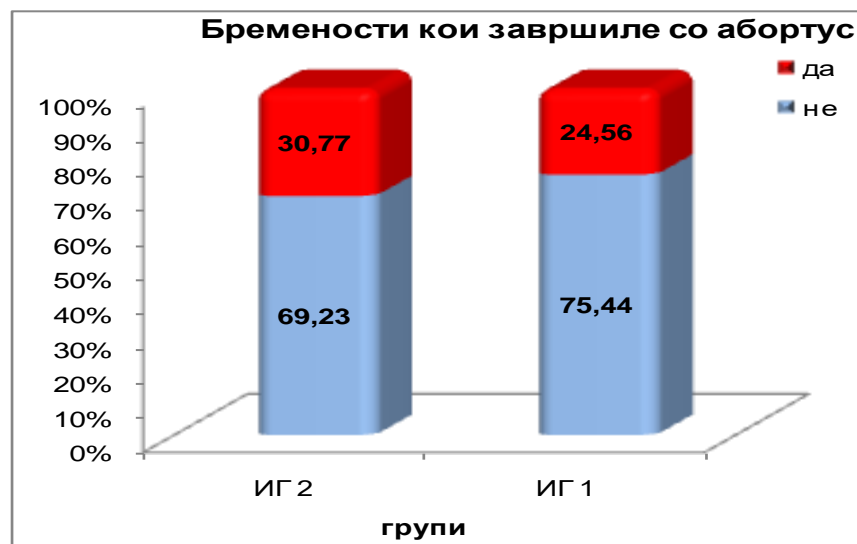
Табела 11. Зачестеност на абортуси кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Бремености кои завршиле со абортус	групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
Да	22	8 (30.77)	14 (24.56)	$\chi^2=0.35$ $p=0.55$
Не	61	18 (69.23)	43 (75.44)	

ИГ2-инвазивна плацента, ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

χ^2 (Pearson chi-square)

Слика 11. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според зачестеност на абортуси



Една бременост која завршила со абортус имаа сите 8 пациентки од ИГ2 и 10(71.43%) пациентки од ИГ1; две и три бремености кои завршиле со абортус имаа 2(14.29%) пациентки од ИГ1(табела 12, слика 12).

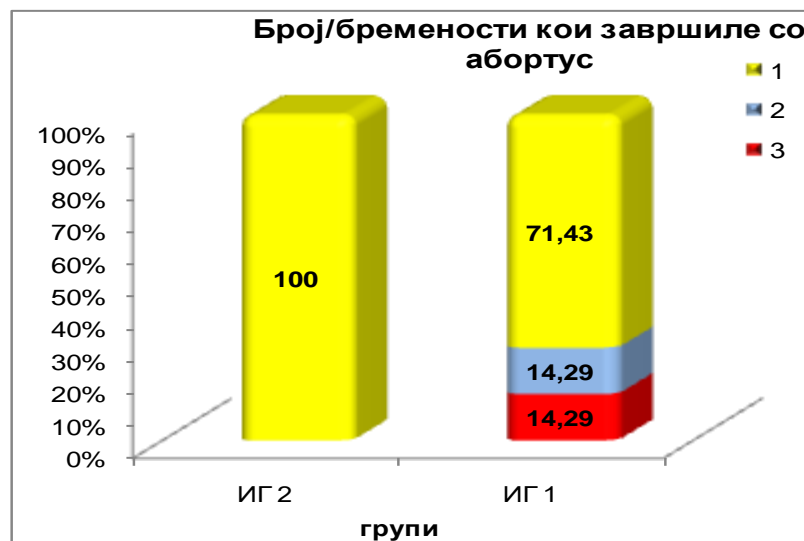
Меѓу двете испитувани групи не беше детектирана статистичка сигнификантна разлика во бројот на бремености кои завршиле со абортус ($p=0.37$). (табела 12)

Табела 12. Број на абортуси кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Број/бремености кои завршиле со абортус	групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
1	18	8 (100)	10 (71.43)	Fisher's exact $p=0.37$
2	2	0	2 (14.29)	
3	2	0	2 (14.29)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 12. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според број на абортуси



❖ Историја за предходни интервенции на матката

Интервенции на матка заради миом, полип или конизација имаа 4(15.38%)пациентки од групата со инвазивна плацента,3(5.26%) пациентки од групата со неинвазивна плацента, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.12$). (табела 13,слика 13)

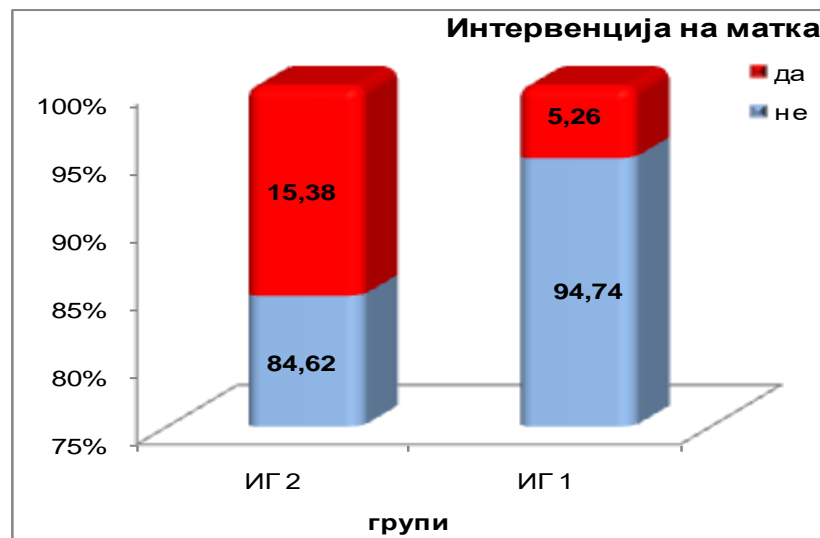
Табела 13. Интервенции на матка кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Интервенција на матка	Групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
Да	7	4 (15.38)	3 (5.26)	$\chi^2=2.4$ $p=0.12$
Не	76	22 (84.62)	54 (94.74)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

χ^2 (Pearson chi-square)

Слика 13. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според зачестеност на интервенции на матката



❖ Гестациска недела при влез во студијата

Пациентките од ИГ2, ИГ1 и КГ не се разликуваа сигнификантно во однос на гестациската недела при влез во студијата (34.5 ± 1.7 , 34.8 ± 2.7 и 35.7 ± 1.2 , соодветно). (табела 14, слика 14)

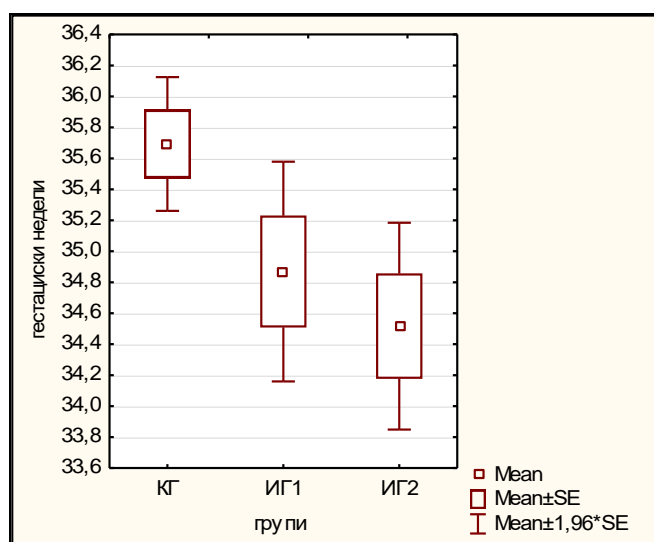
Табела 14. Гестациска недела на пациентките од испитуваните групи и контролната група

Гестациска недела (dg)	Групи			p-level
	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
n	24	55	28	F=2.12 p=0.125
mean ± SD	34.5 ± 1.7	34.8 ± 2.7	35.7 ± 1.2	
min- max	32 – 37.1	28.2 – 38.1	33.2 – 37	

ИГ2-инвазивна плацента, ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

F(Analysis of Variance)

Слика 14. Графички приказ на просечна ГН на почеток на пациентките од испитуваните групи и контролната група



4.3 Резултати врз основа на ултразвучни знаци за ПАС

Ултразвучните знаци за ПАС граевиа сигнификантно се разликуваа меѓу двете испитувани групи ($p < 0.0001$). (табела 15)

Кај пациентките од групата неинвазивна плацента почесто беше детектиран само еден ЕХО знак: губење на чиста зона на лежиштето на плацентата – 3(5.26%) кај ИГ 2, наспроти 0 кај ИГ 1. Абнормални плацентарни лакуни со турбулентен ток – 2(3.51%) кај ИГ 1 и плацента превија – 46(80.7%) кај ИГ 1 наспроти 6(23.08%) кај ИГ 2. Кај пациентките од групата инвазивна плацента (ИГ 2) почест беше наод на повеќе ЕХО знаци за ПАС: губење на чиста зона на лежиштето на плацентата и плацента превија – 6(23.08%) кај ИГ1, наспроти 2(3.51%) кај ИГ 2, губење на чиста зона на лежиштето на плацентата, абнормални плацентарни лакуни со турбулентен ток и плацента превија – 12(46.15%) кај ИГ2 наспроти 2(3.51%) кај ИГ1. (табела 15, слика 15)

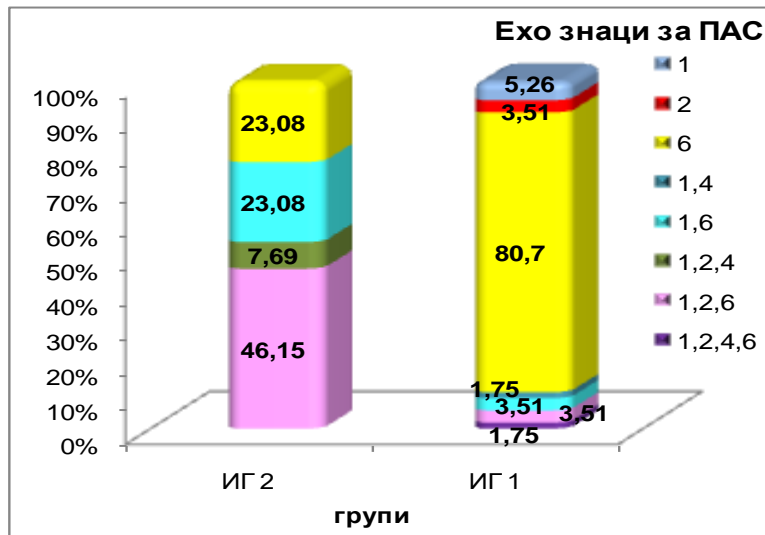
Табела 15. Ултразвучен наод за ПАС кај пациентките од испитуваните групи

Ехо знаци за ПАС	групи			p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	
1	3	0	3 (5.26)	Fisher's exact *** $p=0.0000$
2	2	0	2 (3.51)	
6	52	6 (23.08)	46 (80.7)	
1,4	1	0	1 (1.75)	
1,6	8	6 (23.08)	2 (3.51)	
1,2,4	2	2 (7.69)	0	
1,2,6	14	12 (46.15)	2 (3.51)	
1,2,4,6	1	0	1 (1.75)	

ИГ2-инвазивна плацента, ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

***sig $p < 0.0001$

Слика 15. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според ехо наод за ПАС



4.4 Резултати врз основа на хемограм

Просечните вредности на хемоглобин беа највисоки во КГ (118.23 ± 8.9 g/l), пониски во ИГ1 (117.33 ± 10.3 g/l), најниски во ИГ2 (109.08 ± 11.3 g/l). (табела 16)

За $p=0.00125$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на хемоглобин меѓу трите групи. Со post-hoc анализата за меѓугрупни споредби се покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно пониски вредности на хемоглобин регистрирани во групата инвазивна плацента во однос на групата неинвазивна плацента ($p=0.0027$) и во однос контролата ($p=0.0033$). (табела 16, слика 16)

Табела 16. Вредности на хемоглобин кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Хгб g/l	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	F=7.11 **p=0.00125
mean ± SD	109.08 ± 11.3	117.33 ± 10.3	118.23 ± 8.9	Post-hoc

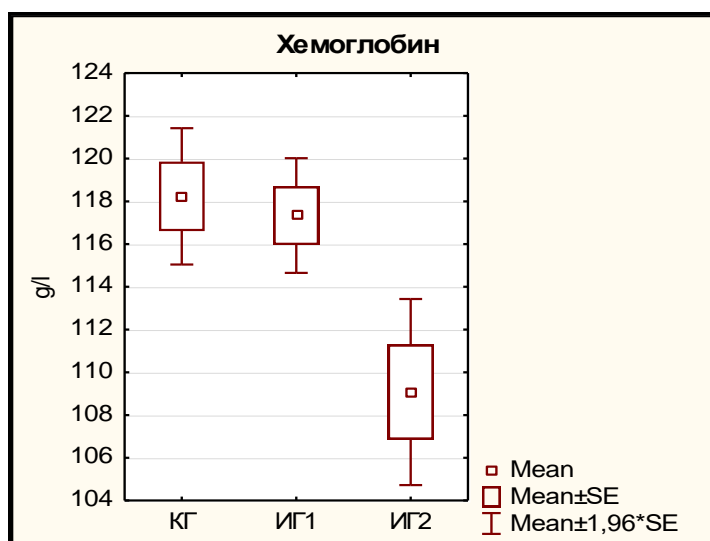
min- max	91 – 129	92 – 141	102 – 134	ИГ2 vs ИГ1 **p=0.0027 ИГ2 vs КГ **p=0.0033
-----------------	----------	----------	-----------	---

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

**sig p<0.01

Слика 16. Графички приказ на просечен хемоглобин кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



Пациентките од ИГ2 почесто од пациентките од ИГ1 и КГ имаа намален хемоглобин – 19(73.08%), 37(4.91%), 19(63.33%), соодветно. Разликите во зачестеноста на намалени вредности на хемоглобин меѓу трите групи не беа доволни за статистичка сигнификантност (p=0.7). (табела 17,слика 17)

Табела 17. Дистрибуција на вредности на хемоглобин кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

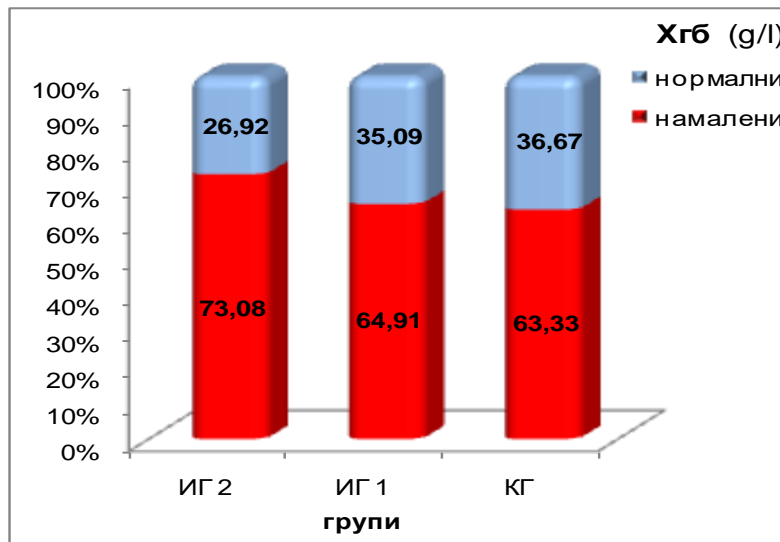
Хгб 120-180 g/l	групи			p-level
	n	ИГ 2	ИГ 1	

		n (%)	n (%)	n (%)	
нормални вредности	38	7 (26.92)	20 (35.09)	11 (36.67)	X ² =0.7 p=0.7
намалени вредности	75	19 (73.08)	37 (64.91)	19 (63.33)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

X²(Pearson chi-square)

Слика 17. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според вредности на хемоглобин



Еритроцитите имаа несигнификантно различни вредности меѓу пациентите од ИГ2, ИГ1 и КГ (p=0.95).(табела 18)

Просечниот број на еритроцити беше 4.50 ± 1.8 , 3.99 ± 0.3 и $4.07 \pm 0.2 \cdot 10^{12}/L$, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ. Согласно вредноста на медијаната, 50% пациенти од трите групи имаа еритроцити повеќе од $4.1 \cdot 10^{12}/L$. (табела 18,слика 18)

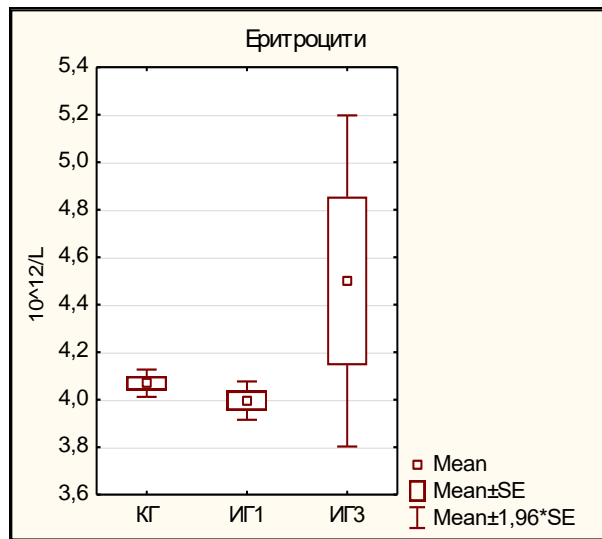
Табела 18. Број на еритроцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Ер 10 ¹² /L	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	H=1.75 p=0.95
mean ± SD	4.50 ± 1.8	3.99 ± 0.3	4.07 ± 0.2	
median (IQR)	4.1 (3.9 – 4.1)	4.1 (3.9 – 4.2)	4.1 (3.9 – 4.2)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal-Wallis test)

Слика 18. Графички приказ на просечен број на еритроцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



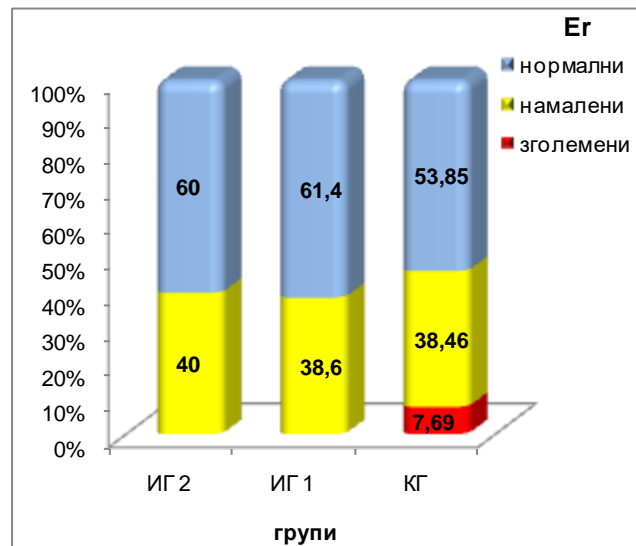
Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на пациентки со намалени, нормални и покачени еритроцити меѓу трите групи (p=0.3); 12(40%) пациентки од ИГ2, 22(38.60%) пациентки од ИГ1 и 10(38.46%) пациентки од КГ имаа намалени еритроцити. (табела 19,слика 19)

Табела 19. Дистрибуција на број на еритроцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Er (4 – 610 ¹² /L)	Групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
нормални вредности	67	18 (60)	35 (61.4)	14 (53.85)	Fisher's exact test p=0.3
намалени вредности	44	12 (40)	22 (38.6)	10 (38.46)	
зголемени вредности	2	0	0	2 (7.69)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 19. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според вредности на еритроцити



Меѓу трите анализирани групи не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во однос на вредностите на хематокрит ($p=0.054$). (табела 20)

Хематокритот имаше просечни вредности од 0.35 ± 0.05 , 0.36 ± 0.04 и 0.37 ± 0.02 L/L, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ; медијаната на вредностите на хематокритот беше 0.35, 0.36 и 0.38 L/L, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ. (табела 20, слика 20)

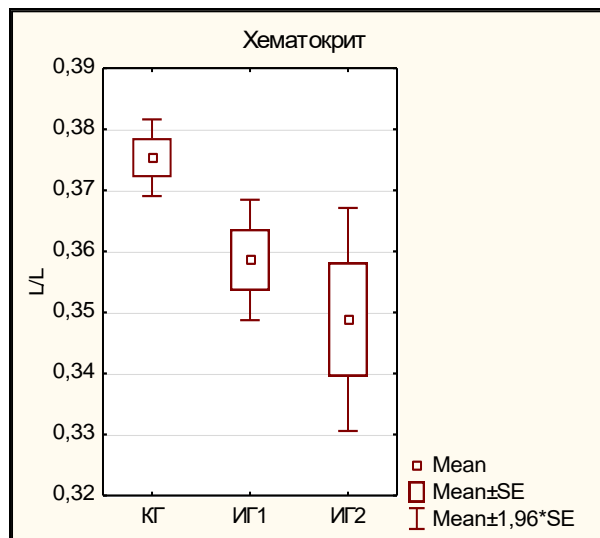
Табела 20. Вредности на хематокрит кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Хцт L/L	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	H=5.8 p=0.054
mean ± SD	0.35 ± 0.05	0.36 ± 0.04	0.37 ± 0.02	
min- max	0.27 – 0.43	0.26 – 0.43	0.34 – 0.4	
median (IQR)	0.35 (0.31 – 0.39)	0.36 (0.33 – 0.39)	0.38 (0.37 – 0.39)	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal-Wallis test)

Слика 20. Графички приказ на просечен хематокрит кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



Пациентките од трите групи сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеноста на наод на намален хематокрит ($p=0.0047$). Во меѓугрупните споредби како статистички сигнификантна се потврди разликата меѓу двете испитувани групи во однос на контролата ($p=0.017$ за тестираната разлика меѓу ИГ1 наспроти КГ, и $p=0.001$ за тестираната разлика меѓу ИГ2 наспроти КГ). Пациентките од групите со инвазивна и неинвазивна плацента сигнификантно почесто од пациентките од

контролата имаа намален хематокрит – 13(50%) и 19(33.33%) наспроти 3(10%).
(табела 21,слика 21)

Табела 21. Дистрибуција на вредности на хематокрит кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

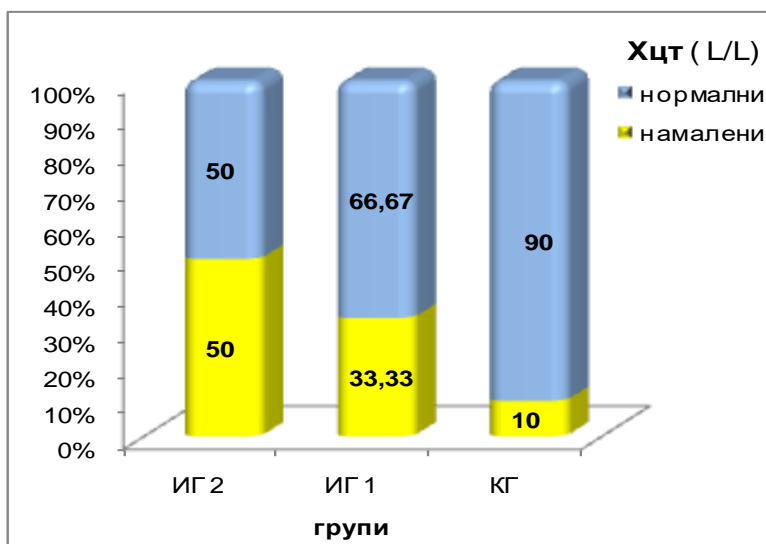
Хцт 030-0.55 L/L	Групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
нормални вредности	78	13 (50)	38 (66.67)	27 (90)	$\chi^2=10.7$ **p=0.0047 ИГ2 vs ИГ1 $\chi^2=2.1$ p=0.15
намалени вредности	35	13 (50)	19 (33.33)	3 (10)	ИГ2 vs КГ $\chi^2=10.9$ **p=0.001 ИГ1 vs КГ $\chi^2=5.7$ *p=0.017

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

χ^2 (Pearson chi-square)

*sig p<0.05, **sig p<0.01

Слика 21. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според вредности на хематокрит



Леукоцитите имаа просечни вредности од $13.45 \pm 3.0 \cdot 10^9/L$ во ИГ2, $12.63 \pm 3.7 \cdot 10^9/L$ во ИГ1, $13.29 \pm 3.5 \cdot 10^9/L$ во КГ. Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи во однос на вредностите на леукоцитите ($p=0.53$). (табела 22, слика 22)

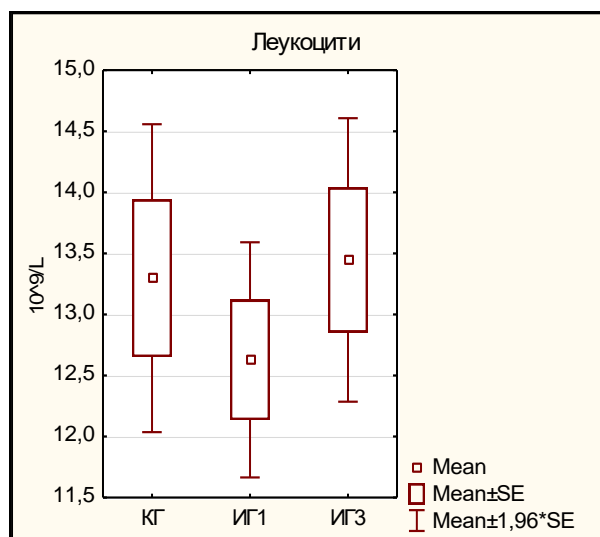
Табела 22. Број на леукоцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Леукоцити $10^9/L$	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	F=0.6 p=0.53
mean \pm SD	13.45 ± 3.0	12.63 ± 3.7	13.29 ± 3.5	
min- max	9 – 19.1	7.9 – 20.1	7.9 – 19.5	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

F(Analysis of Variance)

Слика 22. Графички приказ на просечни леукоцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



Покачени леукоцити сигнификантно различно беа регистрирани меѓу трите групи пациентки ($p=0.047$). Во меѓугрупните споредби како статистички сигнификантна се потврди разликата меѓу двете испитувани групи ($p=0.035$), како резултат на значајно почест наод на покачени леукоцити кај пациентките со инвазивна плацента – 22(84.62%) наспроти 35(61.4%). Во КГ покачени леукоцити имаа 24(80%) пациентки, несигнификантно поретко од ИГ2, а несигнификантно почесто од ИГ1. (табела 23, слика 23)

Табела 23. Дистрибуција на вредности на леукоцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

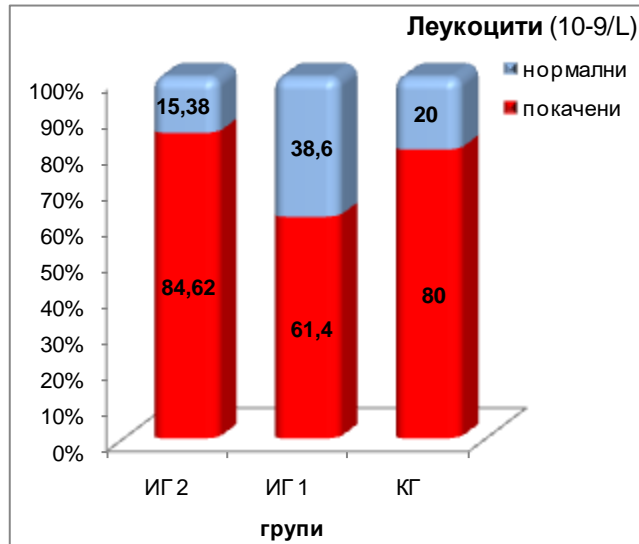
Леукоцити ($4-10 \cdot 10^9/L$)	Групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
нормални вредности	32	4 (15.38)	22 (38.6)	6 (20)	$X^2=6.13$ * $p=0.047$ ИГ2 vs ИГ1 $X^2=4.5$ * $p=0.035$
покачени вредности	81	22 (84.62)	35 (61.4)	24 (80)	ИГ2 vs КГ $X^2=0.2$ $p=0.65$ ИГ1 vs КГ $X^2=3.1$ $p=0.078$

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

X^2 (Pearson chi-square)

*sig $p<0.05$

Слика 23. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според вредности на леукоцити



Тромбоцитите имаа несигнификантно различни вредности меѓу трите групи ($p=0.3$). Просечните вредности на тромбоцити изнесуваа 252.69 ± 61.3 , 243.02 ± 44.1 и 259.67 ± 43.7 $10^9/L$, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ. (табела 24, слика 24)

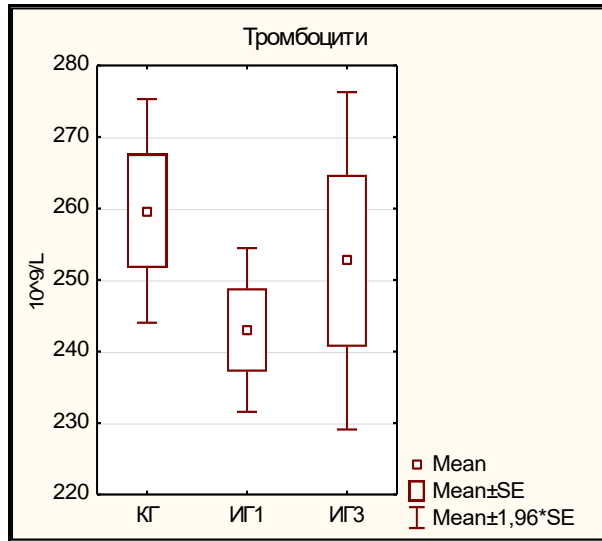
Табела 24. Вредности на тромбоцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Тромбоцити $10^9/L$	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	F=1.2 p=0.3
mean \pm SD	252.69 ± 61.3	243.02 ± 44.1	259.67 ± 43.7	
min- max	172 – 390	120 – 352	169 – 315	

ИГ2-инвазивна плацента, ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

F(Analysis of Variance)

Слика 24. Графички приказ на просечни тромбоцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



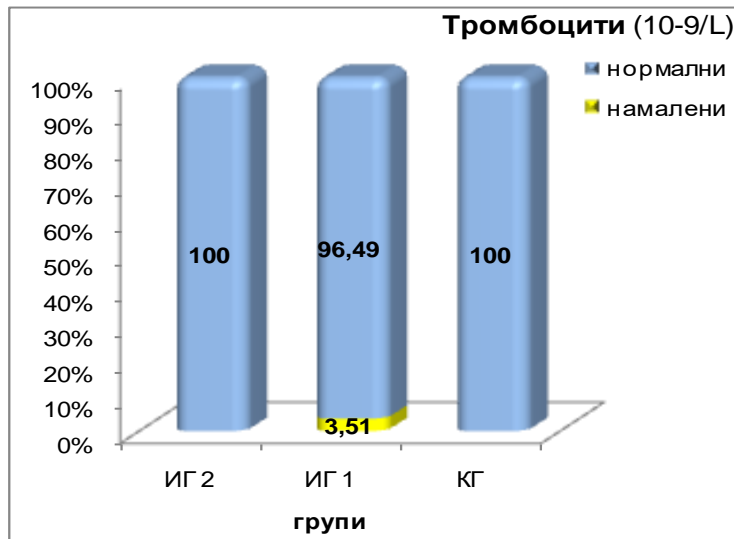
Кај 2(3.51%) пациентки од групата со неинвазивна плацента беа регистрирани покачени тромбоцити. (табела 25, слика 25)

Табела 25. Дистрибуција на вредности на тромбоцити кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Тромбоцити 150-450 10 ⁹ /L	Групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
нормални вредности	111	26 (100)	55 (96,49)	30 (100)	Fisher's exact p=0.73
намалени вредности	2	0	2 (3.51)	0	

ИГ2-инвазивна плацента , ИГ1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 25. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според вредности на тромбоцити



4.5 ПАИ-1

Пациентките со инвазивна плацента, неинвазивна плацента и пациентките од контролната група сигнификантно се разликуваа во однос на плазматскиот биомаркер плазминоген активатор инхибитор 1 ($p=0.029$). Со post-hoc анализата со која се споредувани меѓугрупните вредности се покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисоки вредности на ПАИ1 во ИГ1 во однос на ИГ2 ($p=0.035$), и значајно повисоки вредности во КГ во однос на ИГ2 ($p=0.015$), со медијана од 20.21 ng во ИГ2, 47.09 ng во ИГ1 и 51.09 ng во КГ. (табела 26)

Просечните измерени плазматски концентрации за ПАИ1 изнесуваа 37.80 ± 33.62 , 58.63 ± 49.0 и 75.25 ± 69.3 ng, соодветно во групите ИГ2, ИГ1 и КГ. (табела 26, слика 26)

Табела 26. Вредности на ПАИ1 кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

ПАИ1 (ng)	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	

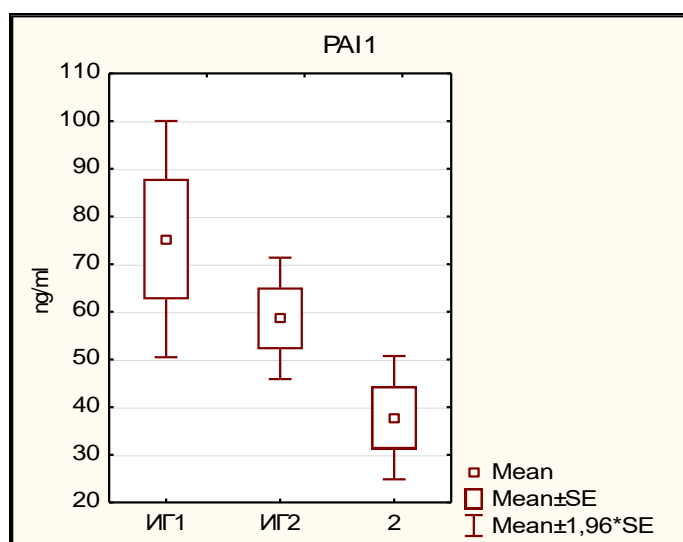
N	26	57	30	H=7.1 *p=0.029 post-hoc ИГ2 vs ИГ1 *p=0.035 ИГ2 vs КГ *p=0.015 ИГ1 vs КГ p=0.29
mean ± SD	37.80 ± 33.62	58.63 ± 49.0	75.25 ± 69.3	
median (IQR)	20.21(8.52-61.52)	47.09(25.69-75.15)	51.09(30.87-85.4)	

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc Mann-Whitney U test

*sig p<0.05

Слика 26. Графички приказ на пресечни вредности на ПАИ1 кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



4.6p Тие-2

За $p=0.0046$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу трите анализирани групи во однос на плазматските вредности на биомаркерот растворлив ТИЕ 2. Кај пациентките со инвазивна плацента беа измерени сигнификантно повисоки вредности во однос на пациентките со неинвазивна плацента, и во однос на пациентките од контролната група (post-hoc $p=0.02$ и $p=0.002$, соодветно), со медијана од 7.22 ng во ИГ2, 5.81 ng во ИГ1 и 4.71 ng во КГ. (табела 27)

Просечните измерени плазматски концентрации за Тие 2 изнесуваа 10.89 ± 10.9 , 6.13 ± 2.9 и 5.09 ± 2.2 ng, соодветно во групите ИГ2, ИГ1 и КГ. (табела 27, слика 27)

Табела 27. Вредности на Тие2 кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

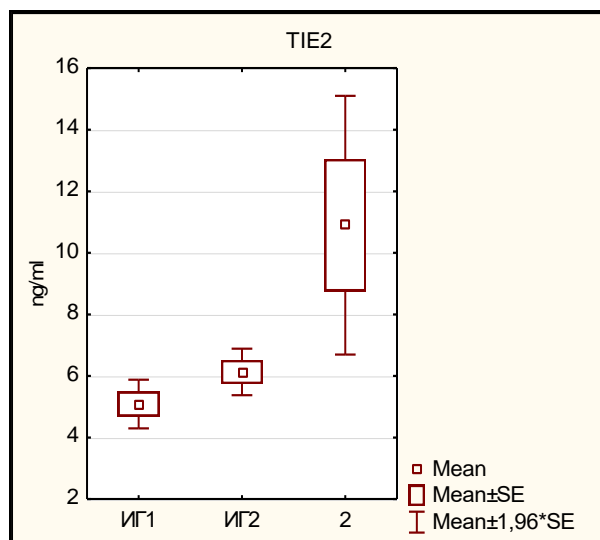
Тие2 (ng)	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	H=10.8 **p=0.0046
mean \pm SD	10.89 \pm 10.9	6.13 \pm 2.9	5.09 \pm 2.2	ИГ2 vs ИГ1 *p=0.02
median (IQR)	7.22(5.63-12.23)	5.81(4.69-7.81)	4.71(3.65-6.54)	ИГ2 vs КГ **p=0.002 ИГ1 vs КГ p=0.112

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal- Walls test, post hoc Mann-Whitney test)

*sig p<0.05, **sig p<0.01

Слика 27. Графички приказ на просечни вредности на Тие2 кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



4.7 ВЕФР-2

Васкуларниот ендотелијален фактор на раст рецептор 2 презентираше сигнификантно различни вредности кај пациентките со инвазивна плацента, неинвазивна плацента и пациентките од контролната група ($p=0.026$). Post-hoc анализата за меѓу групни споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисоки вредности на ВЕФР2 во ИГ2 во однос на ИГ1 ($p=0.037$), и значајно повисоки вредности во ИГ2 во однос на КГ ($p=0.029$), со медијана од 8.77 ng во ИГ2, 7.52 ng во ИГ1 и 6.9 ng во КГ. (табела 28)

Просечните измерени плазматски концентрации за ВЕФР2 изнесуваа 12.57 ± 9.5 , 7.84 ± 3.7 и 7.19 ± 2.9 ng, соодветно во групите ИГ2, ИГ1 и КГ. (табела 28, слика 28)

Табела 28. Вредности на ВЕФР2 кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

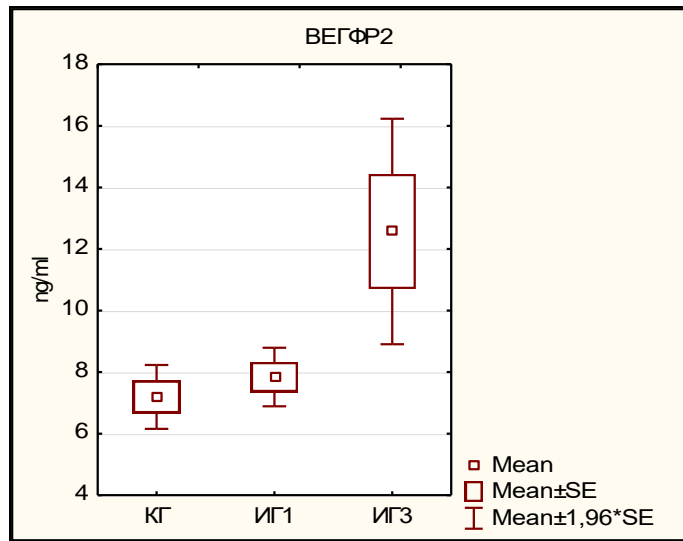
ВЕФР2 (ng)	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	H=7.3 * $p=0.026$
mean \pm SD	12.57 \pm 9.5	7.84 \pm 3.7	7.19 \pm 2.9	ИГ2 vs ИГ1 * $p=0.037$
min- max	3.81 – 36.07	0.74 – 17.2	1.22 – 13.31	ИГ2 vs КГ * $p=0.029$
median (IQR)	8.77(7.4 – 12.5)	7.52(5.3 – 10.1)	6.9(5.4 – 8.2)	ИГ1 vs КГ $p=0.453$

ИГ 2-инвазивна плацента, ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal- Walls test, post hoc Mann-Whitney test)

*sig $p<0.05$

Слика 28. Графички приказ на просечни вредности на ВЕФФР2 кај пациентките од испитуваните групи и контролната група



4.8 Корелација помеѓу биомаркерите и ППХ

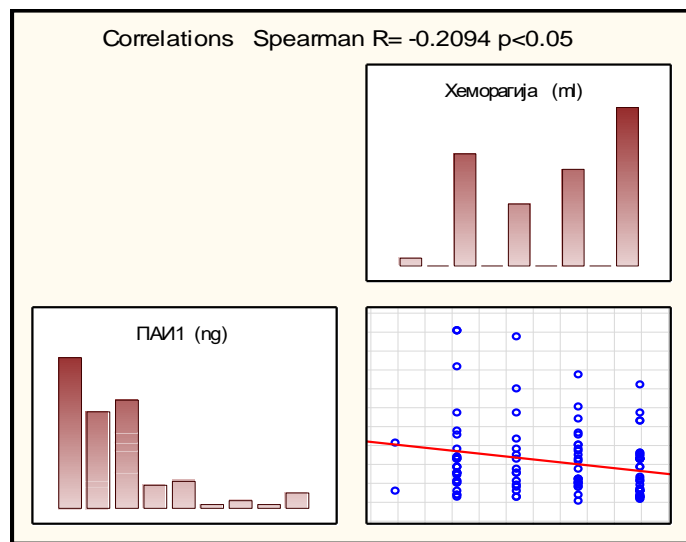
Анализираната корелација на количината на интраоперативно крварење со концентрациите на испитуваните мајчини плазматски биомаркери беше статистички сигнификантна за сите три биомаркери ($p=0.026$, $p=0.0002$ и $p=0.00014$, соодветно за корелацијата со ПАИ 1, Тие 2 и ВЕФГР 2, соодветно). Согласно вредноста на Spearman-овиот коефициент на ранк корелација, поврзаноста меѓу интраоперативната хеморагија и ПАИ1 беше негативна, односно индиректна ($R= -0.209$), додека корелацијата меѓу интраоперативната хеморагија со Тие 2 и ВЕФГР 2 беше позитивна, односно директна ($R=0.341$ и $R=0.35$, соодветно). Со зголемување на количината на крварење во текот на породувањето, нивото на плазминоген активатор инхибитор 1 се намалува, додека нивото на растворлив Тие 2, и васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 се зголемува, и обратното. (табела 29, слика 29, 29а, 29б)

Табела 29. Корелација на интрапартална хеморагија со плазматските биомаркери

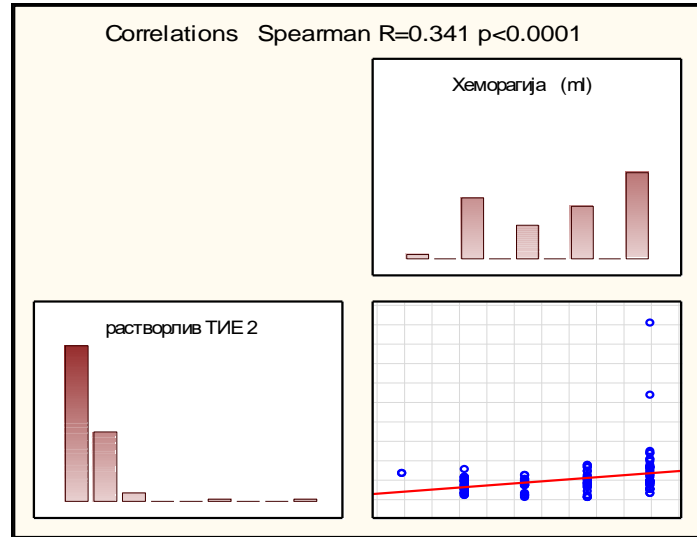
КОРЕЛАЦИИ			
Интрапартална хеморагија	Spearman R	t	p – value
PAI 1 (ng)	-0.2094	-2.256	*0.026
TIE 2 (ng)	0.3411	3.822	***0.0002
VEGF R2 (ng)	0.3504	3.941	***0.000142

*sig p<0.05, **sig p<0.01, ***sig p<0.0001

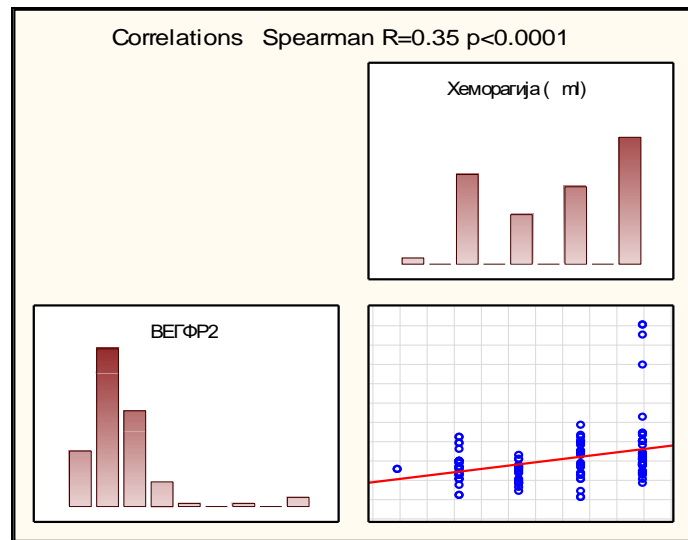
Слика 29. Графички приказ на корелација на интрапартална хеморагија со ПАИ1



Слика 29а. Графички приказ на корелација на интрапартална хеморагија со Tue2



Слика 29б. Графички приказ на корелација на интрапартална хеморагија со ВЕГФР2



4.9 Корелација со начинот на завршување на породувањето

Во табела 30 и слика 30 прикажана е дистрибуцијата на пациентките од трите групи во однос на начинот на завршување на раѓањето. Согласно прикажаната дистрибуција, кај сите пациентки од групата инвазивна плацента раѓањето беше извршено со HTA sin BSO. Во групата неинвазивна плацента, кај 30(52.63%) пациентки беше извршен Sc, кај 14(24.56%) пациентки ReSc, кај 7(12.28%) TriSc, кај

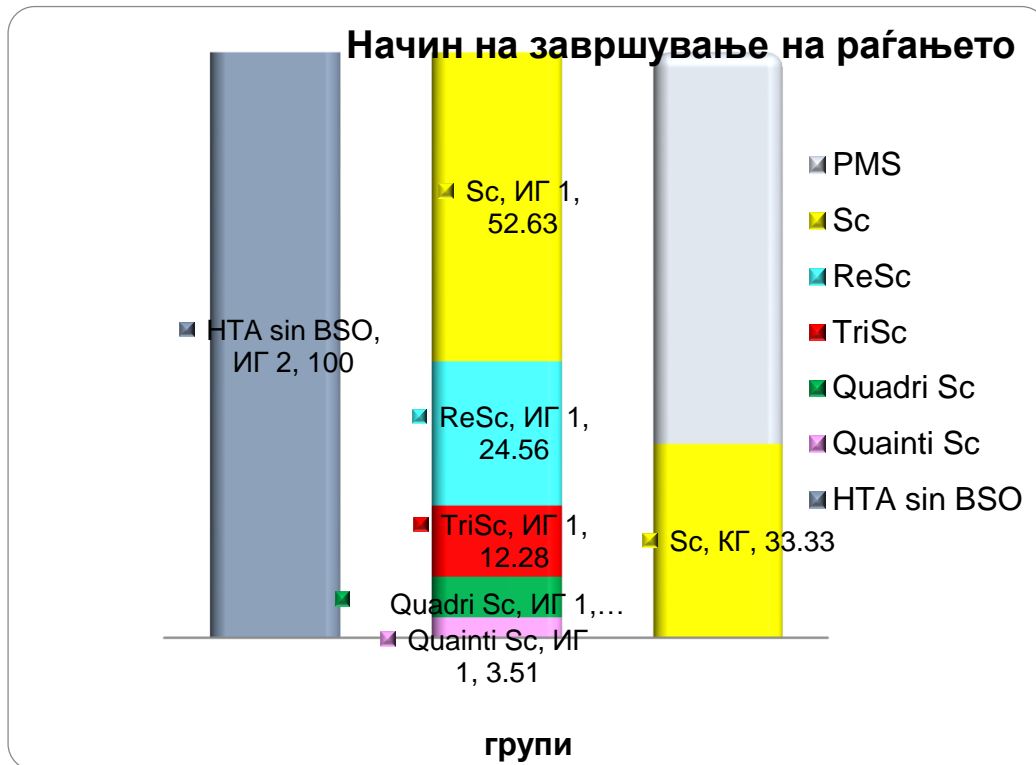
4(7.02%) Quadri Sc,и кај 2(3.51%) пациентки беше извршено Quainti Sc. Кај пациентките од КГ раѓањето доминантно беше спонтано (PMS), кај останатите 10(33.33%) беше извршен Sc. (табела 30,слика 30)

Табела 30. Начин на завршување на раѓањето кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Начин на завршување на раѓањето	Групи			
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)
PMS	20	0	0	20 (66.67)
Sc	40	0	30 (52.63)	10 (33.33)
ReSc	14	0	14 (24.56)	0
TriSc	7	0	7 (12.28)	0
Quadri Sc	4	0	4 (7.02)	0
Quainti Sc	2	0	2 (3.51)	0
HTA sin BSO	26	26 (100)	0	0

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 30. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според начинот на завршување на раѓањето



4.10 ППХ

Сите пациентки од двете испитувани групи и 28(93.33%) од контролната група имаа постпартално крварење. Во однос на количината на хеморагијата, кај сите пациентки од ИГ2 таа изнесуваше повеќе од 1500 ml; пациентките од ИГ1 количината на постпартална хеморагија најчесто изнесуваше помеѓу 1000 и 1500 ml; кај сите пациентки од КГ количината на постпартална крвозагуба изнесуваше помалку од 500 ml. (табела 31, слика 31)

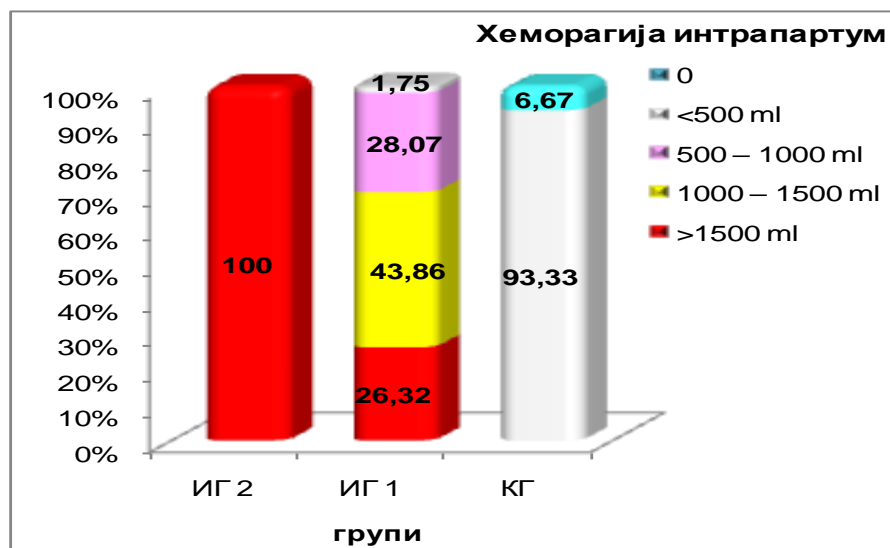
Табела 31. Дистрибуција на количината на постпартална хеморагија кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

Хеморагија постпартум	Групи			
	n	ИГ 2	ИГ 1	КГ

		n (%)	n (%)	n (%)
0	2	0	0	2 (6.67)
<500 ml	29	0	1 (1.75)	28 (93.33)
500 – 1000 ml	16	0	16 (28.07)	0
1000 – 1500 ml	25	0	25 (43.86)	0
>1500 ml	41	26 (100)	15 (26.32)	0

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 31. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според количината на постпартална хеморагија



4.11 Начин на одлепување на плацентата

Начинот на одлепување на плацентата сигнификантно се разликуваше меѓу трите групи ($p < 0.0001$).

Спонтано одлепување на плацентата беше детектирано кај 6(23.08%) пациентки од ИГ2, 46(80.7%) пациентки од ИГ1 и сите пациентки од КГ. Плацента акрета, односно наод на пенетрирање на трофобласните артерии низ целата дебелина на децидуата беше детектирано кај 6(23.08%) пациенти од ИГ2 и 11(19.3%) пациентки

од ИГ1. Наод на неодлепена плацента имаа 14(53.85%) пациентки од ИГ2. (табела 32,слика 32)

Табела 32. Начин на одлепување на плацентата кај пациентките од испитуваните групи и контролната група

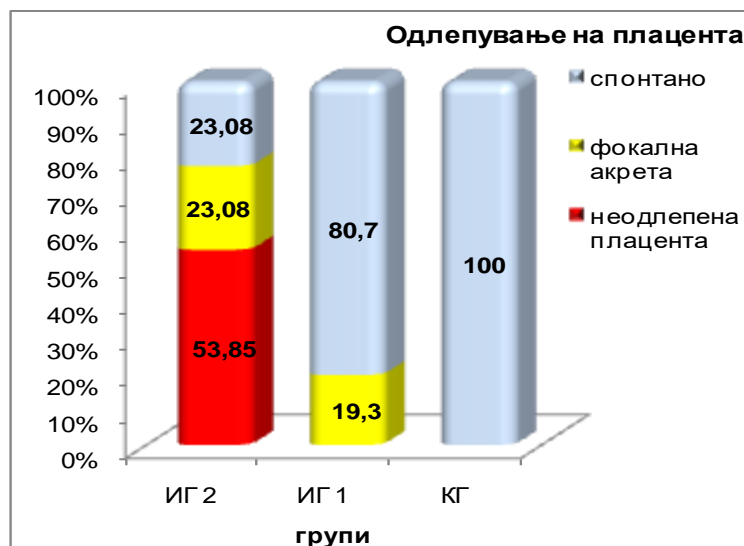
Одлепување на плацента	Групи				p-level
	N	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
спонтано	82	6 (23.08)	46 (80.7)	30 (100)	ИГ2 vs ИГ1 ***p=0.000
фокална акрета	17	6 (23.08)	11 (19.3)	0	
неодлепена плацента	14	14 (53.85)	0	0	ИГ1 vs КГ *p=0.014

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

p(Fisher's exact test)

*sig p<0.05, ***sig p<0.0001

Слика 32. Графички приказ на дистрибуција на пациентките од испитуваните групи и контролната група според начинот на одлепување на плацентата



4.12 Параметри на новороденчето

❖ телесна тежина

Просечната телесна тежина на новороденчињата изнесуваше 2679.2 ± 577.6 , 2803.1 ± 633.2 и 3218.0 ± 340.1 грама, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ. Медијаната на телесната тежина беше 2730, 2980 и 3250 грама, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ. (табела 33, слика 33)

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во телесната тежина на новороденчињата од трите групи, која се должи на значајно поголема телесна тежина на новороденчињата од контролната група во однос на ИГ2 и (post-hoc $p = 0.000012$) и во однос на ИГ1 (post-hoc $p = 0.0012$). (табела 33)

Табела 33. Телесна тежина на новороденчињата од испитуваните групи и контролната група

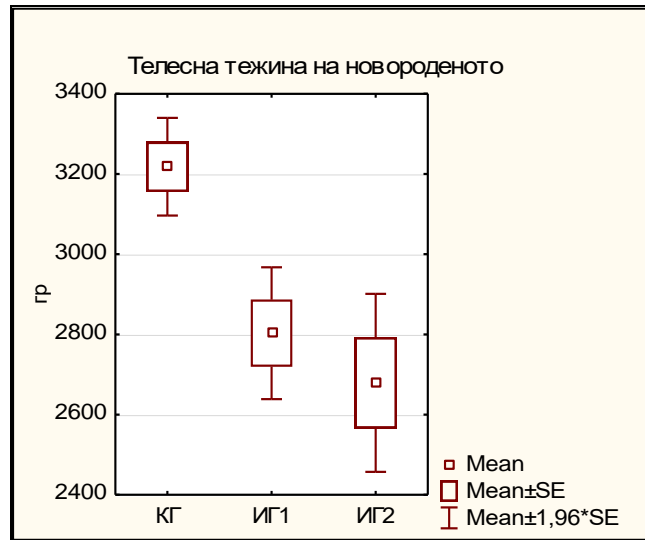
Телесна тежина (гр)	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	H=22.7 ***p=0.000000 ИГ2 vs КГ *** p=0.000012
mean \pm SD	2679.2 \pm 577.6	2803.1 \pm 633.2	3218.0 \pm 340.1	
median (IQR)	2730(2340-2980)	2980(2500-3160)	3250(3100-3400)	ИГ1 vs КГ **p=0.0012

ИГ 2-инвазивна плацента, ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal- Walls test, post hoc Mann-Whitney test)

sig $p < 0.01$, *sig $p < 0.0001$

Слика 33. Графички приказ на просечната телесна тежина на новороденчињата од испитуваните групи и контролната група



❖ телесна должина

Новороденчињата од трите групи имаа сигнификантно различна телесна должина ($p < 0.0001$). Post-hoc анализата како сигнификантна ја потврди разликата меѓу ИГ2 и КГ ($p = 0.000017$) и меѓу ИГ1 и КГ ($p = 0.00338$). Телесната должина на новороденчињата од КГ беше значајно поголема од телесната должина на новороденчињата од двете испитувани групи, со медијана од 50, 47 и 49 см, соодветно во КГ, ИГ2 и ИГ1. (табела 34)

Новороденчињата од ИГ2, ИГ1 и КГ имаа просечна телесна должина од 46.8 ± 2.7 , 47.5 ± 3.8 и 49.8 ± 0.8 см, соодветно. (табела 34, слика 34)

Табела 34. Телесна должина на новороденчињата од испитуваните групи и контролната група

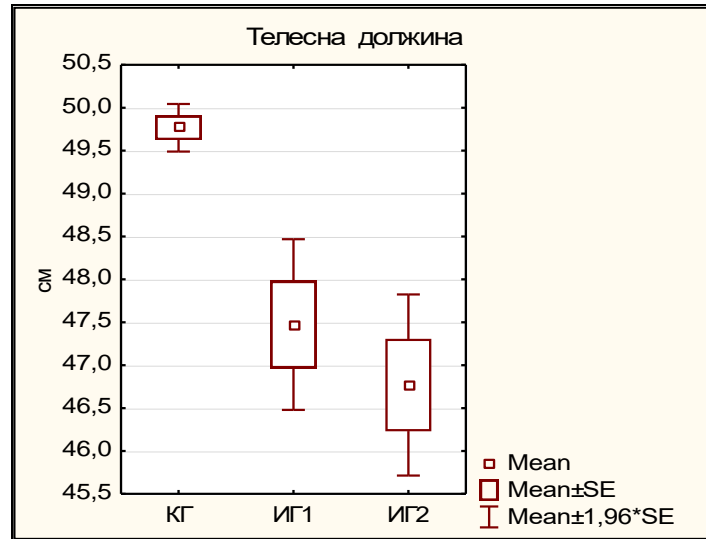
Телесна должина (см)	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	$H=22.03$ *** $p=0.000000$
mean ± SD	46.8 ± 2.7	47.5 ± 3.8	49.8 ± 0.8	ИГ2 vs КГ *** $p=0.000017$
median (IQR)	47 (46 – 48)	49 (46 – 50)	50 (49 – 50)	ИГ1 vs КГ ** $p=0.00338$

ИГ 2-инвазивна плацента, ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal- Walls test, post hoc Mann-Whitney test)

sig p<0.01, *sig p<0.0001

Слика 34. Графички приказ на просечната телесна должина на новороденчињата од испитуваните групи и контролната група



❖ -Апгар скор

Табела 35 ја презентира дистрибуцијата на вредноста на Апгар скорот првата минута во трите групи.

Мнозинството новороденчиња во трите групи првата минута се оценети со Апгар скор 8 – 20(76.92%) во ИГ2, 40(70.18%) во ИГ1 и 25(83.33%) во КГ. Апгар скор 6 имаа само новороденчињата од двете испитувани групи – 2(7.69%) во ИГ2 и 6(10.53%) во ИГ1.

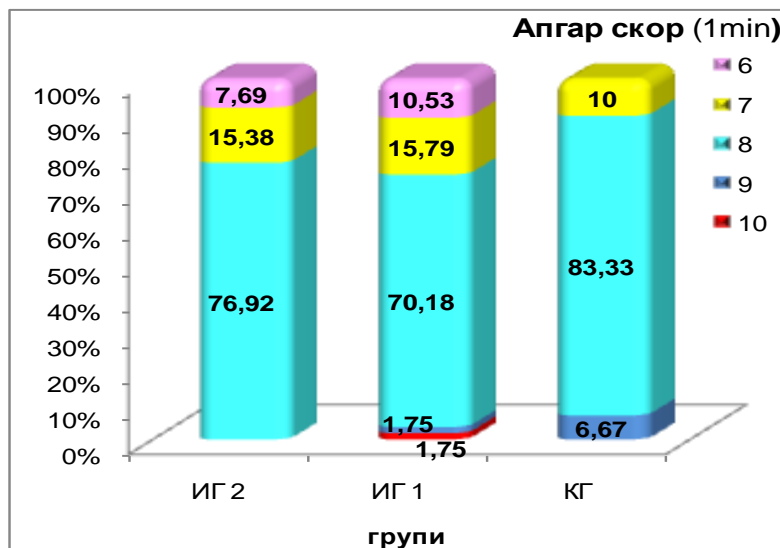
Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на новороденчиња со вредноста на Апгар скорот првата минута 6, 7, 8, 9 и 10, меѓу групите инвазивна плацента, неинвазивна плацента и контролата (p=0.47). (табела 35, слика 35)

Табела 35. Дистрибуција на вредности на Апгар скор 1-ва минута во испитуваните групи и контролната група

Апгар скор (1-ва мин)	Групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
6	8	2 (7.69)	6 (10.53)	0	Fisher'exact p=0.47
7	16	4 (15.38)	9 (15.79)	3 (10)	
8	85	20 (76.92)	40 (70.18)	25 (83.33)	
9	3	0	1 (1.75)	2 (6.67)	
10	1	0	1 (1.75)	0	

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

Слика 35. Графички приказ на дистрибуција на Апгар скор 1-ва минута во испитуваните групи и контролната група



Вредноста на Апгар скор во првата минута не се разликуваше сигнификантно меѓу ИГ2, ИГ1 и КГ ($p=0.126$). Половина новороденчиња од трите групи првата минута имаа Апгар скор 8 (median=8). (табела 36)

Табела 36. Вредности на Апгар скор 1-ва минута во испитуваните групи и контролната група

Апгар скор (1-ва мин)	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	H=4.1 p=0.126
min- max	6 – 8	6 – 10	7 – 9	
median (IQR)	8 (8 – 8)	8 (7 – 8)	8 (8 – 8)	

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal- Walls test)

Во петата минута по раѓањето, аргар скор 6 беше регистриран само кај новороденчињата од ИГ2 – 2(7.69%), аргар скор 7 кај новороденчињата од двете испитувани групи – 2(7.69%) во ИГ2 и 7(12.28%) во ИГ1.Новороденчињата од КГ почесто од новороденчињата од ИГ2 и ИГ1 имаа скор 9 – 22(73.33%), 12(46.15%) и 33(57.89%), соодветно. Аргар скор 10 беше регистриран кај 3(5.26%) новороденчиња од ИГ1 и 2(6.67%) од КГ. (табела 37; слика 36)

Во меѓугрупните споредби статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на новороденчиња со аргар скор 6, 7, 8, 9 и 10 петата минута беше потврдена меѓу ИГ2 и КГ (p=0.027). (табела 37)

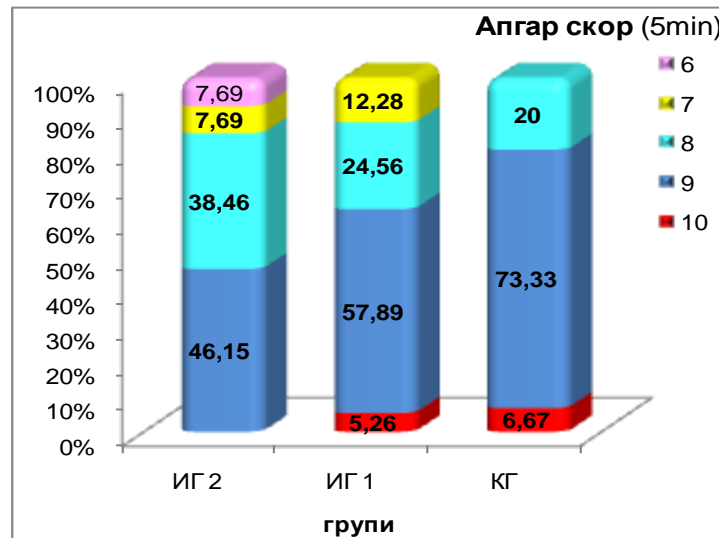
Табела 37. Дистрибуција на вредности на Апгар скор 5-та минута во испитуваните групи и контролната група

Апгар скор (5-та мин)	Групи				p-level
	n	ИГ 2 n (%)	ИГ 1 n (%)	КГ n (%)	
6	2	2 (7.69)	0	0	Fisher'exact p=0.057 ИГ2 vs ИГ1 p=0.144 ИГ2 vs КГ *p=0.027 ИГ1 vs КГ p=0,186
7	9	2 (7.69)	7 (12.28)	0	
8	30	10 (38.46)	14 (24.56)	6 (20)	
9	67	12 (46.15)	33 (57.89)	22 (73.33)	
10	5	0	3 (5.26)	2 (6.67)	

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

*sig p<0.05

Слика 36. Графички приказ на дистрибуција на Апгар скор 5 -та минута во испитуваните групи и контролната група



Медијаната на аргар скорот во петата минута изнесуваше 8 во ИГ2, 9 во ИГ1 и КГ.

Вредноста на аргар скорот во петата минута сигнификантно се разликуваше меѓу групите инвазивна плацента и контролата ($p=0.034$). (табела 38)

Табела 38. Апгар скор 5-та минута во испитуваните групи и контролната група

Апгар скор (5-та мин)	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	H=8.33 *p=0.0156
min- max	6 – 9	7 – 10	8 – 10	ИГ2 vs КГ *p=0.034
median (IQR)	8 (8 – 9)	9 (8 – 9)	9 (9 – 9)	

ИГ 2-инвазивна плацента , ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

H(Kruskal- Walls test, post hoc Mann-Whitney test)

*sig p<0.05

❖ гестациска недела при породување

Пациентките од трите групи сигнификантно се разликуваа во однос на неделата во која е завршено раѓањето ($p < 0.0001$). Оваа вкупна сигнификантност меѓу трите групи се должи на разликата меѓу КГ и двете испитувани групи ($p = 0.000114$). Во КГ беше регистрирана значајно подолга недела во која е завршено раѓањето во однос на двете испитувани групи, со просечна вредност од 39.4 наспроти 35.8. (табела 39, слика 37)

Табела 39. Недела во која е завршена раѓањето во испитуваните групи и контролната група

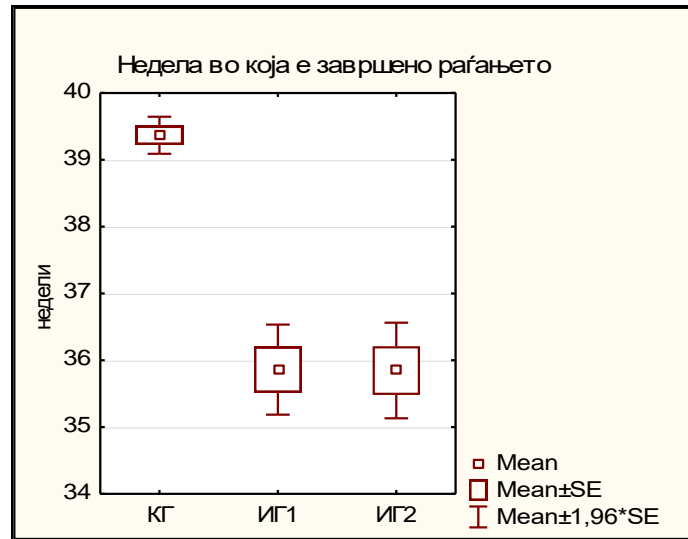
Недела во која е завршено раѓањето	Групи			p-level
	ИГ 2	ИГ 1	КГ	
N	26	57	30	F=31.02 ***p=0.000000
mean ± SD	35.8 ± 2.6	35.8 ± 2.6	39.4 ± 0.8	ИГ2 vs КГ ***p=0.000114
min- max	32.4 – 39	28 – 39.2	37.4 – 40.4	ИГ1 vs КГ ***p=0.000114

ИГ 2-инвазивна плацента, ИГ 1-неинвазивна плацента, КГ

F(Analysis of Variance, post hoc Tukey honest test)

***sig $p < 0.0001$

Слика 37. Графички приказ на просечна недела на завршена бременост во испитуваните групи и контролната група



Во студијата е применета Линеарна логистичка регресиона анализа за да се покаже дали возраста на мајката и трите анализирани мајчини плазматски биомаркери сигнификантно се асоцирани со развој на плацента акрета спектрум..

Во Униваријантниот регресионен модел сите вклучени параметри сигнификантно асоцираат со ПАС ($p=0.001$, $p=0.034$, $p=0.033$ и $p=0.004$, соодветно за возраста, ПАИ 1, $p_{\text{Тие 2}}$ и ВЕГФР 2). Сите овие параметрите потоа се вклучени во Мултиваријантен регресионен модел, кој како независни сигнификантни фактори за развој на ПАС ги детерминираше возраста ($p=0.005$), $p_{\text{Тие 2}}$ ($p=0.044$) и ВЕГФР 2 ($p=0.024$).

Табела 43. Логистичка регресиона анализа за ПАС

	Униваријантна				Мултиваријантна			
	Ex(B)	p	95% CI for Exp (B)		Ex(B)	p	95% CI for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
возраст	1.419	**0.001	1.111	1.814	1.343	**0.005	1.136	1.588

ПАИ 1	0.983	*0.034	0.963	1.004	0.984	0.114	0.969	0.999
Тие 2	1.534	*0.033	1.069	2.538	1.228	*0.044	1.017	1.483
ВЕГФР 2	1.647	**0.004	0.975	2.413	1.386	*0.024	1.110	1.731

*sig p<0.05, **sig p<0.01

4.13 Валидност на мајчините биомаркери ПАИ1, рТие2 и ВЕГФР 2 во одредување на ПАС

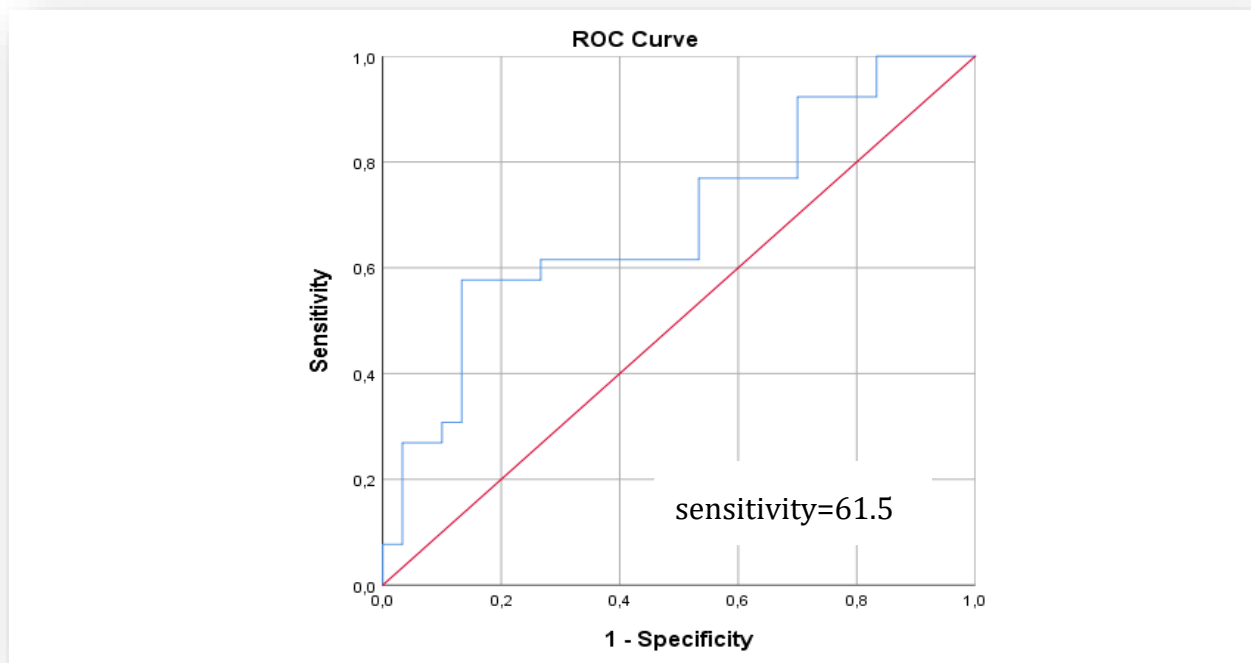
Во истражувањето е користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на мајчините биомаркери плазминоген активатор инхибитор 1, растворлив Тие 2, васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 како тестови за детекција на плацента акрета спектрум (ПАС).

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за плазминоген активатор инхибитор 1 (ПАИ 1) во одредување на плацента акрета спектрум има вредност од 0.69 (AUC=0.696, CI 95% 0.548-0.831), што укажува дека овој плазматски биомаркер има доволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум.

Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 41.18 ng, со сензитивност од 61.5%, специфичност од 63.3%. (табела 40, слика 38)

Табела 40.

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ПАИ1	0.696	0.072	0.015	0.548	0.831



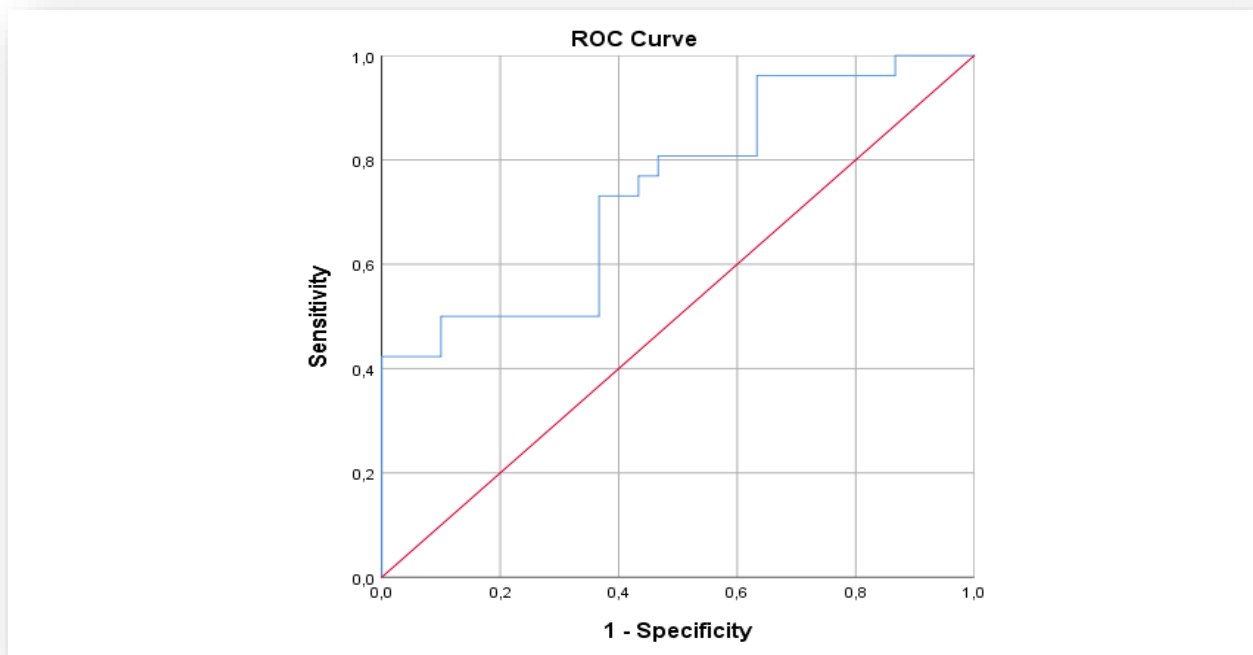
Слика 38. ROC крива за ПАИ1 во детекција на ПАС

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за растворлив Тие 2 (Тие 2) во одредување на плацента акрета спектрум има вредност од 0.742 (AUC=0.742, CI 95% 0.612-0.872), што укажува дека овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум.

Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 6 ng, со сензитивност од 73.1%, специфичност од 63.3%. (табела 41, слика 39)

Табела 41.

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Тие 2	0.742	0.066	0.002	0.612	0.872



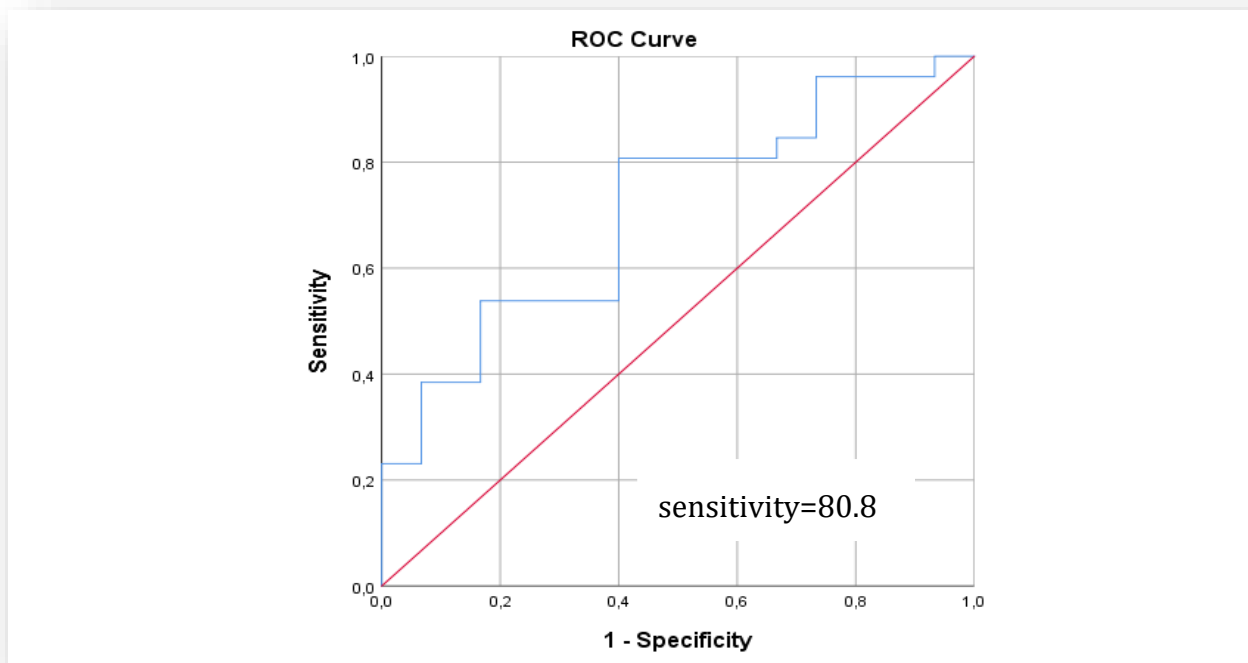
Слика 39. ROC крива за TUE2 во детекција на ПАС

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за растворлив TUE 2 (TUE 2) во одредување на плацента акрета спектрум има вредност од 0.742 (AUC=0.742, CI 95% 0.612-0.872), што укажува дека овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум.

Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 6 ng, со сензитивност од 73.1%, специфичност од 63.3%. (табела 42, слика 40)

Табела 42.

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ВЕГФР 2	0.710	0.07	0.007	0.573	0.847



Слика 40. ROC крива за ВЕГФР2 во детекција на ПАС

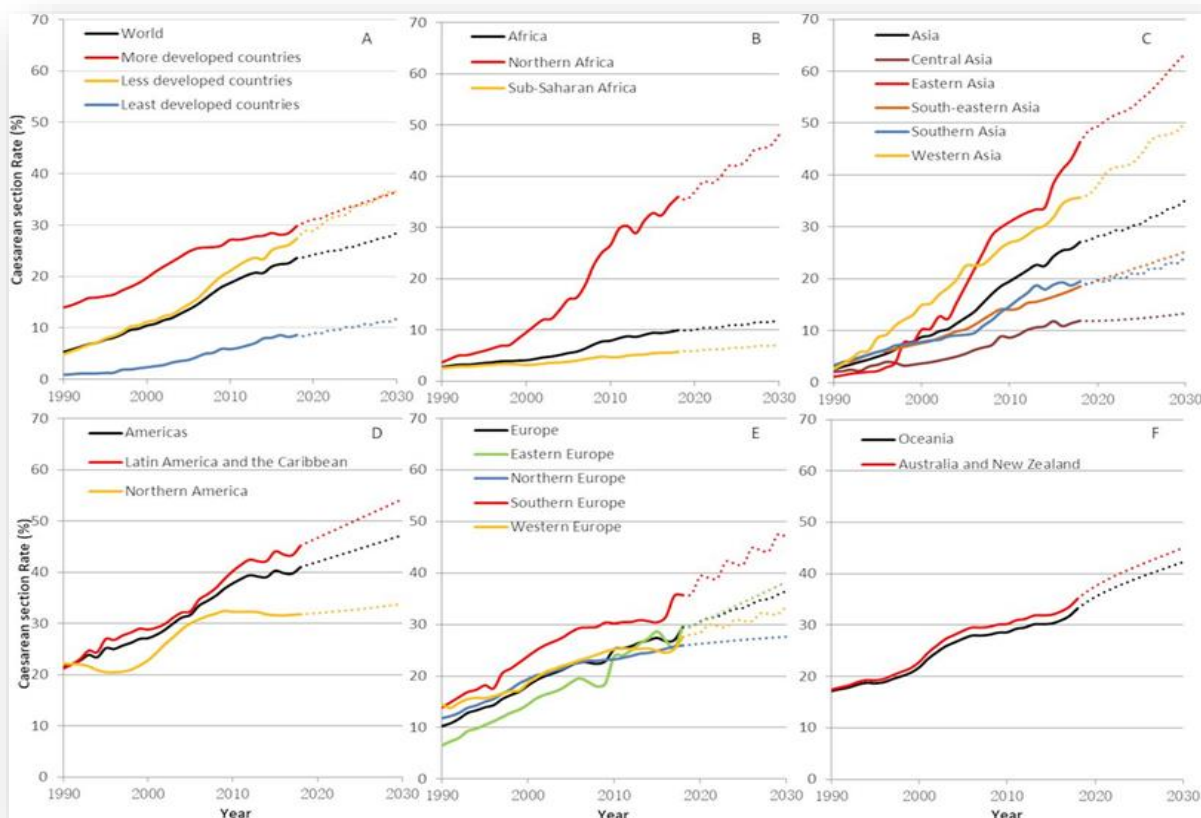
Во табела 43 сумарно е прикажана предикторната способност на анализраните мајчини биомаркери во предикција на плацента акрета спектрум.

Табела 43. Дијагностичка вредност на мајчини плазматски биомаркери во предикција на ПАС

	AUC (95% CI)	sensitivity	specificity
ПАИ1	0.696 (0.548 – 0.831)	61.5	63.3
Тие 2	0.742 (0.612 – 0.872)	73.1	63.3
ВЕГФР 2	0.710 (0.573 – 0.847)	80.8	60.0

V. ДИСКУСИЈА

Во Република Северна Македонија годишно има околу 20.000 раѓања, од кои на Универзитетската Клиника за Гинекологија и Акушерство-Скопје годишно има околу 5000 породувања. Притоа процентот на Царски резови според СЗО на светско и на регионално ниво расте и изнесува за 21 % во регионот, а 31% во нашата земја, односно 39,3% во 2019 година а веќе приближно 42% во 2022 година (Слика 7.1)



Слика 7.1 Трендови (1990-2018) и проекции (2030) на глобално, регионално и субрегионално ниво за стапката на Царски рез⁹⁶.

Зголемената стапка на Царскиот рез, а соодветно на тоа и зголемената потреба од повторување на истите во секоја наредна бременост се особено значаен ризик фактор за појава на ПАС а со тоа и зголемување на морбидитетот и морталитетот кај мајката.

Тоа со себе носи многу големи трошоци не само за време на дијагностицирањето на пациентката, но и во текот на породувањето, а посебно по породувањето за третман и грижа на мајката но и на самото новороденче. Исто така за згрижување на овие компликации потребен е обучен акушерски, анестезиолошки, но и хируршки кадар од различна специјалност.

Особено значајно е да се направи правилна и рана селекција на пациентките кои спаѓаат во ризичната група. Потоа по соодветна тријажа да бидат упатени во терциерна здравствена установа каде најсоодветно со сите расположливи ресурси истите би се третирале.

ПАС претставува состојба која е потенцијално животна загрозувачка. Со оглед на зголемувањето на стапката на царскиот рез во светски рамки, инциденцата за ПАС, најверојатно, во иднина ќе се зголеми уште многу повеќе. Затоа, клиничарите треба да бидат свесни за сите потешкотии поврзани со дијагностиката и предизвиците поврзани со менаџментот на оваа состојба^{94,95}. Собирање на податоци за перспективни студии за дијагнозата и менаџмент на ПАС, обезбедување на корелација помеѓу пренатална ултразвучна детекција, клиничкиот степен на ПАС во моментот на породувањето како и хистопатологијата, е од особена важност за да се обезбедат најдобрите опции за скрининг, дијагноза и менаџмент на пациентките со ПАС⁹³.

Затоа е од голем интерес подобрување на исходот од истите на што се темели оваа докторска дисертација.

Во истражувањето партиципираа 113 испитанички, бремени пациентки од ЈЗУ Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство. Притоа 26 пациентки беа во групата со инвазивна плацента, 57 со неинвазивна плацента додека пак во контролната група беа 30 пациентки со прва бременост без сомнение за ПАС и без други пропратни коморбидитети .

Процесот на детекција на биомаркери во мајчината циркулација е објективен, ненинвазивен и исплатлив метод. Претходните истражувања покажле дека биомаркерите може да имаат потенцијална вредност во ПАС дијагнозата. Иако пријавените ПАС биомаркери остануваат неубедливи и не се користат во клиничка

пракса сеуште, сепак значајно е да се напомене дека комбинираниот пристап во дијагностиката на ПАС, односно поделбата на пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента е секако најдобар. Имиџинг методите и детекцијата на биомаркерите би била иднината во дијагностиката на ПАС. Особено е значајно да се напомене дека во неразвиентите земји и руралните средини каде МРИ и УЗ процедурите се тешко достапни, детекцијата на биомаркерите би била таа која ќе ги упати пациентките во терциерна здравствена установа за потемелен пристап во услови на ПАС.⁴⁰

Испитувањето на биомаркери во мајчината циркулација за детекција на пациентки со плацента акрета спектар е прво во нашата земја, што го прави истото доста значајно, напредно и современо.

5.1 Основни карактеристики на пациентките во испитуваната група

❖ Возраст на пациентките

Возраст на 113те испитанички, бремени пациентки од ЈЗУ Универзитетска Клиника за гинекологија и акушерство, на возраст од 18 до 40 години, со просечна возраст од 30.1 ± 5.6 години.

Пациентките беа поделени во 3 групи:

- ✓ ИГ2 составена од 26 пациентки со инвазивна плацента
- ✓ ИГ1 составена од 57 пациентки со неинвазивна плацента
- ✓ КГ составена од 30 пациентки со прва бременост без сомнение за ПАС и без други пропратни коморбидитети.

Пациентките од групата со инвазивна плацента беа на возраст од 28 до 38 години, од групата со неинвазивна плацентна на возраст од 20 до 40 години, додека возраста на пациентките од КГ се движеше од 18 до 36 години. Просечната возраст на пациентките од трите групи беше 32.5 ± 2.7 , 31.6 ± 4.8 и 25.6 ± 6.3 години, соодветно за групите ИГ2, ИГ1 и КГ. Вкупна статистичка разлика беше потврдена меѓу трите

групи во однос на нивната возраст ($p=0.0001$). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби покажа дека вкупната сигнификантност се должи на сигнификантна разлика меѓу ИГ2 наспроти КГ ($p=0.00015$) и ИГ1 наспроти КГ ($p=0.00014$). Пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента беа значајно постари од пациентките од контролната група.

Слични вредности за зголемен ризик за ПАС кај мајки со напредната возраст има и во студијата на Daniela Al Carusi⁹⁷. Таа во својата студија возраста на мајката 35+ ја опишува како потенцијално ризична за ПАС. Во студијата на Saad El Gelany⁹⁸, исто така се утврдува дека возраста на мајката над 32 години, влијае на развојот на ПАС во комбинација со останатите ризик фактори.

❖ *Степен на образование*

Во однос на степенот на образование, во оваа студија без образование беа 2 (7.69%) пациентки од ИГ2; основно образование имаа најчесто пациентките од КГ – 11 (36.67%), следено од пациентките од ИГ2 и ИГ1 – 4 (15.38%) и 6 (10.53%), соодветно; средно образование имаа оформено најчесто пациентките од ИГ1 – 38 (66.67%), следено од пациентките од ИГ2 и КГ – 14 (53.85%) и 10 (33.33%), соодветно; високо образование најчесто имаа завршено пациентките од КГ – 9 (30%), следено од ИГ2 и ИГ1 – 6 (23.08%) и 13 (22.81%), соодветно.

Статистичката анализа како сигнификантна ја потврди разликата во нивото на образование меѓу групите неинвазивна плацента и контролната група ($p=0.004$). Не се најде на сигнификантна разлика во испитаничката група.

Во студијата од 2019 години на El Gelany⁹⁸, пациентките без образование имале скоро четири пати поголем ризик, оние со помеѓу една и шест години образование имале речиси два пати поголем ризик за матернален морбидитет поврзан со ПАС, во споредба со жените со повеќе од 12 години образование. Сепак тие немаат точно заклучено на што се должи оваа разлика.

❖ ИТМ- Индекс на телесна маса

Индексот на телесна маса (ИТМ) кај пациентките од двете испитувани групи беше сличен, односно, тестираната разлика во просечната вредност на ИТМ меѓу пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента беше статистички несигнификантна (28.70 ± 3.8 vs 28.31 ± 3.3 kg/m², p=0.63).

Во двете испитувани групи најчесто беа застапени пациентки со прекумерна телесна тежина .

Тестираната разлика во дистрибуција на пациентки со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и обезни пациентки, меѓу групите со инвазивна и неинвазивна плацента беше статистички несигнификантна (p=0.34).

Слични бројки се добиени и во другите студии кои може да се споредат, со што може да заклучиме дека индексот на телесна тежина нема значајност врз ризикот за развој на ПАС. Како што е студијата на Mathias Vieira⁹⁹ чишто резултати укажуваат дека дебелината не е независен ризик фактор за ПАС или пак ја зголемува сериозноста на ПАС.

❖ Тегоби во бременоста

Тегоби во бременоста сигнификантно почесто имале пациентките од двете испитувани групи во однос на пациентките од контролната група (p<0.0001)

Болки во оваа бременост имале 4 (15.4%) пациенти од ИГ2, 10(17.5%) пациентки од ИГ1 и 2 (6.7%) пациентки од КГ. Анамнестички податок за крварење во бременоста беше добиен само од пациентките од испитуваните групи – 10 (38.5%) од групата со инвазивна и 18 (31.6%) од групата со неинвазивна плацента. Додека пак 2 (7.7%) пациентки со инвазивна плацента имале болки и крварење.

Слични резултати се добиени и во други студии⁴⁸.

❖ *ИВФ и ЕТ*

Во однос на начинот на зачнување на бременоста сите пациентки од ИГ2 и КГ затруднеле спонтано, во ИГ1 една пациентка затруднела со ИВФ.

Статистичката анализа не потврди сигнификантна разлика во начинот на концепција кај пациентките во испитуваните и во контроланата група поради недоволно примероци за статистичка анализа. Во други студии пак како што е студијата на Matsuzaki.S¹⁰⁰ ризикот од ПАС е значително поголем кај жените кои зачнале со ИВФ-ЕТ отколку кај оние со спонтана концепција. Особено пак зголемен е оној ризикот кај пациентки со свеж ембриотрансфер во спородеба со оние кај кои бил направен замрзнат ембриотрансфер¹⁰⁰

❖ *Предходни породувања со царски рез*

Според бројот на породувања со предходен царски рез (>2), во групата на пациентки со инвазивна плацента сигнификантно почесто беа регистрирани пациентки со претходни породувања со царски рез -20 (76.92%), споредено со групата неинвазивна плацента – 28(49.12%), $p=0.017$. Главниот проблем при породување со царски рез е несоодветното заздравување на миометриумот оставајќи фиброзна лузна. Лузното ткиво е слабо васкуларизирано, помалку еластично и склоно кон руптура за време на контракциите во понатамошните бремености и ризикот се зголемува со зголемувањето на бројот на царските резови. Слични на нашите резултати добива и Silver³³ со своите соработници, во неговата студија.

Двете испитувани групи не се разликуваа сигнификантно во однос на претходно породување со еден царски рез ($p=0.57$). Еден претходен царски рез најчесто имаа пациентките со инвазивна плацента – 16 (80%) ,наспроти 19 (67.86%) со неинвазивна плацента.

Во систематската студија на Marchall и сор.³², стапката на плацента акрета спектар се зголемува од 0,3% кај жените со еден царски рез, 6,74% за жени со пет или повеќе породувања со царски рез.³²

❖ *Предходни спонтани породувања*

Предходни спонтани породувања, почесто беа нотирани кај пациентките во групата со неинвазивна плацента, споредно со пациентките од групата со инвазивна плацента, но разликата не беше доволна за да се потврди и статистички како сигнификантна - 13 (22.81%) наспроти 2 (7.69%), $p=0.097$. Двете пациентки од ИГ2 со спонтани претходни породувања имаа по само едно спонтано породување, во ИГ1 беа регистрирани пациентки со 1,2 и 3 претходни спонтани породувања – 9 (69.23%), 3 (23.08%) и 1 (7.69%) пациентки, соодветно. Не беше детектирана статистичка сигнификантна разлика во бројот на претходни спонтани породувања меѓу ИГ2 и ИГ1.

Garmi¹⁰¹ пак во својата студија мултипаритетот, го одредува како сигнификантно значаен ризик фактор за ПАС ($p<0,05$)

❖ *Број на предходни спонтани или артефициелни абортуси*

Пациентките со инвазивна плацента почесто имаа историја на претходни абортуси – 8(30.77%), наспроти 14(24.5%) во групата со неинвазивна плацента. Разликата во дистрибуција на пациентки со и без бремености кои завршиле со абортус меѓу двете испитувани групи не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.55$). Пред се заради малата испитувачка група.

Студијата на Јенابي¹⁰² во 2022 год пак бројот на спонтаните и артефициелните абортуси го прикажува како значаен ризик фактор за ПАС. Оваа студија дава сугестивни докази за зголемен ризик за појава на ПАС кај пациентки со предходни спонтани или артефициелни абортуси со сигнификантност од 0,0001.

❖ *Број на предходни интервенции на матката (полипектомии, миомектомии, хистероскопски ресекции на септум, конизации итн)*

Интервенции на матка заради миом, полип или конизација имаа 4 (15.38%) пациентки од групата со инвазивна плацента, 3 (5.26%) пациентки од групата со неинвазивна плацента, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.12$),

пред се поради малата репрезентативна бројка за статистичка обработка. Миометралните или ендометријалните интервенции на матката се доста значајни како ризик фактори за ПАС, што во својата студија од 2020 година го истакнува Hesht¹⁰³ со своите соработници.

❖ *Гестациска недела на завршување на бременоста*

Пациентките од трите групи сигнификантно се разликуваа во однос на неделата во која е завршено раѓањето ($p < 0.0001$). Оваа вкупна сигнификантност меѓу трите групи се должи на сигнификантна разлика меѓу КГ и двете испитувани групи ($p = 0.000114$). Според RCOG 2018, како идеална гестациска недела за терминирање на бременоста придружена со ПАС е одредена 35,0-36,6гн^{51,52}.

Во КГ беше регистрирана значајно подолга недела во која е завршено раѓањето во однос на двете испитувани групи, со просечна вредност од 39.4 гестациски недели. Во испитуваните групи беше одредена 35.8 г.н. како недела на завршување на бременоста, речиси идентично со протоколите на RCOG.

❖ *Родилна тежина и должина на новороденчето*

Просечната телесна тежина на новороденчињата изнесуваше 2679.2 ± 577.6 , 2803.1 ± 633.2 и 3218.0 ± 340.1 грама, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ. Тоа се дожи секако и на времето на завршување на бременоста во согласност со озбилноста на симптоматологијата на мајката. Новороденчињата кои беа родени пред термин беа сеако помали во однос на термиснските новороденчиња од контролната група. Соодветно на тоа и медијалната телесна тежина кај новороденчињата од мајка со инвазивна плацента беа 2730 грама, кај оние од мајка со неинвазивна плацента 2980 грама и кај контролната група, најчесто термински и доносени новороденчиња изнесуваше 3250 грама.

За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во телесната тежина на новороденчињата од трите групи, која се должи на значајно поголема

телесна тежина на новороденчињата од контролната група во однос на ИГ2 и (post-hoc $p=0.000012$) и во однос на ИГ1 (post-hoc $p=0.0012$).

Новороденчињата од трите групи имаа сигнификантно различна телесна должина ($p<0.0001$). Телесната должина на новороденчињата од КГ беше значајно поголема од телесната должина на новороденчињата од двете испитувани групи, со медијана од 50, 47 и 49 см, соодветно во КГ, ИГ2 и ИГ1.

Овие резултати се сосема очекувани и се репортирани во сите други трудови, бидејќи плодот расте со пораст на гестациската недела, односно расте неговата тежина и должина^{51,52}.

❖ *APGAR скор*

Оценување по APGAR е едноставна метода за брза проценка на состојбата на новороденчето веднаш по породувањето. Овој тест е воведен од анестезиологот Virginia Apgar. Резултатот од Апгар-тестот (т.н. Апгар скор) е одреден преку оценување на новороденото преку пет критериуми на скала од нула до два, а потоа со сумирање на добиените пет вредности. Резултатот може да биде од 0 до 10. Почетните букви од критериумите, на англиски јазик, го даваат името APGAR: (Appearance: изглед или боја на кожата, Pulse: пулс, Grimace: гримаса или рефлексна раздразливост, Activity: активност или мускулен тонус, Respiration: респирации, односно дишење). На бебињата со збир меѓу 4 и 6 им е потребна реанимација, која најчесто вклучува вшмукување на содржината од дишните патишта и примена на кислород. На оние со збир помал од 4 им се неопходни поопсежни реанимациони процедури¹⁰⁴.

Во оваа студија согласно резултатите, гестациската недела на породување имаше влијание на вредноста на APGAR скор во првата минута по раѓањето. Пониски вредности на овој параметар беа регистрирани кај предвреме родени новороденчиња. Мнозинството новороденчиња од трите групи во првата минута се оценети со Аргар скор 8 – 20(76.92%) кај пациентките со инвазивна плацента, 40 (70.18%) кај пациентките со неинвазивна плацента и 25(83.33%) во контролната

група. Понизок или Аргаг скор 6 имаа само новороденчињата од двете испитувани групи – 2(7.69%) во ИГ2 и 6(10.53%) во ИГ1.

Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на новороденчиња со вредноста на Аргаг скорот првата минута 6,7,8,9 и 10, меѓу групите инвазивна плацента, неинвазивна плацента и контролата ($p=0.47$).

Во петата минута по раѓањето, аргаг скор 6 беше регистриран само кај новороденчињата од ИГ2 – 2(7.69%), аргаг скор 7 кај новороденчињата од двете испитувани групи – 2 (7.69%) во ИГ2 и 7 (12.28%) во ИГ1. Од КГ почесто од новороденчињата од ИГ2 и ИГ1 имаа скор 9 – 22(73.33%), 12(46.15%) и 33(57.89%), соодветно. Највисока вредност на Аргаг скор 10 беше регистриран кај 3(5.26%) новороденчиња од ИГ1 и 2(6.67%) од КГ.

Во меѓугрупните споредби статистичка сигнификантна разлика во дистрибуција на новороденчиња со аргаг скор 6,7,8,9 и 10 петата минута беше потврдена меѓу ИГ2 и КГ ($p=0.027$).

Тоа повторно укажува на побрзо стабилизирање на новороденчињата, поврзано со неонаталната зрелост, во петтата минута од контроланата група во однос на оние од мајка со неинвазивна а особено на оние од мајка со инвазивна плацента.

Сите овие резултати се сосема очекувани при тоа што знаеме дека предвремено родените новороденчиња имаат полош неонатален исход а со тоа и понизок APGAR скор¹⁰⁴.

5.2 Ултра звучни знаци за ПАС

Златен стандард за дијагностика и детекција на плацента акрета спектар како и плацента превија сеуште представува ултразвукот и тоа трансвагиналната или трансабдоминалната ултразвучна проценка^{14,15}. Раната и навремена детакција на ултразвучните знаци за ПАС се оние кои би ја направиле правата тријажа и би ја упатиле пациентката во терциерна здравствена установа за понатамошна евалуација и третман. Според студиите од Фондацијата за фетална медицина одредени ултразвучни знаци се со особено значајна процентуална застапеност кај

пациентките каде се потврдува постоењето на ПАС^{14,15,16}. Притоа губењето на чистата зона помеѓу плацентата и миометриумот се среќава кај повеќе од 70% од пациентките со ПАС, додека пак миометралното истенчување кај над 50% од нив^{16,17}. Појава на лакуни со турбулентен ток како и појава на плацентарно испакнувања се среќаваат кај понапреднатите стадиуми на ПАС како што се плацента инкрета или појава на егзофитични маси вон утерус, кај плацента перкрета^{14,16,17}.

Во оваа студија пациентките се следени со трансвагинална и трансабдоминална сонда при нивната тријажа и прераспределба во испитуваната група. Притоа ултразвучните знаци за ПАС и плацента превија сигнификантно се разликуваат меѓу двете испитувани групи ($p < 0.0001$).

Кај пациентките од групата неинвазивна плацента почесто беше детектиран само еден ЕХО знак: губење на чиста зона на лежиштето на плацентата – 3(5.26%) кај ИГ 2, наспроти 0 кај ИГ 1. Абнормални плацентарни лакуни со турбулентен ток – 2(3.51%) кај ИГ 1 и плацента превија – 46(80.7%) кај ИГ 1 наспроти 6(23.08%) кај ИГ 2.

Кај пациентките од групата инвазивна плацента (ИГ 2) почест беше наод на повеќе ЕХО знаци за ПАС: губење на чиста зона на лежиштето на плацентата и плацента превија – 6(23.08%) кај ИГ1, наспроти 2(3.51%) кај ИГ 2, губење на чиста зона на лежиштето на плацентата, абнормални плацентарни лакуни со турбулентен ток и плацента превија – 12(46.15%) кај ИГ2 наспроти 2(3.51%) кај ИГ1.

5.3 Хемограм кај пациентките

При влез во студијата кај сите пациентки освен 2мл крв за испитување на биомаркерите, е земена и 2мл крв за диференцијална крвна слика која рутински и по протокол се зема во третиот триместар од бременоста. Во зависност од вредностите на крвните параметри се одредува дали има потреба од дополнителна терапија, а некогаш и хоспитализација на пациентката. Во оваа студија се

пресметани вредностите на хемоглобинот (Хгб), хематокритот (Хцт), број на еритроцити (Ер), број на леукоцити (Ле), број на тромбоцити (Тр).

❖ *Хемоглобин*

Просечните вредности на хемоглобин се покажаа како највисоки во КГ (118.23 ± 8.9 g/l), пониски во ИГ1 (117.33 ± 10.3 g/l), најниски во ИГ2 (109.08 ± 11.3 g/l).

За $p=0.00125$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на хемоглобин меѓу трите групи.

Со post-hoc анализата за меѓугрупни споредби се покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно пониски вредности на хемоглобин регистрирани во групата инвазивна плацента во однос на групата на неинвазивна плацента ($p=0.0027$) и во однос контролната група ($p=0.0033$).

Ниското ниво на хемоглобин за време на бременоста може да влијае на плацентарната ангиогенеза и да предизвика заостанување во растот на плодот и ниска родилна тежина според студијата на Tabrizi¹⁰⁵. Притоа повторно во нашата студија добивме слични вредности и забележавме дека постои и поврзаност помеѓу пониската вредност на хемоглобинот со неправилната плацентарна ангиогенеза како и помалата фетална тежина кај пациентките од испитуваната група 2, со инвазивна плацента во споредба со оние од испитуваната група со неинвазивна плацента и контролната група.

❖ *Хематокрит*

Пациентките од трите групи сигнификантно се разликуваа во однос на зачестеноста на наод на намален хематокрит ($p=0.0047$). Во меѓугрупните споредби како статистички сигнификантна се потврди разликата меѓу двете испитувани групи во однос на контролната ($p=0.017$ за тестираната разлика меѓу ИГ1 наспроти КГ, и $p=0.001$ за тестираната разлика меѓу ИГ2 наспроти КГ). Пациентките од групите со инвазивна и неинвазивна плацента сигнификантно почесто од пациентките од контролата имаа намален хематокрит. Односно во групата на пациентки со

инвазивна плацента – 13(50%), групата на пациентки со неинвазивна плацента - 19(33.33%) и -3(10%) кај пациентките во контролната група.

❖ *Еритроцити*

Бројот на еритроцитите во диференцијалната крвна слика кај пациентките во оваа студија покажа дека има несигнификантно различни вредности меѓу пациентите од ИГ2, ИГ1 и КГ ($p=0.95$).

Просечниот број на еритроцити беше 4.50 ± 1.8 , 3.99 ± 0.3 и $4.07 \pm 0.2 \cdot 10^{12}/L$, соодветно во двете испитувани групи со инвазивна и неинвазивна плацента, и контролната група.

Согласно вредноста на медијаната, 50% пациенти од трите групи имаа еритроцити повеќе од $4.1 \cdot 10^{12}/L$.

❖ *Леукоцити*

Леукоцитите во диференцијалната крвна слика кај пациентките во нашата студија имаа просечни вредности од $13.45 \pm 3.0 \cdot 10^9/L$ во ИГ2, $12.63 \pm 3.7 \cdot 10^9/L$ во ИГ1, $13.29 \pm 3.5 \cdot 10^9/L$ во КГ. Не беше потврдена статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи во однос на вредностите на леукоцитите ($p=0.53$).

Додека пак покачени леукоцити сигнификантно различно беа регистрирани меѓу трите групи пациентки ($p=0.047$).

Во меѓугрупните споредби како статистички сигнификантна се потврди разликата меѓу двете испитувани групи ($p=0.035$), како резултат на значајно почест наод на покачени леукоцити кај пациентките со инвазивна плацента – 22(84.62%) наспроти 35(61.4%). Во КГ покачени леукоцити имаа 24(80%) пациентки, несигнификантно поретко од ИГ2, а несигнификантно почесто од ИГ1.

Во студијата од 2022год на Keles¹⁰⁶ биле анализирани податоци од 273 пациенти за покачени инфламаторни параметри, од нив, 68 (24,9%) биле од групата со ПАС и 205 (75,1%) пациенти од групата на плацента превија. Значајни разлики се

забележани коефициент неутрофил-лимфоцит, и коефициент тромбоцит-лимфоцит ($p = 0,006$, $p = 0,002$, соодветно).

Kharisma¹⁰⁷ пак во својата студија бележи дека ПАС има мултифакторијална етиологија, од кои една е хронично воспаление на базалната мембрана и децидуалните структури, одтаму пак и зголемената инфаламторна реакција и покачените вредности на леукоцитите.

❖ *Тромбоцити*

Во нашата студија тромбоцитите имаа несигнификантно различни вредности меѓу трите групи ($p=0.3$). Просечните вредности на тромбоцити изнесуваа 252.69 ± 61.3 , 243.02 ± 44.1 и $259.67 \pm 43.7 \cdot 10^9/L$, соодветно во ИГ2, ИГ1 и КГ. Кај 2(3.51%) пациентки од групата со неинвазивна плацента беа регистрирани покачени тромбоцити, што не беше доволно за статистичка анализа.

5.4 Биомаркери во мајчината плазма

Во неколку студии биле испитувани биомаркери, во матерналната плазма, при што било утврдено нивно сигнификантно зголемување или намалување во услови на ПАС. Во трудот на Scott A. Shainker³⁸, објавен 2020год. во Америчкиот Журнал за обстетриција и гинекологија, јасно докажал поврзаност на плазматски биомаркери (протеини), испитувајќи повеќе од 21 од нив, јасно зголемени биле само 3 и тоа антитромбин 3, растворлив Тие 2, васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2, а намалена била вредноста кај ПАИ1.

Додека пак трудот на N.Desai³⁹ објавен 2014год во официјалното списание Пренатална дијагностика, на Интернационалното здужение за пренатална дијагностика (ISPD), докажува дека уште во првиот триместар од бременоста, испитувано паралелно со тестот за анеуплоидии, вредноста на ПАПП-А (плазма протеин-а поврзан со бременоста) покажува сигнификантно зголемување кај пациентките со ПАС, додека пак не се покажало зголемување на сл-ХГЦ кај овие пациентки, односно вредноста била иста кај оние од контролната група.

Процесот на детекција на биомаркери во мачината циркулација е објективен, ненинвазивен и исплатлив метод. Претходните истражувања покажале дека биомаркерите може да имаат потенцијална вредност во ПАС дијагнозата. Иако пријавените ПАС биомаркери остануваат неубедливи и не се користат во клиничка пракса сеуште, сепак значајно е да се напомене дека комбинираниот пристап во дијагностиката на ПАС ,односно поделбата на пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента е секако најдобар. Имиџинг методите и детекцијата на биомаркерите би била иднината во дијагностиката на ПАС.

5.4.1 ПАИ-1 (*SERPINE1*)

Плазминоген активатор инхибитор-1 представува се синтетизира во ендотелните клетки, хепатоцитите и адипоцитите. Исто така може да се ослободи од активираниите тромбоцити. ПАИ-1 е главен регулатор на активацијата на фибринолитичкиот систем; ги инхибира плазминоген активаторите (tPA) и плазминоген активаторите од типот на урокиназа (uPA). Неговото мерење е индицирано за необјасниви благи до умерени задоцнети нарушувања на крварењето, обично поврзани со траума или операција. Исто така е индициран за идиопатски артериски или венски тромбоемболизам ако се исклучени други причини за тромбофилија. Се смета и дека има функција во спречување на неправилна трофобластна инвазија.

Во оваа студија е земена мајчина крв во третиот триместар од бременоста, во така наречена КЗ ЕДТА епрувета која понатаму се центрифугираше и обработуваше, за понатамошно одредување на вредноста на овој биомаркер.

Пациентките со инвазивна плацента, неинвазивна плацента и пациентките од контролната група сигнификантно се разликуваа во однос на плазматскиот биомаркер плазминоген активатор инхибитор 1 ($p=0.029$).

Со *post-hoc* анализата со која се споредувани меѓугрупните вредности се покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисоки вредности на ПАИ1 во испитуваната група со неинвазивна плацента во однос на испитуваната група со инвазивна плацента ($p=0.035$). Се добија и значајно повисоки вредности

во контролната група во споредба со оние на групата со инвазивна плацента ($p=0.015$). Се доби медијана од 20.21 ng во групата со инвазивна плацента, 47.09 ng во групата со неинвазивна плацента и медијана од 51.09 ng во контролната група.

Просечните измерени плазматски концентрации за ПАИ1 изнесуваа 37.80 ± 33.62 во групата со инвазивна плацента, 58.63 ± 49.0 во групата со неинвазивна плацента и 75.25 ± 69.3 ng во контролната група.

Во студијата на Shainker и сор³⁸, е откриено дека случаите на ПАС имаат намалени нивоата на плазминоген активатор инхибитор 1 или ПАИ-1. Со блокирање на активацијата на плазминоген до плазмин, ПАИ-1 го промовира опстанокот на фибринот, кој го регрутира и активира сигналот на патот кој води до ангиогенезата вклучувајќи ги ВЕГФР и TGF- β .³⁸

Zirong Guo и сор¹¹⁰ во својот труд објавен Кинескиот медицински журнал, од 2023 година, наведува многу слично како и во оваа студија, дека плазминоген активатор инхибитор 1, го блокира активирањето на плазминогенот во плазмин, што резултира со фибрин - активирачки сигнални патишта кои ја промовираат ангиогенезата. Долното регулирање на ПАИ-1 може да одрази компензациона промена и неправилна трофобластна инвазија, како што се случаите на ПАС.

Додека пак, Ida Argesnar и сор¹⁰⁹, во своето истражување добива дека нивоата на ПАИ-1 во мајчината плазма, немаат место во дневната клиничка практика поврзани со компликации на бременоста и неправилна плацентарна инвазија¹⁰⁹.

Во ова истражување е пресметана поврзаноста на ПАИ-1 со постпарталната хеморагија. Притоа се добија многу интересни вредности, односно е докажано дека постои сигнификантна поврзаност помеѓу ПАИ-1 и постпарталната хеморагија со вредност $p=0,026$

Согласно вредноста на Spearman-овиот коефициент на ранк корелација, поврзаноста меѓу постпарталната хеморагија и ПАИ-1 беше негативна, односно индиректна ($R= -0.209$). Во услови на зголемена количина на крварење во текот на породувањето, се забележува намалено ниво на ПАИ-1.

Во истражувањето е користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на мајчините биомаркери плазминоген активатор инхибитор 1, растворлив Тие 2, васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 како тестови за детекција на плацента акрета спектрум (ПАС).

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за плазминоген активатор инхибитор 1 (ПАИ 1) во одредување на плацента акрета спектрум има вредност од 0.69 (AUC=0.696, CI 95% 0.548-0.831), што укажува дека овој плазматски биомаркер има доволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум.

Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 41.18 ng, со сензитивност од 61.5%, специфичност од 63.3%.

5.4.2 ВЕГФР-2

Претставува единечен протеин произведен од многу клетки кој го стимулираат создавањето на крвните садови. Сите членови на фамилијата ВЕГФР ги стимулираат клеточните одговори со врзување со тирозин киназните рецептори (ВЕГФРс) на клеточната површина. ВЕГФР-2 спаѓа во подсемејството на фактори на раст, односно растечки фактор од цистински јазли. Тие се важни единечни протеини вклучени во двете васкулогенези (де ново формирање на ембрионалниот циркулаторен систем) и ангиогенеза (раст на крвните садови од постоечката васкуларизација⁴². ВЕГФР-2 потребен е за балансирање на формирањето на нови крвни садови, одржување и ремоделирање на постоечките, за време на развојот, како и во веќе постоечките ткива⁴³. Сепак, ВЕГФР-2 е исто така изразен во трофобластниот слој во човечката плацента, се претпоставува дека игра улога во трофобластната трансформација во инвазивни интраваскуларни трофобласти. Има значајна функција во имплантацијата, формирањето на децидуа и одржувањето на бременоста³⁸.

Вредноста на плазматската концентрација на ВЕГФР-2 во група

За детекција и одредување на вредноста на ВЕФР-2, во оваа студија е земена мајчина крв во третиот триместар од бременоста, во така наречена КЗ ЕДТА епрувета која понатаму се центрифугираше и обработуваше.

Васкуларниот ендотелијален фактор на раст рецептор 2 презентираше сигнификантно различни вредности кај пациентките со инвазивна плацента, неинвазивна плацента и пациентките од контролната група ($p=0.026$).

Post-hoc анализата за меѓугрупни споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисоки вредности на ВЕФР-2 во групата на пациентки со инвазивна плацента во однос на оние од групата со неинвазивна плацента ($p=0.037$). Значајно повисоки вредности на ВЕФР-2 исто така добивме во групата на пациентки со инвазивна плацента во однос на пациентките од контролната група со сигнификантност од ($p=0.029$). Притоа добивме вредност со медијана од 8.77 ng кај пациентките од испитуваната група со инвазивна плацента. Медијаната за пациентките од групата со неинвазивна плацента беше 7.52 ng, додека пак истата во контролната група изнесуваше 6.9 ng.

Просечната измерена плазматска концентрација за ВЕФР-2 изнесуваше 12.57 ± 9.5 ng, во групата на пациентки со инвазивна плацента та на пациентки со неинвазивна плацента беше 7.84 ± 3.7 ng, а кај контролната група изнесуваше 7.19 ± 2.9 ng.

Во студијата на Shainker и соp³⁸, било откриено дека случаите на ПАС имаат зголемени вредности на ВЕФР-2, и притоа ја валидира неговата способност да се применува како биомаркери за оваа состојба.

Tseng и Chou во својот труд исто така добиле дека постои нагорна регулација на голем број на ангиогени фактори на раст, вклучувајќи го и васкуларниот ендотелен фактор на раст рецептор 2 и ангиопоетин-2 во случаите со ПАС

Zirong Guo во својот најнов труд објавен 2023 година во Кинескиот медицински журнал⁴⁰, биомаркерите пријавени во ПАС студиите ги дели во пет категории: (1) пептиди и протеини, (2) васкуларни ендотелни фактори, (3) ДНК, (4) РНК, и (5) клетки. Притоа во услови на ПАС покачени биомаркери добиле за Алфа фето протеин, ПАПП-А (плазма протеин-а поврзан со бременоста), исхемија модифициран

албумин (ИМА), тропонин I, мозочен натриуретичен пептид (ProBNP), декорин, ВЕГФР-2, р Тие-2, антитромбин III (АТ III) и безклеточна фетална РНК (cffRNA).

Во нашето истражување беше и пресметана поврзаноста на ВЕГФР-2 со постпарталната хеморагија. Притоа добивме вредност со статистичка сигнификантност од $p=0.00014$, односно докажавме дека постои поврзаност помеѓу ВЕГФР-1 и постпарталната хеморагија .

Согласно вредноста на Spearman-овиот коефициент на ранк корелација, поврзаноста меѓу интраоперативната хеморагија и ВЕГФР-2 беше позитивна, односно директна ($R=0.35$).

Со ова може да потврдиме дека кај зголемена количина на крварење во текот на породувањето, се бележи зголемено ниво на васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2.

Во истражувањето беше користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на мајчините биомаркери плазминоген активатор инхибитор 1, растворлив Тие 2, васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 како тестови за детекција на плацента акрета спектрум (ПАС).

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 (ВЕГФР 2) во одредување на плацента акрета спектрум има вредност од 0.71 (AUC=0.71, CI 95% 0.573-0.847). Тоа ни укажува дека овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум.

Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 7.26 ng, со сензитивност од 80.8%, специфичност од 60%.

5.4.3 Растворлив Тие-2

Представува растворлив рецепторен фрагмент од Тие-2, ендотелен рецептор тирозин киназа. Р Тие-2 содржи лиганд врзувачки домен на рецепторот и може да врзува ангиопоетини, спречувајќи ја нивната интеракција со клеточниот Тие-2 и со

тоа да ја инхибираат ангиопоетинската акција. P Tie-2 се генерира со протеолитско расцепување и ослободување на ектодоменот од рецепторот со целосна должина лоциран на клеточната површина^{46,47}. P Tie-2 е зголемен кај голем број на болести. Представува специфичен рецептор на ендотелиалната тирозин киназа која се активира од ангиопоетин - 1. Активирањето на растворливиот Tie-2 придонесува за нормален развој и стабилност на крвните садови. Игра улога во правилниот децидуален развој и плацентацијата^{44,45}. Растворливиот Tie-2 исто така се однесува во некои хематопоеетски матични клетки и пероцити.

За детекција и одредување на вредноста на p Tie-2, во оваа студија е земена мајчина крв во третиот триместар од бременоста, во така наречена КЗ ЕДТА епрувета која понатаму се центрифугираше и обработуваше.

Во однос на плазматските вредности на биомаркерот растворлив Tie-2, со вредност $p=0.0046$, се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу трите анализирани групи.

Односно кај пациентките со инвазивна плацента беа измерени сигнификантно повисоки вредности во однос на пациентките со неинвазивна плацента, и во однос на пациентките од контролната група (post-hoc $p=0.02$ и $p=0.002$, соодветно). Се доби вредност на медијана и тоа од 7.22 ng во испитуваната група на пациентки со инвазивна плацента, понатаму 5.81 ng во испитуваната група со неинвазивна плацента и медијана од 4.71 ng во контролната група.

Просечните измерени плазматски концентрации за Tie 2 изнесуваа 10.89 ± 10.9 , во групата на пациентки со инвазивна плацента. Вредност од 6.13 ± 2.9 добивме во групата на пациентки со неинвазивна плацента, и 5.09 ± 2.2 ng во контролната група.

Shainker и сор³⁸, во својата студија открива дека случаите на ПАС имаат зголемени вредности на p Tie-2, притоа забележува дека тоа може да придонесе за формирање на т.н. абнормални плацентарни васкуларни езерца, бидејќи васкуларниот фенотип во овој случај е многу сличен кај оние пациентки со генетска мутација на патеката на Tie-2.

Во ревијалниот труд на Zirong Guo, објавен 2023 година во Кинескиот медицински журнал⁴⁰ се прикажуваат слични вредности на нашиот труд. Односно вредноста на

антиангиогениот, растворлив Тие-1, опаѓа во ПАС. За разлика од тоа, рТие-2 кој има изразена улога во ангиогенезата на ендотелните клетки, има покачени вредности во плазмата кај пациентките со плацвента акрета спектар.

Во оваа студија се направи и анализирана корелација на количината на интраоперативно крварење со концентрацијата на испитуваниот плазматски биомаркер рТие-2 и се доби вредност со статистичка сигнификантност $p=0.0002$.

Согласно вредноста на Spearman-овиот коефициент на ранк корелација, поврзаноста меѓу интраоперативната хеморагија со вредноста на рТие 2 позитивна, односно директна ($R=0.341$).

Притоа може да се наведе дека при зголемена постпартална хеморагија, нивото на растворлив Тие 2 е зголемено.

Во истражувањето е користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на мајчините биомаркери плазминоген активатор инхибитор 1, растворлив Тие 2, васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 како тестови за детекција на плацента акрета спектрум (ПАС).

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за растворлив Тие 2 (Тие 2) во одредување на плацента акрета спектрум има вредност од 0.742 ($AUC=0.742$, CI 95% 0.612-0.872).

На овој начин се докажува дека овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум.

Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е вредноста на рТие-2= 6 ng, со сензитивност од 73.1%, специфичност од 63.3%.

5.5 Постпартална хеморагија

Според дефиницијата на СЗО постпородилно крварење се дефинира како губење на крв во висина од 500 ml по вагинаалното породување или 1000 ml по царскиот рез

во првите 24 часа по раѓањето. Светската здравствена организација во март 2023 година, во Дубаи се произнесе со податоци за постпарталната хеморагија (ППХ) - како водечка причина за смртноста на мајката во светот. Секоја година, околу 14 милиони жени се среќаваат со ППХ што резултира со околу 70.000 смртни случаи кај мајките на глобално ниво. Дури и кога жените преживуваат, тие често имаат потреба од итни хируршки интервенции за да го контролираат крварењето и може да останат со доживотна репродуктивна попреченост.

Зголемениот број на царски резови на глобално ниво, како и ризиците за нивно последователно повторување се главната причина за зголемување на бројот на пациентки со ПАС. Неправилно вгнездената постелка или акрета спектрумот се водечка причина за матерналниот морталитет поради голема крвозагуба во текот на породувањето, односно царскиот рез.

Во оваа студија сите пациентки од двете испитувани групи и 28(93.33%) од контролата имаа постпартално крварење. Во однос на количината на хеморагијата, кај сите пациентки од групата со инвазивна плацента таа изнесуваше повеќе од 1500 ml; кај пациентките од групата со неинвазивна плацента количината на постпартална хеморагија најчесто изнесуваше помеѓу 1000 и 1500 ml; кај сите пациентки од контролната група, количината на постпартална крвозагуба изнесуваше помалку од 500 ml. Со тоа се докажува дека крвозагубата е поголема соодветно на неправилната плацентарна инвазија.

5.6 Начин на завршување на раѓањето

Царски рез со хистеректомија без аднексектомија (SC HTA sine BSO) се смета за златен стандард при третман на инвазивна плацентација^{59,60}. Сепак, исто така, овој радикален пристап е поврзан со висока стапка (40-50%) на мајчин морбидитет, пред се поврзана со обилно крварење и можност за повреда на околните органи во тек на операцијата, но и стапка на смртност дури до 7% поради масивни ППХ^{59,61}.

Во нашата студија пациентките од трите групи во однос на начинот на завршување на раѓањето се разликуваа помеѓу себе пред се поради дијгнозата кои ја имаа.

Кај пациентките со инвазивна плацента и анамнеза за повеќе предходни породувања со царски рез, во комбинација со плацента превија, раѓањето беше извршено со SC et HTA sine BSO.

Во групата неинвазивна плацента, кај 30(52.63%) пациентки беше извршен SC, кај 14(24.56%) пациентки ReSc, кај 7(12.28%) TriSc, кај 4(7.02%) Quadri Sc, и кај 2(3.51%) пациентки беше извршено Quainti Sc.

Кај пациентките од контролната група раѓањето доминантно беше спонтаното терминско породување, додека кај останатите 10(33.33%) беше извршен царски рез одреден по акушерска индикација.

5.7 Начин на одлепување на плацентата

Интраоперативниот менаџмент за трите различни видови на ПАС нарушувања (акрета, инкрета, перкрета) во суштина се исти, освен во некои посебни услови, како плацента перкрета која се протега до екстраутерин ткиво.^{108,34,35} Притоа при планиран или итен царски рез кај пациентка со ПАС, има различен пристап при породување на плацентата веднаш по породување, односно екстракција на плодот.

Кај состојби суспектни за неинвазивна плацента или плацента превија се препорачува експектативно одлепување на плацентата од сопствената утерина контракција, без интравенско администрирање на утеротоник.

Кај состојби каде делумно се одлепува а делумно останува вгнездена во териниот сид, хирургот и неговиот тим одлучуваат за понатамошниот исход на оперативниот зафат.

Кај состојби каде постои инкрета или перкрета, дијагностицирана и предоперативно, по екстракцијата на плодот следи само затварање на инцизијата на самиот утерус и во зависност од хируршката и институционалната спремност дали ќе следи хистеректомија или конзервативно ќе се третира истата^{108,34,35}.

Во оваа студија спонтано одлепување на плацентата е детектирано кај сите пациентки од контролната група. Исто така спонтанно одлепување кај 6 (23.08%)

пациентки од групата со инвазивна плацента. Кај 46(80.7%) пациентки од групата со неинвазивна плацента плацентата се одлепи исто така спонтано.

Плацента акрета, односно наод на пенетрирање на трофобласните вили низ целата дебелина на децидуата беше детектирано кај 6 (23.08%) пациенти од групата со инвазивна плацента и 11(19.3%) пациентки од групата со неинвазивна плацента.

Неодлепена плацента, која остана *in situ* се нотираше кај 14(53.85%) пациентки од групата со инвазивна плацента.

Соодветно на начинот на завршување на бременоста кај пациентките од нашата студија и начинот на одлепување на плацентата сигнификантно се разликуваше меѓу трите групи ($p < 0.0001$).

VI. ЗАКЛУЧОК

1. Ова е прва студија во нашата држава од ваков тип која ја истражува поврзаноста помеѓу концентрациите на биомаркерите ПАИ-1 ,ВЕРФР-2 и рТие-2 со исходот на пациентката со ПАС. Ние добивме поврзаност на концентрацијата на овие биомаркери и исходот од бременоста.
2. Уште поважно, идентификувавме дека променетите вредности на овие биомаркери се произразени кај оние пациентки со подлабока инвазија на плацентата.
3. Во оваа студија сите пациентки од двете испитувани групи и од контролата група имаа одредено постпартално крварење. Во однос на количината на хеморагијата, кај сите пациентки од групата со инвазивна плацента таа изнесуваше повеќе од 1500 ml; кај пациентките од групата со неинвазивна плацента количината на постпартална хеморагија најчесто изнесуваше помеѓу 1000 и 1500 ml; кај сите пациентки од контролната количината на постпартална крвозагуба изнесуваше помалку од 500 ml. Со тоа се укажува дека крвозагубата е поголема соодветно на неправилната плацентарна инвазија
4. Во оваа студија пациентките од трите групи во однос на начинот на завршување на раѓањето се разликуваа помеѓу себе пред се поради дијгнозата кои ја имаа. Кај пациентките со инвазивна плацента и анамнеза за повеќе предходни породувања со царски рез, во комбинација со плацента превија, раѓањето беше извршено со SC et HTA sine BSO. Во групата неинвазивна плацента, кај 52.63% беше извршен SC, кај 24.56%- ReSc, кај 12.28%- TriSc, кај 7.02%-Quadri Sc, додека 3.51% пациентки беше извршено Quainti Sc. Кај пациентките од контролната група раѓањето доминантно беше спонтаното терминско породување, додека кај останатите 33.33% беше извршен царски рез одреден по акушерска индикација. Со тоа потврдивме дека степенот на инвазија на плацентата е пресуден за начинот на породување и исходот на мајката.
5. Соодветно на начинот на завршување на бременоста кај пациентките од студијата и начинот на одлепување на плацентата сигнификантно се

разликуваше меѓу трите групи ($p < 0.0001$). Спонтанно одлепување на плацентата се забележа кај сите пациентки од контролната група. Спонтанно одлепување се следеше и кај 23.08% пациентки од групата со инвазивна плацента и 80.7% пациентки од групата со неинвазивна плацента плацентата. Наод на пенетрирање на трофобласните артерии низ целата дебелина на децидуата беше детектирано кај 3.08% пациентки од групата со инвазивна плацента и 19.3% пациентки од групата со неинвазивна плацента. Наод на неодлепена плацента, која остана *in situ* се нотираше кај 53.85% пациентки од групата со инвазивна плацента. Со тоа се потврди и поврзаноста на плацентарната инвазија, оперативниот тек но и исходот на мајката.

6. Возраста на пациентките се покажа како значаен ризик фактор кај пациентките со ПАС. Пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента беа значајно постари од пациентките од контролната група. Вкупна статистичка разлика беше потврдена меѓу трите групи во однос на нивната возраст ($p = 0.0001$). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби покажа дека вкупната сигнификантност се должи на сигнификантна разлика меѓу ИГ2 наспроти КГ ($p = 0.00015$) и ИГ1 наспроти КГ ($p = 0.00014$).
7. Индексот на телесна маса (ИТМ) кај пациентките од двете испитувани групи беше сличен, односно, тестираната разлика во просечната вредност на ИТМ меѓу пациентките со инвазивна и неинвазивна плацента во оваа студија беше статистички несигнификантна ($p = 0.63$).
8. Во однос на предходните спонтани породувања, односно паритетот, почесто се среќаваа кај пациентките во групата со неинвазивна плацента, споредно со пациентките од групата со инвазивна плацента, но разликата не беше доволна за да се потврди и статистички како сигнификантна (22.81%) наспроти (7.69%), $p = 0.097$.
9. Во испитуваните групи бременоста заврши во 35.8 г.н, речиси идентично со протоколите на RCOG. Пациентките од трите групи сигнификантно се разликуваа во однос на неделата во која е завршено раѓањето ($p < 0.0001$). Оваа вкупна сигнификантност меѓу трите групи се должи на сигнификантна разлика меѓу КГ и двете испитувани групи ($p = 0.000114$). Во КГ беше

регистрирана значајно понапредна гестациска недела во која е завршено раѓањето во однос на двете испитувани групи, со просечна вредност од 39.4 гестациски недели.

10. За $p < 0.0001$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во телесната тежина на новороденчињата од трите групи, која се должи на значајно поголема телесна тежина на новороденчињата од контролната група во однос на ИГ2 и (post-hoc $p = 0.000012$) и во однос на ИГ1 (post-hoc $p = 0.0012$). Телесната должина на новороденчињата од КГ беше значајно поголема од телесната должина на новороденчињата од двете испитувани групи, со медијана од 50, 47 и 49 см, соодветно во КГ, ИГ2 и ИГ1.

Овие резултати се сосема очекувани и се репортирани во сите други трудови, бидејќи е многу јасно дека плодот расте со пораст на гестациската недела односно расте неговата тежина и должина

11. Ултразвучните знаци за ПАС и плацента превија значително се разликуваа меѓу двете испитувани групи ($p < 0.0001$). Кај пациентките од групата неинвазивна плацента почесто од пациентките од групата инвазивна плацента беше детектиран еден ултразвучен знак: губење на чиста зона на лежиштето на плацентата (5.26%) наспроти - 0, абнормални плацентарни лакуни со турбулентен ток (3.51%) и плацента превија (80.7%) наспроти (23.08%). Кај пациентките од групата инвазивна плацента почест наод беше постоење на повеќе ултразвучни знаци за ПАС: губење на чиста зона на лежиштето на плацентата и плацента превија (23.08%) наспроти (3.51%), губење на чиста зона на лежиштето на плацентата, абнормални плацентарни лакуни со турбулентен ток и плацента превија (46.15%) наспроти (3.51%). Со тоа уште еднаш потврдивме дека ултразвучните знаци во нашата земја се сеуште златен стандард во дијагностиката на ПАС. Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 41.18 ng, со сензитивност од 61.5%, специфичност од 63.3%.

12. Во оваа студиа забележавме дека постои и поврзаност помеѓу пониската вредност на хемоглобинот со неправилната плацентарна ангиогенеза како и

помалата фетална тежина кај пациентките од испитуваната група со инвазивна плацента во споредба со оние од испитуваната група со неинвазивна плацента и контролната група. Просечните вредности на хемоглобин се покажаа како највисоки во КГ (118.23 ± 8.9 g/l), пониски во ИГ1 (117.33 ± 10.3 g/l), најниски во ИГ2 (109.08 ± 11.3 g/l). За $p=0.00125$ се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на хемоглобин меѓу трите групи.

13. Пациентките со инвазивна плацента, неинвазивна плацента и пациентките од контролната група сигнификантно се разликуваа во однос на плазматскиот биомаркер ПАИ-1 ($p=0.029$). Со post-hoc анализата со која се споредувани меѓугрупните вредности се покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисоки вредности на ПАИ1 во испитуваната група со неинвазивна плацента во однос на испитуваната група со инвазивна плацента ($p=0.035$). Се добија и значајно повисоки вредности во контролната група во споредба со оние на групата со инвазивна плацента ($p=0.015$). Овој плазматски биомаркер има доволна дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акреата спектрум. Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 41.18 ng, со сензитивност од 61.5%, специфичност од 63.3%.
14. Во ова истражување беше и пресметана поврзаноста на ПАИ-1 со постпарталната хеморагија. Притоа се добија многу интересни вредности, односно докажавме дека постои сигнификантна поврзаност помеѓу ПАИ-1 и постпарталната хеморагија со вредност $p=0,026$
15. ВЕФР- 2 презентираше сигнификантно различни вредности кај пациентките со инвазивна плацента, неинвазивна плацента и пациентките од контролната група ($p=0.026$). Post-hoc анализата за меѓугрупни споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно повисоки вредности на ВЕФР-2 во групата на пациентки со инвазивна плацента во однос на оние од групата со неинвазивна плацента ($p=0.037$). Значајно повисоки вредности на ВЕФР-2 исто така добивме во групата на пациентки со инвазивна плацента во однос на пациентките од контролната група со сигнификантност од

- ($p=0.029$). Во истражувањето беше користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на ВЕГФР- 2 како тестови за детекција на плацента акрета спектрум (ПАС). Овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум. Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е 7.26 ng, со сензитивност од 80.8%, специфичност од 60%.
16. Во ова истражување беше и пресметана поврзаноста на ВЕГФР-2 со постпарталната хеморагија. Притоа добивме вредност со статистичка сигнификантност од $p=0.00014$, односно докажавме дека постои поврзаност помеѓу ВЕГФР-1 и постпарталната хеморагија. Потврдивме дека во услови на зголемена на количина на крварење во текот на породувањето, вредноста на васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор 2 е зголемена.
17. Во однос на плазматските вредности на биомаркерот растворлив Тие-2, со вредност $p=0.0046$, се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика меѓу трите анализирани групи. Односно кај пациентките со инвазивна плацента беа измерени сигнификантно повисоки вредности во однос на пациентките со неинвазивна плацента, и во однос на пациентките од контролната група (post-hoc $p=0.02$ и $p=0.002$, соодветно). Овој плазматски биомаркер е добар тест, со добра дискриминаторска способност во разграничување на пациенти со и без плацента акрета спектрум. Најдобрата гранична вредност (cut off) од која почнува детекција на пациенти со ПАС со плазматски биомаркери е вредноста на $r\text{Тие-2}= 6$ ng, со сензитивност од 73.1%, специфичност од 63.3%.
18. Во оваа студија се направи и анализирана корелација на количината на интраоперативно крварење со концентрацијата на испитуваниот плазматски биомаркер $r\text{Тие-2}$ и се доби вредност со статистичка сигнификантност $p=0.0002$. Притоа може да заклучиме дека при зголемена постпартална хеморагија, се забележува зголемено ниво на растворлив Тие 2.
19. Потребни се дополнителни студии направени на поголем обем на пациенти во нашата држава, за да се утврди краткорочно и долгорочно клиничко

значење за мајката и новороденчето на добиените резултати и вредности на биомаркерите во однос на веќе ултразвучно поставента дијагноза за ПАС. Најдобро би било да се направи алгоритам специјализиран за нашата популација по кој би се воделе во одредување на ризикот на пациентките суспектни за ПАС

20. Особено е значајно да се напомене дека во неразвиентите земји и руралните средини каде МРИ и УЗ процедурите би биле тешко достапни, детекцијата на биомаркерите би била таа која ќе ги упати пациентките во терциерна здравствена установа за потемелен пристап во услови на дијагноза на ПАС.

VII. РЕФЕРЕНЦИ

1. Eltaweel, N.A., Hefnawy, A.Y. (2023). History of Placenta Accreta Spectrum. In: Shazly, S.A., Nassr, A.A. (eds) Placenta Accreta Spectrum. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-10347-6_1
2. Forster DS. A case of placenta accreta. *Can Med Assoc J.* 1927; 17: 204– 207
3. Piñas Carrillo A, Chandraharan E. Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. *Womens Health (Lond).* 2019 Jan-Dec;15:1745506519878081. doi: 10.1177/1745506519878081. PMID: 31578123; PMCID: PMC6777059.
4. Tsoucalas G, Sgantzos M (2017) Calculating Pregnancy's Duration in Ancient Greece. Gestational, or Fetal Age? *Obstet Gynecol Int J* 6(3): 002/ogij. 2017.06.00209
4. "placenta" Archived 2016-01-30 at the Wayback Machine. Online Etymology Dictionary
5. Henry George Liddell, Robert Scott, "A Greek-English Lexicon", at Perseus Archived 2012-04-05 at the Wayback Machine
6. Mitra A (31 January 2020). "How the placenta evolved from an ancient virus". WHYY. Retrieved 9 March 2020.
7. Chuong EB. The placenta goes viral: Retroviruses control gene expression in pregnancy. *PLoS Biol.* 2018 Oct 9;16(10): e3000028. doi: 10.1371/journal.pbio.3000028. PMID: 30300353; PMCID: PMC6177113.
8. Dashe JS, Bloom SL, Spong CY, Hoffman BL (2018). *Williams Obstetrics*. McGraw Hill Professional. ISBN 978-1-259-64433-7.
9. Kiserud T, Acharya G (December 2004). "The fetal circulation". *Prenatal Diagnosis.* 24 (13): 1049–1059. doi:10.1002/pd.1062. PMID 15614842. S2CID 25040285.
10. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 13;2(2):CD007412. doi: 10.1002/14651858.CD007412.pub5. PMID: 30754073; PMCID: PMC6372362.

11. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1458–61.
12. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1226–32.
13. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012; 33:244-51.
14. Jauniaux E, Collins SL, Jurkovic D, Burton GJ. Accreta placentation. A systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:712-21.
15. Alfirevic Z, Tang A-W, Collins SL, Robson SC, Palacios-Jaraquemadas, on behalf of the Ad-hoc International AIP Expert group. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP); an international consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:276-278.
16. Collins SL, Ashcroft A, Braun T, Calda P, Langhoff-Ross J, Morel O et al. Proposed for standardized ultrasound descriptions of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:271-275.
17. Jauniaux E, Bhide A, Burton GJ. Pathophysiology of accreta. In: Silver, R. ed. *Placenta accreta syndrome*. Portland: CRC Press; 2017:13–28.
18. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after caesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:27-36.
19. Jauniaux E, Bhide A, Kennedy A, Woodward P, Hubinont C, Collins S; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140:274-280.
20. Jauniaux E, Collins SL, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: Pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:75-87.

21. Zosmer N, Jauniaux E, Bunce C, Panaiotova J, Shaikh H, Nicolaides KH. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140:326-31.
22. Zosmer N, Fuller J, Shaikh H, Johns J, Ross JA. Natural history of early first-trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:367–375.
23. Panaiotova J, Tokinaka M, Krajewska Km, Zosmer N, Nicolaides KH. Screening for morbid adherent placenta in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:101-106.
24. Wright C, Sibley CP (2011). "Placental Transfer in Health and Disease". In Kay H, Nelson M, Yuping W (eds.). *The Placenta: From Development to Disease*. John Wiley and Sons. pp. 66. ISBN 978-1-4443-3366-4.
25. Kappen C, Kruger C, MacGowan J, Salbaum JM (2012). "Maternal diet modulates placenta growth and gene expression in a mouse model of diabetic pregnancy". *PLOS ONE*. 7 (6): e38445. Bibcode:2012PLoSO...738445K. doi:10.1371/journal.pone.0038445. PMC 3372526. PMID 22701643.
26. Madhusoodanan J (October 10, 2018). "Break on through: How some viruses infect the placenta". *Knowable Magazine*. doi:10.1146/knowable-101018-1
27. Handwerger S, Freemark M (April 2000). "The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development". *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 13 (4): 343–356. doi:10.1515/jpem.2000.13.4.343. PMID 10776988. S2CID 28778529.
28. "Human Placental Lactogen". www.ucsfhealth.org. May 17, 2009. Archived from the original on April 29, 2017. Retrieved July 21, 2017.
29. Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, Dornan S, Jurkovic D, Kayem G, Kingdom J, Silver R, Sentilhes L on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management. Green-top Guideline No. 27a. *BJOG* 2018

30. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 75 – 87.
31. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta* 2008; 29: 639 – 45
32. Marshall NE, Fu, Guise JM. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 262.e1 – 8.
33. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1226 – 32.
34. Jauniaux, E.; Ayres-de-Campos, D.; Langhoff-Roos, J.; Fox, K.A.; Collins, S. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int. J. Gynaecol.Obstet.* 2019, 146, 20–24.
35. Irving C, Hervig AT. A Study of Placenta Accreta. *Surg Gynecol Obstet.* 64th ed. 1937:178–200.
36. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: diagnosis and Management: green-top Guideline No. 27a *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(1): e1–48
37. Morel O, Collins SL, Uzan-Augui J, et al. A proposal for standardized magnetic resonance imaging (MRI) descriptors of abnormally invasive placenta (AIP) - From the International Society for AIP. *Diagn Interv Imaging.* 2019;100(6):319–325.
38. Shinker SA, Silver RM, Modest AM, et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:433.e1-14
39. Desai, N.; Krantz, D.; Roman, A.; Fleischer, A.; Boulis, S.; Rochelson, B. (2014). Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenatal Diagnosis*, 34(2), 159–162. doi:10.1002/pd.4277

40. Guo ZR, Yang HX, Ma JM. Maternal circulating biomarkers associated with placenta accreta spectrum disorders. *Chin Med J* 2023; 136:995–997. doi: 10.1097/CM9.0000000000002241
41. Vaughan DE (August 2005). "PAI-1 and atherothrombosis". *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 3 (8): 1879–83. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x. PMID 16102055. S2CID 6651339.
42. Zygmunt T, Gay CM, Blondelle J, Singh MK, Flaherty KM, Means PC, et al. (August 2011). "Semaphorin-PlexinD1 signaling limits angiogenic potential via the VEGF decoy receptor sFlt1". *Developmental Cell*. 21 (2): 301–14. doi:10.1016/j.devcel.2011.06.033. PMC 3156278. PMID 21802375.
43. Miettinen M, Rikala MS, Rys J, Lasota J, Wang ZF. Vascular endothelial growth factor receptor 2 as a marker for malignant vascular tumors and mesothelioma: an immunohistochemical study of 262 vascular endothelial and 1640 nonvascular tumors. *Am J Surg Pathol*. 2012 Apr;36(4):629-39. doi: 10.1097/PAS.0b013e318243555b. PMID: 22314185; PMCID: PMC3310951.
44. J. Tseng and M. Chou, "Differential expression of growth-, angiogenesis- and invasion-related factors in the development of placenta accreta," *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 45, no. 2, pp. 100–106, 2006.
45. Helena C. Bartels, James D. Postle, Paul Downey, Donal J. Brennan, "Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers", *Disease Markers*, vol. 2018, Article ID 1507674, 11 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1507674>
46. Alawo, D.O.A., Tahir, T.A., Fischer, M. et al. Regulation of Angiopoietin Signalling by Soluble Tie2 Ectodomain and Engineered Ligand Trap. *Sci Rep* 7, 3658 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03981-6>
47. Jeltsch M, Leppanen VM, Saharinen P, Alitalo K (2013). "Receptor Tyrosine Kinase-Mediated Angiogenesis". *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 5 (9): a009183. doi:10.1101/cshperspect.a009183. PMC 3753715. PMID 24003209
48. Placenta accreta spectrum. *Obstetric Care Consensus No. 7. American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2018;132:e259–75.

49. Shamshirsaz AA, Fox KA, Salmanian B, Diaz-Arrastia CR, Lee W, Baker BW , et al . Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 218.e1 – 9.
50. Hudon L, Belfort MA, Broome DR. Diagnosis and management of placenta percreta: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53:509–17
51. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:430–9.
52. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2012; 120:207–11.
53. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Caesarean Section. Consent Advice No. 7. London: RCOG; 2009.
54. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Blood Transfusions in Obstetrics. Green-top Guideline No. 47. London: RCOG; 2015.
55. Belfort MA. Indicated preterm birth for placenta accreta. *Semin Perinatol* 2011; 35:252–6.
56. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 116:835–42
57. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:430–9.
58. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2012; 120:207–11.
59. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Liu S, Bartholomew S, Kramer MS, Liston RM, et al.; Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2015; 125:814–21.
60. Jolley JA, Nageotte MP, Wing DA, Shrivastava VK. Management of placenta accreta: a survey of Maternal-Fetal Medicine practitioners. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:756–60.

61. Esakoff TF, Handler SJ, Granados JM, Caughey AB. PAMUS: placenta accreta management across the United States. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:761–5.
62. Wright JD, Silver RM, Bonanno C, Gaddipati S, Lu YS, Simpson LL, et al. Practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists regarding placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:1602–9.
63. Cal M, Ayres-de-Campos D, Jauniaux E. International survey of practices used in the diagnosis and management of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140:307–11.
64. Eller AG, Bennett MA, Sharshiner M, Masheter C, Soisson AP, Dodson M, et al. Maternal morbidity in cases of placenta accrete managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol* 2011; 117:331–7.
65. Teixidor Vi~nas M, Belli AM, Arulkumaran S, Chandraharan E. Prevention of postpartum hemorrhage and hysterectomy in patients with morbidly adherent placenta: a cohort study comparing outcomes before and after introduction of the Triple-P procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:350–5.
66. El Tahan M, Carrillo AP, Moore J, Chandraharan E. Predictors of postoperative hospitalisation in women who underwent the Triple-P Procedure for abnormal invasion of the placenta. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38:71–3.
67. Shazly SA, Badee AY, Ali MK. The use of multiple 8 compression suturing as a novel procedure to preserve fertility in patients with placenta accreta: case series. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52:395–9.
68. Huang G, Zhou R, Hu Y. A new suture technique for caesarean delivery complicated by hemorrhage in cases of placenta previa accreta. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124:262–3.
69. Kaplanoglu M, Kaplanoglu DK, Koyuncu O. A different approach to placenta previa accreta: intrauterine gauze compress combined B-Lynch uterine compression suture. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42:53–6.
70. El Gelany SA, Abdelraheim AR, Mohammed MM, Gad El-Rab MT, Yousef AM, Ibrahim EM, et al. The cervix as a natural tamponade in postpartum

- hemorrhage caused by placenta previa and placenta previa accreta: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:295.
71. Grace Tan SE, Jobling TW, Wallace EM, McNeilage LJ, Manolitsas T, Hodges RJ. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:445–50.
 72. Woldu SL, Ordonez MA, Devine PC, Wright JD. Urologic considerations of placenta accreta: a contemporary tertiary care institutional experience. *Urol Int* 2014; 93:74–9.
 73. Norris BL, Everaerts W, Posma E, Murphy DG, Umstad MP, Costello AJ, et al. The urologist's role in multidisciplinary management of placenta percreta. *BJU Int* 2016; 117:961–5.
 74. Matsubara S, Kuwata T, Usui R, Watanabe T, Izumi A, Ohkuchi A, et al. Important surgical measures and techniques at caesarean hysterectomy for placenta previa accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:372–7.
 75. Shabana A, Fawzy M, Refaie W. Conservative management of placenta percreta: a stepwise approach. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291:993–8.
 76. Clausen C, Lonn L, Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93:138–43.
 77. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, et al. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010; 115:526–34.
 78. Fox KA, Shamsirsaz AA, Carusi D, Secord AA, Lee P, Turan OM, et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:755–60.
 79. Lin K, Qin J, Xu K, Hu W, Lin J. Methotrexate management for placenta accreta: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291:1259–64.
 80. Legendre G, Zoulovits FJ, Kinn J, Senthiles L, Fernandez H. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:910–3.

81. Mazzon I, Favilli A, Grasso M, Horvath S, Gerli S. Is the cold loop hysteroscopic technique a myometrial sparing treatment for placenta accrete residuals in a puerperal uterus? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1613–6.
82. Abouzahr, C (1998). "Antepartum and postpartum haemorrhage". In Murray, Christopher J. L.; Lopez, Alan D. (eds.). *Health Dimensions of Sex and Reproduction: The Global Burden of Sexually Transmitted Diseases, HIV, Maternal Conditions, Perinatal Disorders, and Congenital Anomalies*. Harvard School of Public Health. pp. 172–174. ISBN 978-0-674-38335-7.
83. Lalonde, André (May 2012). "Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings". *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 117 (2): 108–118. doi:10.1016/j.ijgo.2012.03.001. PMID 22502595. S2CID 34206676.
84. WHO recommendation on uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. 2021. hdl:10665/340796. ISBN 978-92-4-001384-1.
85. Grönvall, Maiju; Tikkanen, Minna; Tallberg, Erika; Paavonen, Jorma; Stefanovic, Vedran (2013). "Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: A series of 50 cases from a tertiary teaching hospital". *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 92 (4): 433–438. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01531.x. PMID 22913383. S2CID 2851504.
86. Diemert, Anke; Ortmeyer, Gerhard; Hollwitz, Bettina; Lotz, Manuela; Somville, Thierry; Glosemeyer, Peter; Diehl, Werner; Hecher, Kurt (2012). "The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 206 (1): 65.e1–65.e4. doi:10.1016/j.ajog.2011.07.041. PMID 22000893
87. El-Hamamy E, B-Lynch C (2009). "A worldwide review of the uses of the uterine compression suture techniques as alternative to hysterectomy in the management of severe post-partum haemorrhage". *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 25 (2): 143–149. doi:10.1080/01443610500040752. ISSN 0144-3615. PMID 15814393. S2CID 43454496.

88. "Professor Christopher B-Lynch: A worthy son of Sierra Leone; an inspiration to us". Awareness Times. November 2, 2006. Archived from the original on 2012-07-30. Retrieved 1 October 2012.
89. B-Lynch, C; et al. (March 1997). "The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported". *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 104 (3): 372–375. doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb11471.x. PMID 9091019. S2CID 9995113.
90. Gibbs, Ronald S.; et al. (2008). *Danforth's Obstetrics and Gynecology* (10 ed.). Lippincott Williams and Wilkins. p. 455. ISBN 978-0-7817-6937-2.
91. Studd, John; et al. (2006). *Progress in Obstetrics and Gynaecology*. Vol. 17. Elsevier Science Limited. p. 269. ISBN 978-0-443-10313-1.
92. Saxena, Richa (2011). *Tips and Tricks in Operative Obstetrics and Gynecology*. Jaypee Brothers Medical Pub. p. 243. ISBN 978-9350252383. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR; Fetal Imaging
93. Workshop Invited Participants. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *J Ultrasound Med* 2014;33:745–57.9.
94. Vahanian SA, Lavery JA, Ananth CV, Vintzileos A. Placental implantation abnormalities and risk of preterm delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:S78–90.
95. Ruiters L, Eschbach SJ, Burgers M, Rengerink KO, van Pampus MG, Goes BY, et al. Predictors for emergency cesarean delivery in women with placenta previa. *Am J Perinatol* 2016; 33:1407–14
96. Ana Pilar Betran et al. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005671

97. Carusi DA. The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Dec;61(4):733-742. doi: 10.1097/GRF.0000000000000391. PMID: 30204619.
98. El Gelany, S., Mosbeh, M.H., Ibrahim, E.M. et al. Placenta Accreta Spectrum (PAS) disorders: incidence, risk factors and outcomes of different management strategies in a tertiary referral hospital in Minia, Egypt: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 19, 313 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2466-5>
99. Vieira MC, Rijken MJ, Braun T, Chantraine F, Morel O, Schwickert A, Stefanovic V, van Beekhuizen H, Collins SL; International Society for Placenta accreta spectrum (IS-PAS). The relation between maternal obesity and placenta accreta spectrum: A multinational database study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021 Mar;100 Suppl 1:50-57. doi: 10.1111/aogs.14075. PMID: 33811335.
100. Matsuzaki S, Nagase Y, Takiuchi T, Kakigano A, Mimura K, Lee M, Matsuzaki S, Ueda Y, Tomimatsu T, Endo M, Kimura T. Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Apr 28;11(1):9205. doi: 10.1038/s41598-021-88551-7. PMID: 33911134; PMCID: PMC8080594.
101. Garmi G, Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. *Obstet Gynecol Int.* 2012; 2012:873929. doi: 10.1155/2012/873929. Epub 2012 May 7. PMID: 22645616; PMCID: PMC3356715.
102. Ensiyeh Jenabi, Zohreh Salimi , Saeid Bashirian, Salman Khazaei, Erfan Ayubi , The risk factors associated with placenta previa: An umbrella review , Vol117, Jan. 2022 .Pages 21-27. doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.009
103. Hecht, J.L., Baergen, R., Ernst, L.M. et al. Classification and reporting guidelines for the pathology diagnosis of placenta accreta spectrum (PAS) disorders: recommendations from an expert panel. *Mod Pathol* 33, 2382–2396 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0569-1>
104. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259. *Anesth Analg.*

- 2015 May;120(5):1056-1059. doi: 10.1213/ANE.0b013e31829bdc5c. PMID: 25899272.
105. Moghaddam Tabrizi F, Barjasteh S. Maternal Hemoglobin Levels during Pregnancy and their Association with Birth Weight of Neonates. *Iran J Ped Hematol Oncol.* 2015;5(4):211-7. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26985354; PMCID: PMC4779156.
106. Keles A, Dagdeviren G, Yucel Celik O, Karatas Sahin E, Obut M, Cayonu Kahraman N, Celen S. Systemic immune-inflammation index to predict placenta accreta spectrum and its histological subtypes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Jul;48(7):1675-1682. doi: 10.1111/jog.15254. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35365935.
107. Yuktiana Kharisma, Meike Rachmawati, Abdul Hadi Hassan et al. Association between Chronic Inflammation of Basal Plate and Decidua Existences with Placenta Accreta Spectrum, August 2022 *Global Medical & Health Communication (GMHC)* 10(2) DOI:10.29313/gmhc.v10i2.9060
108. Xiyao Liu;Yu Wang;Yue Wu;Jing Zeng;Xi Yuan;Chao Tong;Hongbo Qi; (2021). What we know about placenta accreta spectrum (PAS). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, (), -. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.02.001
109. Agersnap I, Nissen PH, Hvas AM. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) in Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Jul;48(5):607-624. doi: 10.1055/s-0041-1742082. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35021249.
110. Guo, Zhirong & Yang, Huixia & Ma, Jingmei. (2023). Maternal circulating biomarkers associated with placenta accreta spectrum disorders. *Chinese medical journal.* Publish Ahead of Print. 10.1097/CM9.0000000000002241.
111. J. Tseng and M. Chou, "Differential expression of growth-, angiogenesis- and invasion-related factors in the development of placenta accreta," *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 45, no. 2, pp. 100–106, 2006.