



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»**

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



**«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΥ
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ-ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ »**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Γεωργίου Μπακόλα*

**Γ΄ Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Νοσοκομείο «Αττικόν»**

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου



ΑΘΗΝΑ 2018

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ-ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Γ' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π. Γ. Ν «Αττικόν»

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

**«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΥ
ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ-ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ»**

*Μεταπτυχιακή εργασία
Γεωργίου Μπακόλα*

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ»

Διεύθυνση Προγράμματος: Καθηγήτρια Σοφία Καλανταρίδου

ΑΘΗΝΑ 2018

Στην οικογένεια ...

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ.....	17
Εισαγωγή.....	19
Πλακουντοποίηση.....	20
Ανάπτυξη του πλακούντα	20
Ανοσολογικές παράμετροι εμφύτευσης βλαστοκύστης	22
Δομή του πλακούντα.....	29
Χοριακές λάχνες	33
Πλακουντιακή μεμβράνη	34
Εμβρυομητροπλακουντιακή κυκλοφορία	35
Λειτουργίες πλακούντα.....	38
Ενδοκρινική λειτουργία	42
Ο πλακούντας ως ετερομόσχευμα	45
Αύξηση μεγέθους μήτρας στην κύηση	46
Ο πλακούντας και οι μεμβράνες του εμβρύου μετά τον τοκετό	46
Ροομέτρηση ομφαλικής αρτηρίας με Doppler.....	50
Απουσία ομφαλικής αρτηρίας.....	50
Αμνίο και αμνιακό υγρό	50
Σύνθεση του αμνιακού υγρού	52
Λειτουργίες του αμνιακού υγρού.....	52
Πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών μεμβρανών	53
Ανωμαλίες όγκου αμνιακού υγρού	53
Ομφαλικό κυστίδιο (λεκιθικός ασκός)	53
Εξέλιξη του ομφαλικού κυστιδίου.....	54
Παθολογία του πλακούντα.....	54
Σύνδρομο εμβρυοεμβρυϊκής μετάγγισης (TTTS).....	54
Έμφρακτο πλακούντα	56
Χοριοαγγείωμα πλακούντα.....	56

Χοριοκαρκίνωμα της κύησης.....	57
Αμνιακές ταινίες	57
Οζώδης πλακούντας.....	57
Προδρομικός πλακούντας.....	57
ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΟ	65
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	69
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ	69
ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	69
Παθολογική πρόσφυση του πλακούντα- Διεισδυτικός πλακούντας.....	71
Επιδημιολογία	74
Πρόληψη	88
Διάγνωση	89
Προγεννητική διάγνωση	90
Μαγνητική τομογραφία	98
Προγεννητικός έλεγχος για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα	100
Περιορισμοί της προγεννητικής διάγνωσης.....	103
Αντιμετώπιση διεισδυτικού πλακούντα.....	105
Προετοιμασία για τη χειρουργική αντιμετώπιση της διεισδυτικής πλακουντοποίησης	106
Αντιμετώπιση από ομάδα πολλαπλών εξειδικεύσεων	107
Σκέψεις σε σχέση με την αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.....	109
Επιλογή χρόνου τοκετού.....	111
Περιεγχειρητική διάγνωση.....	112
Προεγχειρητική αύξηση της αιμοσφαιρίνης.....	113
Ελαχιστοποίηση ουρολογικών κακώσεων	113
Σκέψεις σχετικά με το χειρουργείο	115
Τεχνικές υστερεκτομής.....	121
Επιπλοκές χειρουργικής αντιμετώπισης	123
Διαχείριση της αιμορραγίας κατά/μετά τον τοκετό	125
Συστάσεις για τη χειρουργική, μη συντηρητική αντιμετώπιση διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.	126
Συντηρητική αντιμετώπιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.....	128
Τεχνική εκρίζωσης.....	129
Τεχνική διατήρησης του πλακούντα in situ	130
Εναλλακτικές χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας.....	138
Συστάσεις σχετικά με την συντηρητική αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.	141

Σκέψεις σχετικά με την συντηρητική αντιμετώπιση	142
Αντιμετώπιση περιστατικών σε κέντρο αναφοράς	142
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	143
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	149
Εισαγωγή.....	149
Σκοπός - Υλικό και Μέθοδος.....	149
Συμπεράσματα	149
Λέξεις κλειδιά	150
SUMMARY	151
Introduction.....	151
Purpose - Materials and Method	151
Conclusions	151
Keywords	151
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	153
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	155

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Μπακόλας Γεώργιος

Διεύθυνση κατοικίας: Χίου 51 Αγία Παρασκευή
Τηλέφωνα επικοινωνίας: 6976671402, 2106004125
Email: geo.back@hotmail.com
Ημερομηνία γέννησης 19/01/1984

- ΕΠΑΓΓΕΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

09/2017- σήμερα Επιμελητής Β' Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος 1η ΥΠΕ - ΚΥ Σπάτων - Α' Πανεπιστημιακή Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

05/2017- 08/2017 Ιδιώτης Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος

03/2017- σήμερα εκπαιδευτής ανατομίας, φυσιολογίας school of ancient oriental medicine

2/09/2013- 13/02/2017 Ειδικεύομενος Ιατρός Μαιευτικής Γυναικολογίας Α' Πανεπιστημιακή κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

13/07/2012- 31/08/2013 Ειδικεύομενος Ιατρός Μαιευτικής Γυναικολογίας Γενικό Νοσοκομείο Ρεθύμνου

6/10/2011- 23/4/2012 Ιατρός Χειρουργικού τμήματος ιδιωτικής κλινικής Πειραϊκού θεραπευτηρίου

26/10/2010- 15/8/2011 Ειδικεύομενος Γενικής Χειρουργικής Γενικό Νοσοκομείο Ελπίς

7/4/2009- 9/6/2010 Υπηρεσία Ιατρού υπαίθρου Π.Ι. Ψαρών

5/11/2007- 5/11/2008 Στρατιωτική θητεία Ιατρός Μονάδος 643 ΤΕ, 3ο ΕΤΕΘ

- ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

03/2017- σήμερα υποψήφιος διδάκτορας Πανεπιστημίου Αθηνών

20/01/2017 τίτλος Ιατρικής ειδικότητας Μαιευτικής Γυναικολογίας

2014- Σήμερα Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Παθολογία Κύησης Γ΄
Πανεπιστημιακή κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

2001- 2007 Πτυχίο Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
Βαθμός πτυχίου Λίαν καλώς 6,53

1998- 2001 3ο Ενιαίο Λύκειο Αγίας Παρασκευής
Βαθμός απολυτηρίου Άριστα 19,30

- ΣΥΜΜΕΤΟΧΕΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

13-15/10/2017 19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής

29-30/06/2017 Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Διαγνωστική και Επεμβατική
Υστεροσκόπηση

17-18/12/2016 Πρόωρος τοκετός από το Α έως το Ω

24-26/06/2016 25η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και
Γυναικολογικής Εταιρείας

10-11/06/2016 140ο Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης κ Παθολογίας
Τραχήλου

27/05/2016 Πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία της κολπικής ατροφίας σε
μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες - Νέες προσεγγίσεις στη θεραπεία ασθενών με
πολυκυστικές ωοθήκες - Νεότερα δεδομένα για την ενδομήτρη θρέψη στην
εγκυμοσύνη

22-23/04/2016 Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρογυναικολογίας

2/04/2016 Αιμορραγία μετά τον τοκετό. Από το Α έως το Ω

6-8/11/2015 27th Congress of the European Federation of Societies for
Ultrasound in Medicine and Biology

19-21/10/2015 Σεμινάριο Εκπαίδευσης Προσωπικού στο Μητρικό Θηλασμό

28-31/05/2015 13ο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας

8/05/2015 Πρόσφατες Εξελίξεις στη θεραπεία της Κολπικής Ατροφίας σε Μετεμμηνοπαυσιακές Γυναίκες Νέες Προσεγγίσεις στη θεραπεία της Αιδοιοκολπικής Καντιντίασης

2-3/05/2015 7ο Παγκρήτιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας Επείγουσες καταστάσεις στη σύγχρονη Μαιευτική και Γυναικολογία

28-29/03/2015 2ο Συμπόσιο Αντιπαραθέσεων στη Μαιευτική

27-28/02/2015 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ενδοσκόπησης

17-18/01/2015 Μαιευτικά Επείγοντα

14-16/11/2014 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερήχων στη Μαιευτική και Γυναικολογία

31/10/2014 5ο Σεμινάριο Ενδοσκοπικής Χειρουργικής στη Γυναικολογία

17-19/10/2014 2ο Συνέδριο Διατήρησης Γονιμότητας σε Γυναίκες με Γυναικολογικό Καρκίνο

13-14/06/2014 12 ο Ευρωπαϊκό Σεμινάριο Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου

29-30/03/2014 1ο Συμπόσιο Αντιπαραθέσεων στη Μαιευτική

29/11/2013 1η Ημερίδα Μητρικός Θηλασμός

27/04/2013 Επιστημονική Ημερίδα “Πρόωρος Τοκετός”

12/10/2012 1ο Διεθνές Σεμινάριο Single Port Laparoscopy στη Γυναικολογία

7-10/05/2011 21th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

7-10/05/2011 27th International Congress of Chemotherapy

8-9/04/2011 Ελπιδοφόρες Ημέρες

5-7//05/2006 10ο Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος

14-15/10/2005 7ο Συνέδριο Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος

- ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά FCE Cambridge University

Γαλλικά DELF 1 ενότητες A1, A3, A4

- ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

1ο Βραβείο μαθητικού διαγωνισμού έκθεσης σχολείων Αγίας Παρασκευής

- ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Αυτοαξιολόγηση της εκπαίδευσης φοιτητών σε κλινικές δεξιότητες Προληπτικής Ιατρικής. Αρχ Ελλ Ιατρ 2008,25 ΛΑΒΡΑΝΟΣ Γ, ΝΙΚΟΛΑΟΥ Α, ΚΟΛΙΑΚΗ Χ, ΑΓΓΕΛΙΔΗ Α, ΜΑΡΤΙΝΟΥ Ε, ΜΠΑΚΟΛΑΣ Γ ΚΑΙ ΣΥΝ.

Διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου Υιοθέτηση της νέας ορολογίας στα εννέα χρόνια μετά τη δημοσίευση του Chicago Consensus Statement 13ο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας 28-31/05/2015 Βόλος ΤΡΑΝΟΥΛΗΣ Α. ΜΠΑΚΟΛΑΣ Γ. ΜΙΧΑΛΑ Σ.

Turner Syndrome: Don't Forget the Vulva 29/03/2016 Endocrinology Diabetes Metabolism case reports HAIDOPOULOS D. BAKOLAS G. MICHALA L.

Μακροπρόθεσμες συνέπειες Μαιευτικής ολικής υστερεκτομής Πανελλήνιο Συνέδριο Ουρογυναικολογίας 22-23/04/2016 Αθήνα ΜΠΑΚΟΛΑΣ Γ. ΜΙΧΑΛΑ Σ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ Σ. ΖΑΧΑΡΑΚΗΣ Δ. ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΗΣ Θ.

Χειρουργικά όρια σε κωνοειδείς εκτομές τραχήλου που εκτελέστηκαν για θεραπεία τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN) 25η Ειδική Σύνοδος Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας 24-26/06/2016 Ιωάννινα ΤΣΕΤΣΑ Π.Χ. ΜΠΑΚΟΛΑΣ Γ. ΚΑΡΑΜΠΕΡΗΣ Α. ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΥ Γ. ΧΑΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Δ. ΘΩΜΑΚΟΣ Ν. ΠΑΠΑΣΠΥΡΟΥ Ε. ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ. ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ Δ. ΠΑΠΠΑ Κ. ΡΟΔΟΛΑΚΗΣ Α.

- ΑΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Σεμινάρια SPSS, STATA τμήματος οικονομικών επιστημών Πανεπιστημίου Κρήτης

Γνώση και χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή σε περιβάλλον windows και internet

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΛΑΚΟΥΝΤΟΠΟΙΗΣΗ

Εισαγωγή

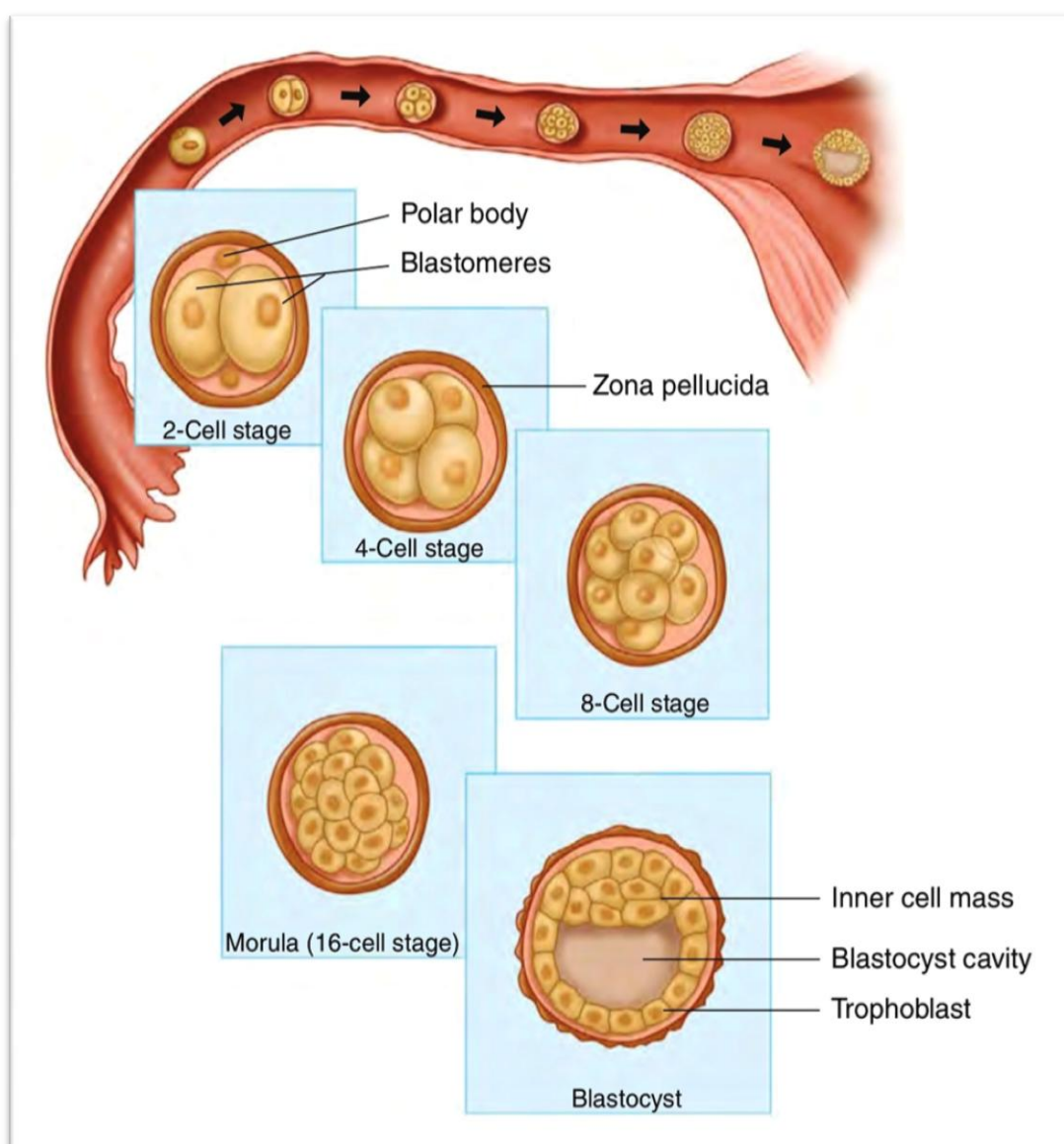
Στην εργασία αυτή θα ασχοληθούμε με τις διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, την επιδημιολογία τους, την προγεννητική και την κλινική τους διάγνωση, τη χειρουργική τους αντιμετώπιση, τη συντηρητική τους αντιμετώπιση με έμφαση στα νεότερα δεδομένα και στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης αναγνωρισμένων οργανισμών. Για τη βέλτιστη κατανόηση αυτών, κρίνεται αναγκαία μελέτη των βασικών αρχών που διέπουν την πλακουντοποίηση, της δομής του πλακούντα, των λειτουργιών του, αλλά και των προβλημάτων και επιπλοκών που μπορεί να ανακύψουν. Ο πλακούντας αποτελεί τον κρίκο ανάμεσα στο έμβρυο και τη μητέρα. Μέσω αυτού διασφαλίζεται η ανάπτυξη του εμβρύου και η εξέλιξη της κύησης. Συντελεί στην επικοινωνία μητέρας εμβρύου σε πολλαπλά επίπεδα (ανατομικό, ορμονικό, ανοσοβιολογικό, κυτταρικό, βιοχημικό, μοριακό) και χωρίς αυτόν η ενδομήτρια ζωή θα ήταν ανέφικτη. Η χρησιμότητα του πλακούντα δεν περιορίζεται στο χρονικό παράθυρο μιας κύησης κ δεν τερματίζεται τη στιγμή της υστεροτοκίας. Μέσω της πλακουντοποίησης εγκαθίσταται μια δυναμική ισορροπία ανάμεσα στη μητέρα και το έμβρυο, απαραίτητη για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της ζωής, για αυτό το λόγο χρησιμοποιείται ο όρος εμβryo-μητρο-πλακουντιακή μονάδα για την περιγραφή αυτής. Η πολυπλοκότητα της οποίας, στην αλληλεπίδραση μητέρας και κύησης συγκρίνεται με αυτή των ανώτερων δομών, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα. Στο παρόν πόνημα ενσωματώνοντας τις βασικές αρχές της πλακουντοποίησης, δίδεται η δυνατότητα για ολιστική προσέγγιση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε αυτές, τροποποίηση των πρακτικών και τεχνικών μας με γνώμονα την αποφυγή της εμφάνισής τους, αλλά και πρόκριση συστάσεων για τον περιορισμό της επίπτωσης αυτών των τόσο επικίνδυνων για την υγεία τόσο των γυναικών, όσο και των νεογνών.

Πλακουντοποίηση

Ανάπτυξη του πλακούντα

Η ανάπτυξη του πλακούντα είναι ένα τόσο περίπλοκο γεγονός όσο και η ανάπτυξη του εμβρύου και η έναρξη της σηματοδοτείται από την εμφύτευση της βλαστοκύστης στο ενδομήτριο.

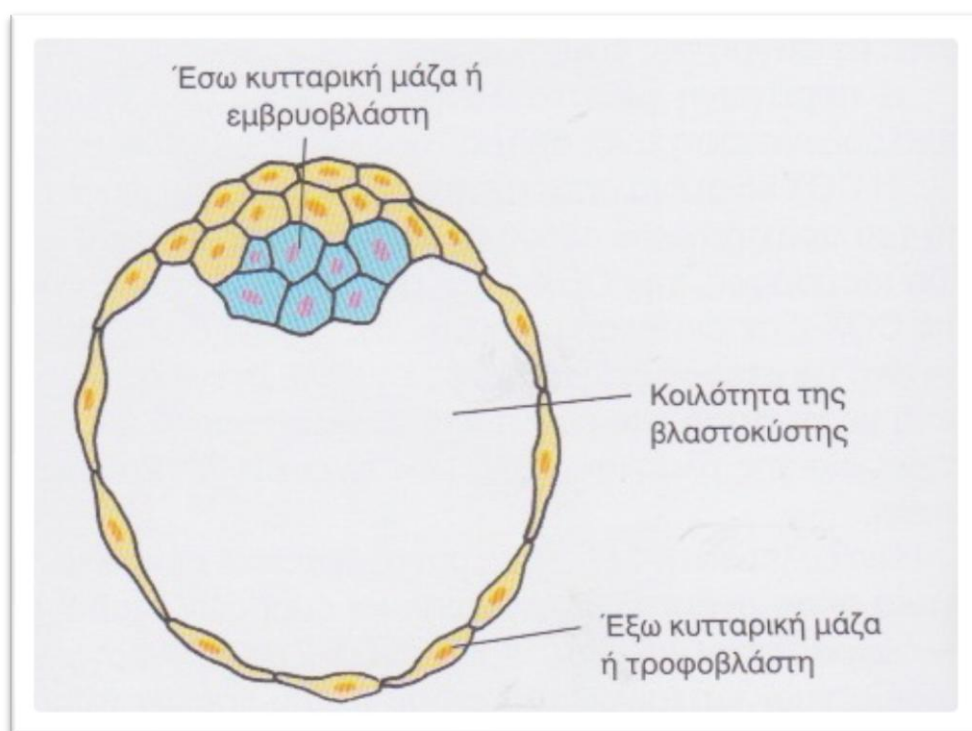
Το ζυγωτό αποτελεί το πρώτο ανθρώπινο κύτταρο προερχόμενο από την ένωση των δύο γαμετών, του ωαρίου και του σπερματοζωαρίου που συμβαίνει στη λήκυθο του ωαγωγού. Κατά την μεταφορά προς τη μητρική κοιλότητα μέσα από κυτταρικές διαιρέσεις, το ζυγωτό μετατρέπεται διαδοχικά σε έμβryo 2-4 κυττάρων, 6-8 κυττάρων και 12-16 κυττάρων (μορίδιο). Στο στάδιο αυτό του μοριδίου, το έμβryo εισέρχεται στην ενδομητρική κοιλότητα. Η όλη διαδικασία της ενδοσαλπινγικής μεταφοράς διαρκεί περίπου 3-4 ημέρες.



Εικόνα 1. Πολλαπλασιασμός του ζυγωτού και σχηματισμός της βλαστοκύστης. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Το έμβρυο στη συνέχεια αναπτύσσεται στο στάδιο της βλαστοκύστης, καθώς αιωρείται ελεύθερα στην ενδομητρική κοιλότητα 90-150 ώρες μετά τη σύλληψη. Την πέμπτη ημέρα μετά την γονιμοποίηση αποτελείται από 58 κύτταρα και ονομάζεται βλαστοκύστη (Hertig, 1962). Η εμφύτευση στη μήτρα αρχίζει να λαμβάνει χώρα, υπό αυτή την κυτταρική μορφή 2-3 ημέρες μετά την είσοδο του μοριδίου στην ενδομητρική κοιλότητα, 6-7 ημέρες δηλαδή μετά τη γονιμοποίηση.

Η βλαστοκύστη έχει διάμετρο 0.1-0.2 mm και εμφυτεύεται στο ενδομήτριο, το οποίο έχει υποστεί τη διαδικασία της ιστολογικής μετατροπής του σε φθαρτό. Από τα 58 κύτταρα, που αποτελούν τη βλαστοκύστη, τα οποία τότε υφίστανται μία πρώιμη διαφοροποίηση, τα έσω 5 θα αποτελέσουν την εμβρυοβλάστη ή έσω κυτταρική μάζα εκ των οποίων θα προκύψει το έμβρυο και τα έξω 53, τα οποία θα αποτελέσουν την τροφοβλάστη ή έξω κυτταρική μάζα, εκ των οποίων θα προκύψει ο πλακούντας και οι εμβρυϊκές μεμβράνες.



Εικόνα 2. Δομή της βλαστοκύστης. (Μαιευτική και Γυναικολογία Αντσακλή, 2008)

Έτσι στον σφαιρικό σχηματισμό της βλαστοκύστης η έξω επιφάνεια αποτελείται από την τροφοβλάστη, ενώ η εμβρυοβλάστη αναπτύσσεται ως κυτταρική μάζα προς τα έσω, στον ένα πόλο του σφαιρικού αυτού σχηματισμού. Ο προσανατολισμός της βλαστοκύστης είναι τέτοιος, ώστε ο εμβρυϊκός πόλος να είναι ο πρώτος που έρχεται σε επαφή με το ενδομήτριο.

Η τροφοβλάστη υφίσταται διαφοροποίηση στις εξής κυτταρικές σειρές:

- Τη συγκυτιοτροφοβλάστη των λαχνών ή εκκριτική τροφοβλάστη.
- Την προσδετική τροφοβλάστη.
- Τη διεισδυτική διάμεση τροφοβλάστη.

Κάθε κυτταρική σειρά αποκτά διαφορετικό ρόλο στην πλακουντοποίηση, κάτω από την δράση διαφορετικών κυτταροκινών.

Άξιο αναφοράς είναι το γεγονός της κυτταροβρίθειας της τροφοβλάστης έναντι της εμβρυοβλάστης τη στιγμή της εμφύτευσης, ενδεικτικό της σημαντικότητας της για την εμφύτευση και επιβίωση του πρώιμου εμβρύου, καθώς η τροφοβλάστη αποτελεί την πρώτη επαφή ιστού του νέου οργανισμού με το ενδομήτριο της μητέρας.

Κατά την 8^η ημέρα μετά την γονιμοποίηση, η βλαστοκύστη έχει εμφυτευθεί μερικώς στο ενδομήτριο και η τροφοβλάστη, έχει διαφοροποιηθεί σε δύο στιβάδες στην άνωθεν της εμβρυοβλάστης περιοχή. Οι στιβάδες αυτές είναι η κυτταροτροφοβλάστη και η συγκυτιοτροφοβλάστη. Η κυτταροτροφοβλάστη είναι μια στιβάδα κυττάρων με στρογγυλούς πυρήνες και σαφή κυτταροπλασματικά όρια και χαρακτηρίζεται από μιτωτική δραστηριότητα. Η συγκυτιοτροφοβλάστη συνιστά μια ενιαία κυτταρική στιβάδα με μικρούς πυκνοχρωματικούς πυρήνες και άφθονο, πολλές φορές κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα (Arnholdt et al., 1991). Η συγκυτιοτροφοβλάστη δε διακρίνεται σε κύτταρα, αλλά συνιστά ένα συγκύτιο με μικρολαχνώδη παρυφή χωρίς μεσοκυττάρια διαστήματα και χωρίς μιτωτική δραστηριότητα. Η στιβάδα αυτή αποτελεί την τελική μορφή διαφοροποίησης της τροφοβλάστης, αναλαμβάνοντας το έργο της μεταφοράς ουσιών και παραγωγής ορμονών.

Η συγκυτιοτροφοβλάστη εξαπλώνεται σταδιακά και τελικά περιβάλλει ολόκληρη τη βλαστοκύστη κατά τη 12^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση. Η βλαστοκύστη διεισδύει εξ' ολοκλήρου στο στρώμα της συμπαγούς μοίρας του ενδομητρικού βλεννογόνου. Το υπερκείμενο επιθηλιακό έλλειμμα καλύπτεται από αιματοπήγματα. Αντίστοιχα προς τον πόλο της εμφύτευσης, η συγκυτιοτροφοβλάστη εμφανίζει αυξημένο πάχος και θα αποτελέσει τον πλακούντα, σε αντίθεση με το απέναντι τμήμα της συγκυτιοτροφοβλάστης που θα υποστραφεί σε λείο χόριο.

Η εμφύτευση υποδιαιρείται σε 4 διακριτές φάσεις:

1. Εναπόθεση βλαστοκύστης στο επιθήλιο της μητρικής κοιλότητας
2. Προσκόλληση βλαστοκύστης στο επιθήλιο
3. Διείσδυση διαμέσου του επιθηλίου και της βασικής μεμβράνης
4. Διήθηση αρτηριδίων του στρώματος

Ανοσολογικές παράμετροι εμφύτευσης βλαστοκύστης

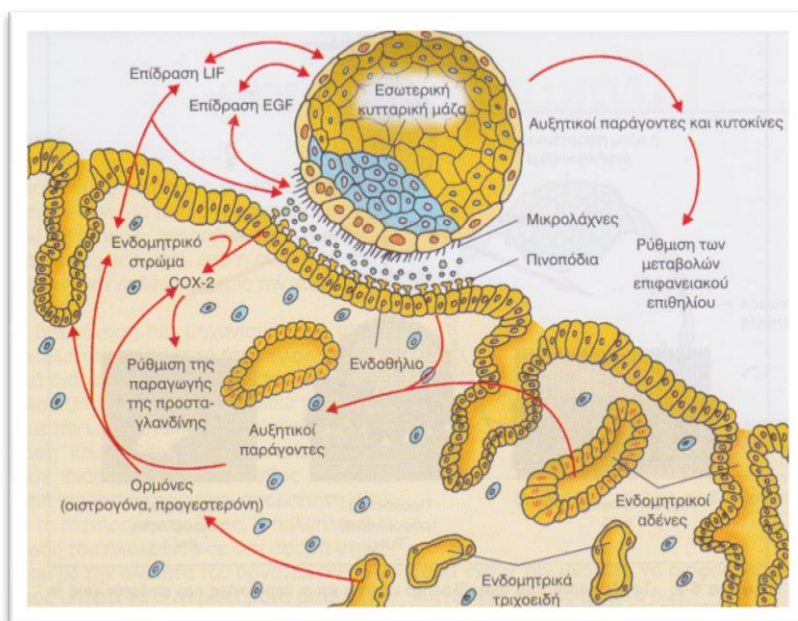
Η διαδικασία της εμφύτευσης της βλαστοκύστης είναι μια σειρά από αλληλεπιδράσεις μεταξύ μητρικών ιστών και βλαστοκύστης. Ο σκοπός αυτής της διαδικασίας είναι αφενός να προσφέρει θρέψη στο έμβρυο για να δημιουργηθεί ένα καταλληλο αναπτυξιακό περιβάλλον, μέχρι την εγκατάσταση του πλακούντα και αφετέρου να προστατέψει το ημι-αλλογενές έμβρυο από πιθανές επιθέσεις από το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα. Για να ευοδωθεί η εμφύτευση αυτοί οι δύο παράγοντες πρέπει να ικανοποιούνται σε όλη τη διάρκεια της.

Οι απαραίτητοι παράγοντες εμφύτευσης της βλαστοκύστης (Blastocyst Implantation Essential Factors) (BIEFs) έχουν διπλή λειτουργία: τη δομική και λειτουργική τροποποίηση του ενδομητρίου, ώστε αυτό να μπορεί να φιλοξενήσει το αναπτυσσόμενο έμβρυο και να προσφέρει θρέψη και κατάλληλο αναπτυξιακό περιβάλλον και την άμεση ή έμμεση διαφοροποίηση του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να προληφθούν οι επιθέσεις έναντι της βλαστοκύστης από αυτό. Οι

BIEFs μετατρέπουν το ενδομήτριο σε μια ανοσολογικά προνομιακή τοποθεσία. Αυτή η μετατροπή του ενδομητρίου, αποτελεί την ανοσολογική πτυχή της διαδικασίας εμφύτευσης της βλαστοκύστης. Όταν το ενδομήτριο είναι δεκτικό για την εμφύτευση της, αυτό σημαίνει ότι η ανοσολογική μετατροπή του ενδομητρίου από BIEFs έχει επιτευχθεί επαρκώς ώστε να επιτραπεί στο έμβρυο να αρχίσει να έρχεται σε επαφή με τους μητρικούς ιστούς. Κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της πλακουντοποίησης, καθώς τα κύτταρα τροφοβλαστών διαφοροποιούνται και φτάνουν στα μητρικά αιμοφόρα αγγεία για να δημιουργήσουν τον πλακούντα, οι BIEFs παρέχουν συνεχώς τροφή και ανοσολογική προστασία. Η ανοσολογική προστασία του εμβρύου από πιθανές προσβολές του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να φθάνει στο μέγιστο κατά την εγκατάσταση του πλακούντα.

Οι κυριότεροι BIEFs είναι ανοσοτροποποιητές, όπως η προγεστερόνη, οι τροφοβλαστικές ορμόνες, ο ανασταλτικός παράγοντας της λευχαιμίας, η προσταγλανδίνη E2 και η ανανταμίδα.

Αρχικά η πρόσδεση είναι χαλαρή λόγω των χαλαρών διακυτταρικών συνάψεων μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου και επιφανειακών μορίων τροφοβλάστης. Η ισχυροποίηση των οποίων, υπό την επίδραση των παραγόντων υποδεκτικότητας, οδηγεί σε ισχυρή πρόσδεση και ευόδωση της διαδικασίας της εμφύτευσης. Επί αποτυχίας της ισχυροποίησης αυτής επέρχεται αποβολή του κύματος, ίσως πριν γίνει αντιληπτή από τη γυναίκα η κυοφορία. Η προσδετική τροφοβλάστη με τις στήλες αγκυροβόλησης της βλαστοκύστης στη μήτρα αποτελεί τον κυτταρικό πληθυσμό για τον οποίο ευθύνονται τα φαινόμενα αυτά. Οι χαλαρές συνδέσεις μέσω L-σελεκτίνης και η τροφομητρονεκτίνη (TUN) που αποτελεί μόριο της επιφάνειας της τροφοβλάστης τύπου ινωδονεκτίνης, δημιουργούν στέρεες συμφύσεις μεταξύ βλαστοκύστης και ενδομητρίου (Carson, 2002). Η έκφραση του TUN επάγεται από τον LIF και TGF- β (μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα- β) εκκρινόμενοι από την κυτταροτροφοβλάστη. Η φάση αυτή της στέρεης πρόσδεσης ακολουθείται από τη φάση της διείσδυσης της βλαστοκύστης σε βάθος ενδομητρίου. Ουσίες όπως ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου και (uPA), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP-2,-3 και -9) (Bischof et al., 2002) και ο TGF- β παράγονται από την εκκριτική τροφοβλάστη και οδηγούν το ενδομήτριο στην αναδόμηση του ώστε να υποδεχθεί την εισβάλλουσα βλαστοκύστη (Lindhard et al., 2002).



Εικόνα 3. Χαλαρές συνάψεις μεταξύ βλαστοκύστης και ενδομητρίου πυροδοτούν μηχανισμούς επαγωγής εμφύτευσης. (Μαιευτική και Γυναικολογία Αντσακλή, 2008)

Η τροφοβλάστη παράγει τη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG), που μετατρέπει το φυσιολογικό ωχρό σωμάτιο, στο ωχρό σωμάτιο της κύησης, από το οποίο παράγεται κυρίως η απαραίτητη για την υποστήριξη του κήματος προγεστερόνη. Η πρώτη διαφοροποίηση και εμφάνιση της τροφοβλάστης οδηγεί στην έναρξη της παραγωγής hCG, πριν ακόμα λάβει χώρα η εμφύτευση. Η ανίχνευση της hCG είναι δυνατή την 11^η ημέρα από τη γονιμοποίηση, όπου τα επίπεδα της φθάνουν τα 25 mIU/ml. Μετά από 60-80 ημέρες ανέρχεται στα μέγιστα επίπεδα της τάξης 100.000 mIU/ml ενώ μετά από 130 υποδιπλασιάζεται. Η πολυπύρηνη εκκριτική τροφοβλάστη σχηματίζεται από τη σύντηξη των κυττάρων Langhans υπό την επίδραση του cAMP και της hCG.

Καθώς εξελίσσεται η διαφοροποίηση, ενδοκυττάρια οργανίδια και πυρήνες της στιβάδας της συγκυτιοτροφοβλάστης, υφίστανται απόπτωση και δημιουργούνται οι συγκυτιακοί κόμβοι, οι οποίοι εισέρχονται στη μητρική κυκλοφορία μετά από εκφύλιση. Την 8^η ημέρα από τη γονιμοποίηση, η βλαστοκύστη είναι μερικώς εμφυτευμένη. Κεντρικά βρίσκεται τοποθετημένη η εμβρυοβλάστη και περιβάλλεται από την τροφοβλάστη. Η τροφοβλάστη με τη σειρά της, αποτελείται από το έσω κυτταροτροφοβλαστικό στρώμα και από το εξώτερο συγκυτιοτροφοβλαστικό. Η πλήρης εμφύτευση λαμβάνει χώρα κατά την 12^η ημέρα, κάτω από την επίδραση πολλαπλών μοριακών, ενδοκρινικών, κυτταρικών μηχανισμών. Το σημείο της εμφύτευσης επουλώνεται και καλύπτεται από ινώδες και ακολούθως από ενδομητρικό επιθήλιο. Σε περίπτωση αποτυχίας επούλωσης, ενδέχεται το σημείο αυτό να αιμορραγεί, γεγονός που γίνεται αντιληπτό ως σταγονοειδής κολπική αιμόρροια (φαινόμενο Hartman).

Εξέχουσας σημασίας είναι και η προσαρμογή δομικά και λειτουργικά του ενδομητρίου, ώστε να προετοιμαστεί για τη φιλοξενία του κήματος, σε μια διαδικασία που ονομάζεται φθαρτοειδής αντίδραση, φθαρτοποίηση. Η επιτυχής εμφύτευση απαιτεί υποδεκτικό ενδομήτριο κατάλληλα προετοιμασμένο από τη δράση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Η υποδεκτικότητα του ενδομητρίου

περιορίζεται στην 20^η με 24^η ημέρα ενός κύκλου 28 ημερών (Bergh and Navot, 1992).

Μετά την ωοθυλακιορρηξία, που σε κύκλο 28 ημερών λαμβάνει χώρα κατά την 14^η ημέρα, το ενδομήτριο υπό την επίδραση της προγεστερόνης βρίσκεται στην εκκριτική ή αλλιώς ωχρινική φάση. Η δομή του ενδομητρίου τότε, ομοιάζει με την αντίστοιχη κατά τη διάρκεια της κύησης. Στην περίπτωση μη επίτευξης κύησης, κατά την 19^η ημέρα, το ωχρό υφίσταται τη διαδικασία της εκφύλισης, με παράλληλη πτώση των επιπέδων της προγεστερόνης και επακόλουθο την έλευση της αιμορραγικής φάσης, που γίνεται αντιληπτή σαν έμμηνος ρύση. Εάν επιτευχθεί γονιμοποίηση του ωαρίου, η παραγόμενη από την τροφοβλάστη χοριακή, διατηρεί την παραγωγή προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο, επομένως και την παραμονή του ενδομητρίου στην εκκριτική φάση, η οποία είναι και η φάση υποδεκτικότητας στην εισβάλλουσα βλαστοκύστη (Licht et al., 2001). Μέχρι την 11^η με 12^η εβδομάδα της κύησης, όπου και ο πλακούντας αναλαμβάνει την παραγωγή της προγεστερόνης για την υποστήριξη της κύησης, το ωχρό σωματίο της κύησης επιφορτίζεται με την παραγωγή αυτής.

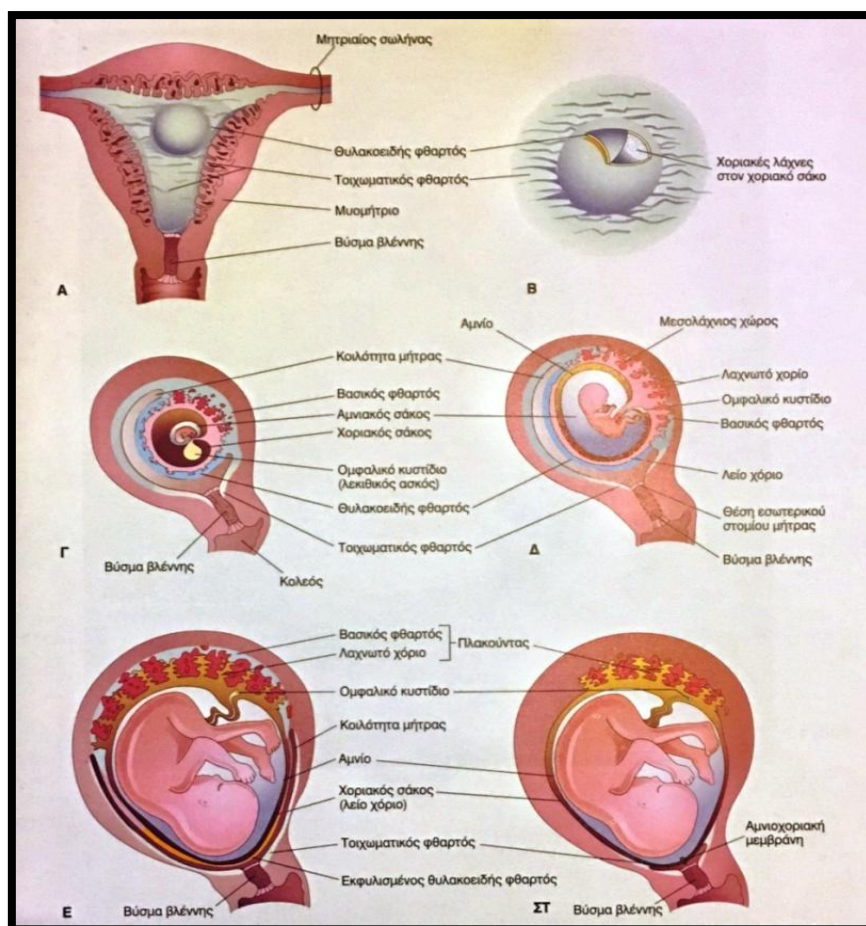
Η διαδικασία της φθαρτοποίησης αρχίζει από το σημείο εμφύτευσης και ακολούθως επεκτείνεται σε ολόκληρη την ενδομητρική κοιλότητα. Ο φθαρτός αποτελείται ιστολογικά από 3 στιβάδες:

- Συμπαγής επιπολής στιβάδα.
- Επιμήκης διάμεση στιβάδα.
- Μεθοριακή στιβάδα σε επαφή με το μυομήτριο.

Τα κύτταρα του φθαρτού παρουσιάζουν χαρακτηριστική πολυγωνική μορφή και πληρούνται από λιπίδια και γλυκογόνο, ενώ στο στρώμα οι ινοβλάστες που απαντώνται υφίστανται διαφοροποίηση σε παχιά εκκριτικά κύτταρα, τα οποία καθιστούν τον μεσοκυττάριο χώρο οιδηματώδη, ενώ προσφέρουν μόρια όπως η ινωδονεκτίνη και η λαμινίνη που έχουν σημαίνοντα ρόλο κατά τη διαδικασία της εμφύτευσης (Lessey and Castelbaum, 2002).

Ανάλογα με το σημείο εντόπισης στο ενδομήτριο διακρίνονται.

- Ο βασικός φθαρτός, το τμήμα του φθαρτού κάτω από τον εμβρυϊκό πόλο της βλαστοκύστης, που αντιστοιχεί στο σημείο εμφύτευσης.
- Ο θυλακοειδής φθαρτός, το τμήμα του φθαρτού που αντιστοιχεί στον αντεμβρυϊκό πόλο και καλύπτει τη ρωγμή του ενδομητρίου στο σημείο εισόδου της βλαστοκύστης.
- Ο τοιχωματικός φθαρτός, στον οποίο αντιστοιχεί το υπόλοιπο ενδομήτριο.

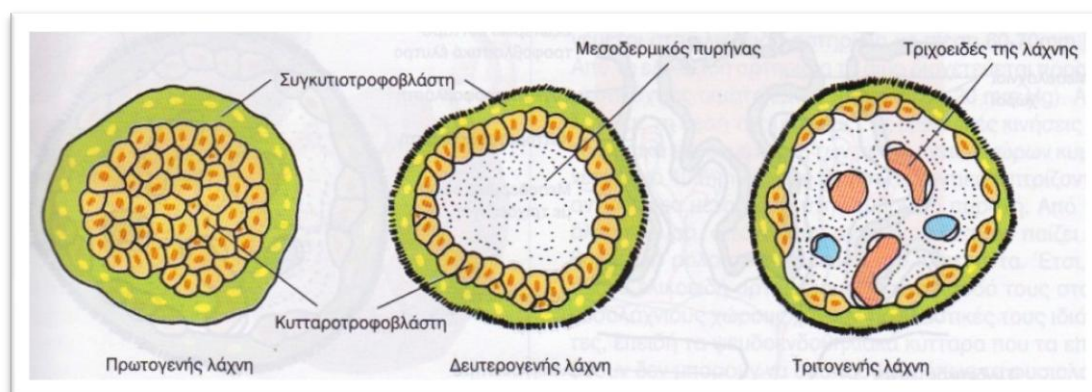


Εικόνα 4. Διάπλαση του πλακούντα και των εμβρυϊκών μεμβρανών. (Η Ανθρώπινη Διάπλαση - Εμβρυολογία Κλινικού Προσανατολισμού, Keith L. Moore, 2009)

Με την εξέλιξη της κύησης προάγεται η αύξηση και η διαφοροποίηση της εμβρυοβλάστης και τροφοβλάστης. Από τη στιγμή που η συγκυτιοτροφοβλάστη αδυνατεί να πολλαπλασιαστεί, ενώ το έμβρυο αυξάνεται, δημιουργούνται κενोटόπια εντός του συγκυτίου και περιφερικές προσεκβολές της πολλαπλασιαζόμενης κυτταροτροφοβλάστης προς την συγκυτιοτροφοβλάστη. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούνται οι πρωτογενείς λάχνες στην αρχή της 3^{ης} εβδομάδας, αποτελούμενες από κυτταροτροφοβλαστικό μίσχο και συγκυτιοτροφοβλαστικό περίβλημα και βρίσκονται στον εμβρυϊκό πόλο κυρίως. Έτσι σε αυτή τη φάση υπάρχει η κοιλότητα στην οποία πλέει το έμβρυο και ονομάζεται χοριακή κοιλότητα ή εξωεμβρυϊκό κοίλωμα. Η τροφοβλάστη και το έμβρυο συνδέονται μέσω συνδετικού μίσχου, αποτελούμενου από μεσοδερματικά εμβρυϊκά κύτταρα, προερχόμενα από το σπλαχνικό μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού, που στη συνέχεια συνθέτουν τον ομφάλιο λώρο.

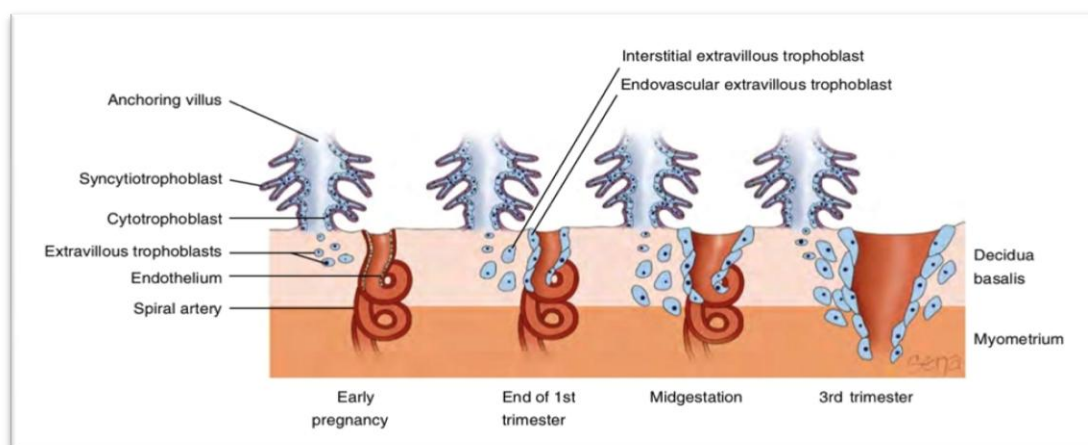
Κατά την 3^η εβδομάδα αγγειοβλάστες εισέρχονται στις πρωτογενείς λάχνες, μετασχηματίζοντας τις σε δευτερογενείς. Η συγκυτιοτροφοβλάστη παράλληλα διατείνεται, ενώ οι κενοτοπιώδεις χώροι της πληρούνται με αίμα και ονομάζονται μεσολάχινοι χώροι. Η πλήρωση αυτή αρχικά γίνεται παθητικά, ενώ η μόνιμη αιμάτωση του πλακούντα γίνεται με το σχηματισμό των ελικοειδών αρτηριδίων. Περί

το τέλος της 3^{ης} εβδομάδας, οι αγγειοβλάστες υφίστανται διαφοροποίηση σε αιματικά νησίδα ερυθροκυττάρων και ενδοθηλιακά κύτταρα, που ονομάζονται τριχοειδή τριτογενούς λάχνης, διαμέτρου 0,4 mm και μήκους 2-3 mm (Pijnenborg et al., 1983).



Εικόνα 5. Σταδιακή εξέλιξη των λαχνών. (Μαιευτική και Γυναικολογία Αντσακλή, 2008)

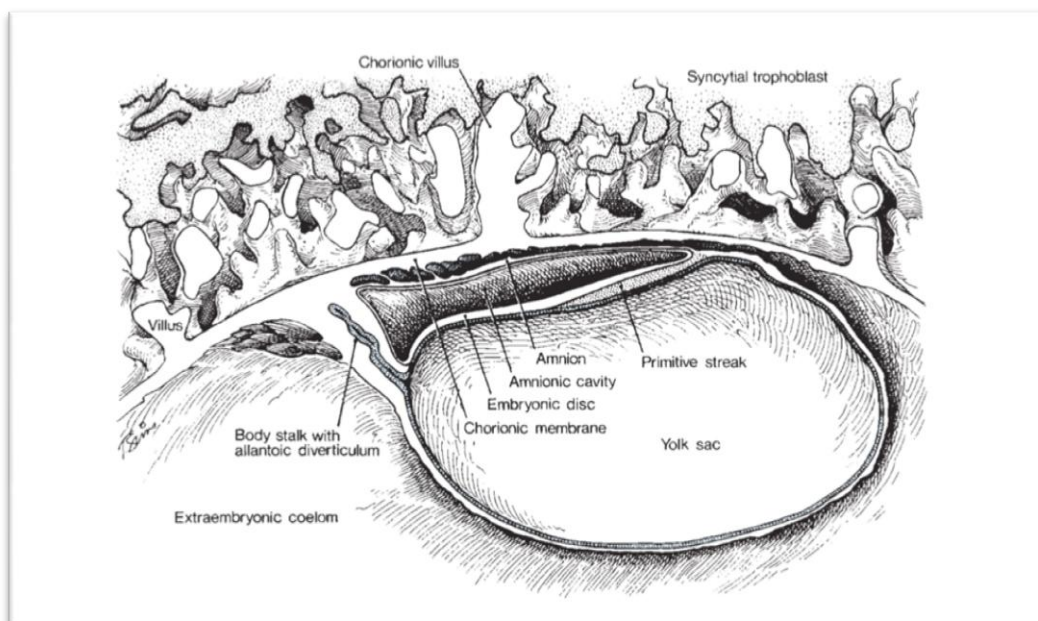
Στο επόμενο στάδιο στη διαδικασία της πλακουντοποίησης, εγκαθίσταται η επικοινωνία μεταξύ ελικοειδών αρτηριδίων και μεσολάχνιων χώρων και η εμβρυομητροπλακουντιακή αιματική κυκλοφορία, στην οποία σημαντικό ρόλο παίζουν τα κύτταρα της διεισδυτικής τροφοβλάστης. Ο ενεργοποιητής του ιστικού πλασμινογόνου (uPA) και ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) ρυθμίζουν την πρωτεολυτική δράση των κυττάρων της διεισδυτικής τροφοβλάστης, τα οποία εισχωρούν στο βάθος του ενδομητρίου και αντικαθιστούν το επενδυτικό ενδοθήλιο των ελικοειδών αρτηριδίων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ψευδοαγγειογένεση, ενώ τα διεισδυτικά τροφοβλαστικά κύτταρα που επαλείφουν τα αγγεία διαφοροποιούνται από επιθηλιακά σε ενδοθηλιακά. Τα ελικοειδή αρτηρίδια έτσι μετατρέπονται σε αγγεία μεγάλης διαμέτρου και μικρών αντιστάσεων, εξασφαλίζοντας έτσι επαρκή παροχή οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών και εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα ιδανική οδό αποβολής τοξικών μεταβολικών προϊόντων του αναπτυσσόμενου εμβρύου (Loke et al., 1995).



Εικόνα 6. Εισχώρηση τροφοβλαστικών κυττάρων εντός του μυομητρίου και μετατροπή ελικοειδών αρτηριδίων, με γνώμονα την επαρκή τροφοδότηση του πλακούντα με αίμα. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Ο αιμοχοριακός πλακούντας του ανθρώπου χαρακτηρίζεται από άμεση εισροή του αίματος από τη μητρική κυκλοφορία στην εμβρυϊκή και στους μεσολάχνιους χώρους, τα αγγεία των λαχνών και του ομφαλίου λώρου, χωρίς την παρεμβολή άλλου αγγειακού δικτύου με υψηλότερες αντιστάσεις, όπως στα αιλουροειδή και στα μηρυκαστικά. Εξέχουσα σημασία έχει η διαδικασία της ψευδοαγγειογένεσης, η οποία ρυθμίζεται από παράγοντες όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας (VEGF) και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PIGF), που παράγονται από την εκκριτική τροφοβλάστη. Σε περίπτωση μη επαρκούς ρύθμισης και συντονισμού αυτής, δημιουργούνται διάφορες παθολογικές καταστάσεις της κύησης, όπως προεκλαμψία, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR), αιφνίδιος ενδομήτριος θάνατος (Kaufmann et al., 2003).

Η επαρκής αιματική ροή οδηγεί στην επιτυχή ανάπτυξη των εξωεμβρυϊκών δομών. Από την πλευρά του εμβρυϊκού πόλου οι αναπτυσσόμενες λάχνες (λαχνωτό χόριο), μαζί με τον υποκείμενο βασικό φθαρτό δημιουργούν τον πλακούντα. Στον αντεμβρυϊκό πόλο μέχρι τον 3^ο μήνα οι λάχνες εκφυλίζονται και η πλευρά αυτή του χορίου καθίσταται λεία (λείο χόριο). Επί τα εντός το λείο χόριο συντήκεται με τον αμνιακό υμένα και με τον θυλακοειδή φθαρτό επί τα εκτός, διαμορφώνοντας ενιαία μεμβράνη καλύπτουσα το έμβρυο. Ρήξη αυτής της μεμβράνης οδηγεί στην έναρξη του τοκετού. Μετά τη σύντηξη των μεμβρανών δημιουργείται μια ενιαία κοιλότητα στην οποία αναπτύσσεται το έμβρυο, η αμνιακή κοιλότητα και εμπεριέχεται σε αυτήν το αμνιακό υγρό. Το λαχνωτό χόριο εξακολουθεί και παραμένει λειτουργικό. Στην αρχή της 4^{ης} εβδομάδας ο μητροπλακουντιακός αιματικός φραγμός σχηματίζεται από την συγκυτιοτροφοβλάστη και την κυτταροτροφοβλάστη τα μεσοδερματικά κύτταρα και το αγγειακό ενδοθήλιο, στις λειτουργικές λάχνες, σταδιακά μέχρι τον 4^ο μήνα μεταπίπτει σε ηθμό που αποτελείται από συγκυτιοτροφοβλάστη και ενδοθήλιο. Η ανταλλαγή ουσιών μεταξύ της εμβρυϊκής και μητρικής κυκλοφορίας καθώς επίσης και η εκτέλεση λειτουργιών του πλακούντα εξαρτώνται από τον σχηματισμό αυτό (Kaufmann, 1982).



Εικόνα 7. Η αμνιακή κοιλότητα και οι σχέσεις της χοριονική μεμβράνης με το λεκιθικό ασκό. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Δομή του πλακούντα

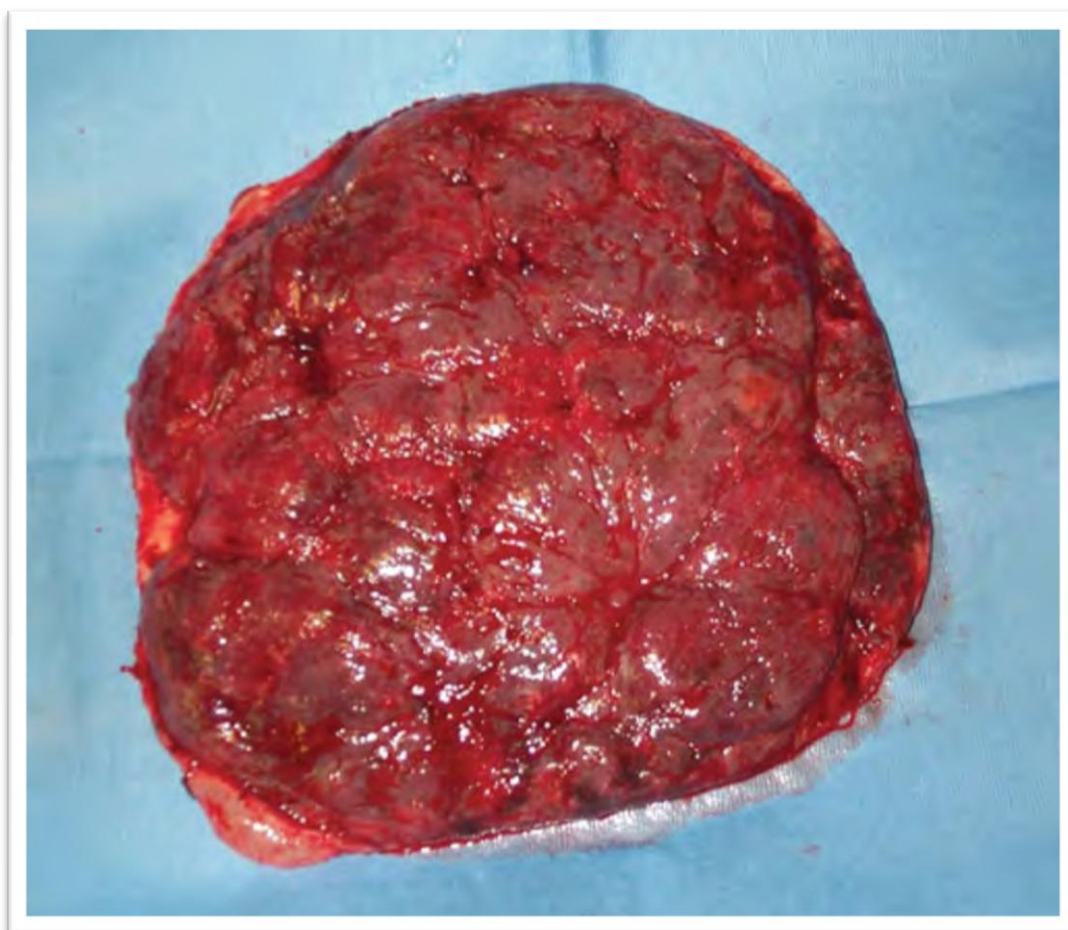
Η τελική μορφή του πλακούντα παρατηρείται την 50^η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση. Το χοριακό πέταλο αφορίζει την εμβρυϊκή πλευρά, ενώ το βασικό φθαρτικό πέταλο την μητρική. Η εξασφάλιση επαρκούς αιματικής ροής της μήτρας με τη δημιουργία 40-60 ελικοειδών αρτηριδίων της μήτρας με χαρακτηριζόμενα τα 12-15 από αυτά ως μείζονα, οδηγεί στην αναστολή της διαδικασίας της ψευδοαγγειογένεσης. Το πέταλο του φθαρτού απωθείται από το χόριο σε κάθε παλμική ώση στα μείζονα αρτηρίδια. Με αυτόν τον τρόπο καθώς τα πέταλα αυτά απομακρύνονται μεταξύ τους δημιουργούνται στο μεσολάχνιο χώρο διαφραγμάτια και ολοκληρώνουν το σχηματισμό του πλακούντα δημιουργώντας τις αντίστοιχες κοτυληδόνες. Στη 225^η ημέρα σταματάει ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός της τροφοβλάστης, ενώ η αύξηση πλέον του πλακούντα συμβαδίζει με την εξέλιξη της κύησης, μέσω υπερτροφίας των κυττάρων (Crawford, 1959).

Οι διαστάσεις του μέσου πλακούντα στο τέλος της κύησης είναι 185 mm η διάμετρος, το πάχος 23 mm, το σχήμα καθορίζεται από την περιοχή των λαχνών, η οποία είναι κυκλική και προσδίδει σε αυτόν δισκοειδές σχήμα, το μέσο βάρος του πλακούντα ανέρχεται στα 508 g και ο μέσος όγκος 497 ml (Hamilton and Boyd, 1951). 15-20 κοτυληδόνες είναι ορατές στη μητρική πλευρά του, καλυπτόμενες από λεπτό πέταλο βασικού φθαρτού. Η αρχική θέση του πλακούντα μεταβάλλεται μέχρι την 30^η εβδομάδα ιδίως αν προσφύεται πλησίον του τραχηλικού στομίου, λόγω τροποποίησης της διεισδυτικότητας της τροφοβλάστης. Στην εμβρυϊκή επιφάνεια το χοριακό πέταλο καλύπτει τον πλακούντα και τα χοριακά αγγεία είναι ορατά που συγκλίνουν στον ομφάλιο λώρο. Τις περισσότερες φορές η εκβολή του ομφαλίου λώρου είναι έκκεντρη, σπανίως παραχείλια, ενώ μία επικίνδυνη κατάσταση για την έκβαση του

τοκετού αποτελεί η υμενώδης έκφυση της ομφαλίδας, στην οποία η ομφαλίδα εκφύεται από τους εμβρυϊκούς υμένες.

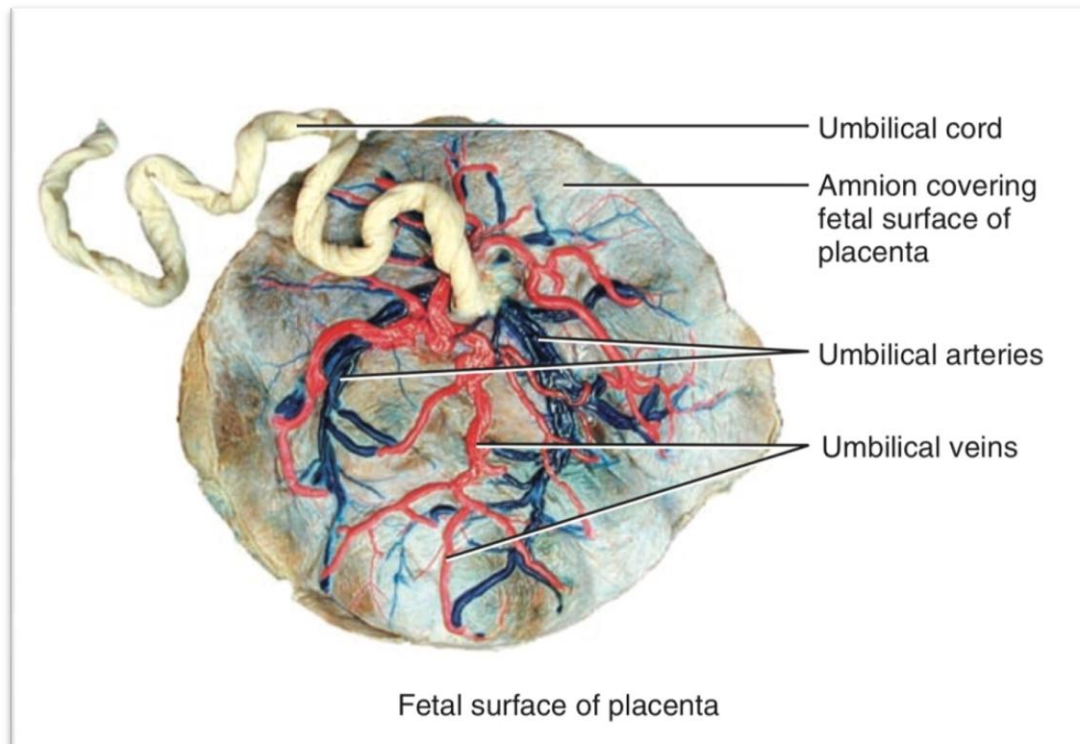
Η μακροσκοπική σύσταση του ώριμου πλακούντα είναι μαλακή, σπογγώδης και εύθρυπτη. Ο πλακούντας έχει δύο επιφάνειες, τη μητρική και την εμβρυϊκή.

Η μητρική επιφάνεια είναι αυτή που βρίσκεται σε επαφή με το φθαρτό. Η επιφάνεια αυτή περιλαμβάνει τη συγκυτιακή πλευρά κάθε χοριακής λάχνης, που καλύπτεται από τη λειτουργική ή συμπαγή στιβάδα του βασικού φθαρτού και συνιστά τη βάση των μεσολάχων χώρων. Η μητρική επιφάνεια έχει λοβωτή όψη και βαθυερυθρά χροιά. Φέρει 12 – 15 πολυγωνικές, υπόκυρτες περιοχές που χωρίζονται με αύλακες και ονομάζονται κοτυληδόνες. Η κοτυληδόνα αποτελεί τη λειτουργική μονάδα και περιέχει τον αριθμό των λαχμών που διαβρέχονται από μια σπειροειδή αρτηρία. Η μητρική επιφάνεια του πλακούντα καλύπτεται από το βασικό πέταλο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υφή φθαρτού.



Εικόνα 8. Μητρική επιφάνεια του πλακούντα. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Η εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα εντοπίζεται στην πλευρά της αμνιακής κοιλότητας και καλύπτεται από το αμνίο. Χαρακτηρίζεται από λεία και στιλπνή όψη και έχει λευκωπή χροιά. Κάτω από το αμνίο διακρίνονται τα ομφαλικά αγγεία με ακτινωτή διάταξη και σύγκλιση προς τον ομφάλιο λώρο.

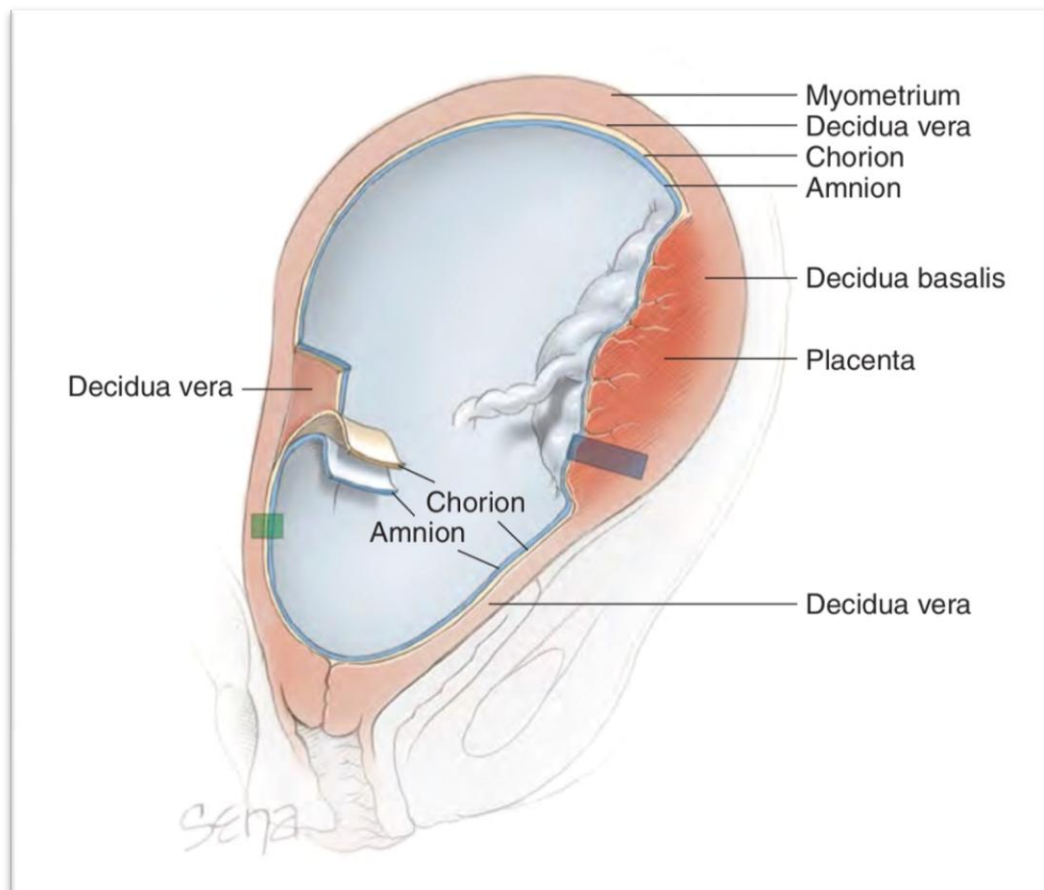


Εικόνα 9. Εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα. (Principles of Anatomy and Physiology Tortora 13th, 2012)

Ο πλακούντας διαμορφώνεται από το βασικό και το χοριακό πέταλο, μεταξύ των οποίων ανευρίσκονται οι χοριακές λάχνες με τις διακλαδώσεις τους και ο μεσολάχιος χώρος.

Με κατεύθυνση από την εμβρυϊκή επιφάνεια, το βασικό πέταλο αποτελείται από:

1. Το συγκύτιο, που καθορίζει το εξωτερικό τοίχωμα του μεσολάχιου χώρου
2. Τη μεμβράνη του Roh
3. Υπολείμματα τροφοβλαστικού ιστού
4. Τη μεμβράνη του Nitabuch
5. Το φθαρτό

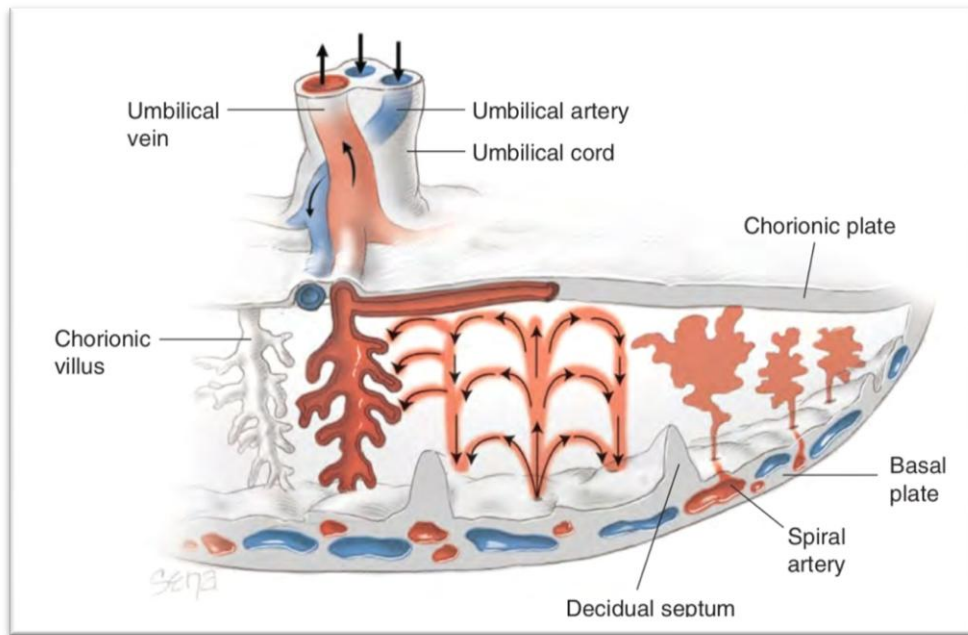


Εικόνα 10. Μήτρα με φυσιολογικό πλακούντα. (Williams Obstetrics 23rd 2010)

Η μεμβράνη του Nitabuch δημιουργείται στα σημεία επαφής εμβρυϊκών και μητρικών στοιχείων, από την εναπόθεση ινιδοειδούς. Στη θέση αυτή λαμβάνει χώρα ο διαχωρισμός του πλακούντα κατά τη φάση του τοκετού.

Από το βασικό πέταλο του πλακούντα εξορμούνται τα πλακουντιακά διαφράγματα. Κατά το δεύτερο μισό της κύησης, το βασικό πέταλο παρουσιάζει λέπτυνση και σταδιακά αυξανόμενη εναπόθεση ινικής.

Το χοριακό πέταλο του πλακούντα αποτελείται από συνδετικό ιστό και περικλείει τα ομφαλικά αγγεία, τα οποία προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο και εισχωρούν στις λάχνες. Η εμβρυϊκή πλευρά του χοριακού πετάλου καλύπτεται από το αμνίο, ενώ η μητρική πλευρά καλύπτεται από μια λεπτή στιβάδα τροφοβλαστικών κυττάρων και το εσωτερικό συγκυτιακό τοίχωμα του μεσολάχιου χώρου.



Εικόνα 11. Βασικό και χοριακό πέταλο του πλακούντα. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

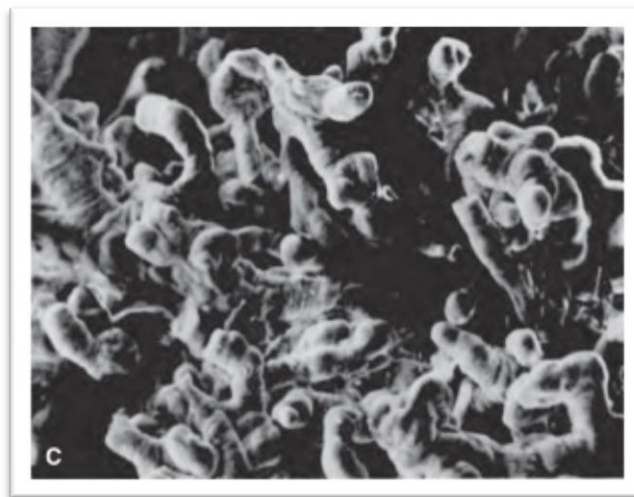
Χοριακές λάχνες

Οι χοριακές λάχνες αναδύονται από το χοριακό πέταλο ως στελεχιαίες λάχνες, οι οποίες διακλαδίζονται σε μικρότερους κλάδους μέσα στη αιματολίμνη του πλακούντα. Οι διακλαδώσεις αυτές των στελεχιαίων λαχνών, παρουσιάζουν πολλαπλές αναστομώσεις. Συνιστούν το μεγαλύτερο μέρος του πάχους του πλακούντα και διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της ανταλλαγής αερίων και ουσιών μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου.

Η δομή των λαχνών χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός πυρήνα συνδετικού ιστού που φέρει εμβρυϊκά τριχοειδή. Η επιφάνεια των ώριμων λαχνών καλύπτεται από ένα λεπτό στρώμα συγκυτιακών κυττάρων, τα οποία συρρέουν κατά τόπους, σχηματίζοντας συγκυτιακούς κόμβους, ενώ παραμένουν μεμονωμένα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα.



Εικόνα 12. Χοριακές λάχνες στην αρχή της κύησης. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)



Εικόνα 13. Χοριακές λάχνες στο τέλος της κύησης. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Πλακουντιακή μεμβράνη

Η πλακουντιακή μεμβράνη είναι μία σύνθετη δομή, αποτελούμενη από εξωεμβρυϊκούς ιστούς, που διαχωρίζουν την μητρική από την εμβρυϊκή κυκλοφορία. Μέχρι την 20^η εβδομάδα περίπου αποτελείται από τέσσερις στιβάδες, οι οποίες είναι η συγκυτιοτροφοβλάστη, η κυτταροτροφοβλάστη, ο συνδετικός ιστός της λάχνης και το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών. Μετά την 20^η εβδομάδα η κυτταροτροφοβλάστη υφίσταται ιστολογικές μεταβολές που οδηγούν στην λέπτυνση πολλών δευτερευουσών λαχνών. Τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα εξαφανίζονται από πολλές περιοχές των λαχνών, εγκαταλείποντας λεπτές ταινίες συγκυτιοτροφοβλάστης με αποτέλεσμα η πλακουντιακή μεμβράνη να αποτελείται από τρεις στιβάδες στις περισσότερες περιοχές. Σε θέσεις που η πλακουντιακή μεμβράνη είναι εξαιρετικά λεπτή η συγκυτιοτροφοβλάστη βρίσκεται σε άμεση επαφή με το ενδοθήλιο των εμβρυϊκών τριχοειδών σχηματίζοντας την συγκυτιοαγγειακή πλακουντιακή μεμβράνη. Στο παρελθόν είχε χρησιμοποιηθεί ο όρος πλακουντιακός φραγμός, ο οποίος κρίνεται πλέον αδόκιμος, καθώς οι ουσίες ενδογενείς και εξωγενείς που δεν διαπερνούν την πλακουντιακή μεμβράνη σε ανιχνεύσιμες ποσότητες είναι ελάχιστες και η μεμβράνη δρα σαν φραγμός μόνο όταν τα μόρια έχουν συγκεκριμένο μέγεθος, σχήμα και φορτίο, π.χ. ηπαρίνη, βακτήρια. Για αυτό το λόγο χρησιμοποιείται πλέον ο όρος πλακουντιακός ηθμός.

Τα περισσότερα φάρμακα και συστατικά που ανευρίσκονται στο μητρικό πλάσμα διαπερνούν την μεμβράνη και εισέρχονται στο πλάσμα του εμβρύου, ενώ κάποιοι μεταβολίτες, τοξίνες και ορμόνες αν και βρίσκονται στο μητρικό αίμα, δεν περνούν σε ποσότητες ικανές να επηρεάσουν το κύημα.

Ηλεκτρονική μικροσκόπηση της συγκυτιοτροφοβλάστης έχει δείξει ότι στην ελεύθερη επιφάνεια της βρίσκονται μικρολάχνες σε μεγάλο αριθμό ($> 1 \text{ δις}/\text{cm}^2$) με αποτέλεσμα να αυξάνεται η επιφάνεια ανταλλαγής μεταξύ μητρικής και εμβρυϊκής κυκλοφορίας. Με την εξέλιξη της κύησης η πλακουντιακή μεμβράνη λεπτύνεται

προοδευτικά ώστε το αίμα πολλών εμβρυϊκών τριχοειδών να έρχεται σε πολύ μικρή απόσταση από το μητρικό αίμα των μεσολάχνιων χώρων.

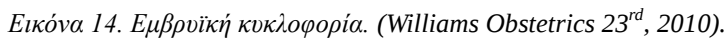
Στο 3^ο τρίμηνο της κύησης πολλοί πυρήνες της συγκυτιοτροφοβλάστης συγκεντρώνονται και σχηματίζουν προσεκβολές, τους συγκυτιακούς όζους. Οι όζοι αυτοί αποσπώνται και μεταφέρονται από τον μεσολάχνιο χώρο στη μητρική κυκλοφορία. Κάποιοι από αυτούς εισέρχονται στα τριχοειδή των πνευμόνων της μητέρας, όπου καταστρέφονται υπό τη δράση των τοπικών ενζύμων. Στο τέλος της κύησης σχηματίζεται ινώδες υλικό στην επιφάνεια των λαχνών, αποτελούμενο από ινική και ηωσινόφιλες ουσίες. Το ινώδες δημιουργείται με την εξέλιξη της κύησης και έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της μεταφοράς μέσω του πλακούντα.

Εμβρυομητροπλακουντιακή κυκλοφορία

Η δομική μονάδα της εμβρυομητροπλακουντιακής κυκλοφορίας αποτελείται από τα τριχοειδή της λάχνης, τα ελικοειδή αρτηρίδια και τους μεσολάχνιους χώρους. Από τις έσω λαγόνιες, στις μητριάες και ακολούθως το μητρικό αίμα κατανέμεται στα ελικοειδή αρτηρίδια έχοντας πίεση 60-70 mm Hg. Από τα ελικοειδή αρτηρίδια το αίμα οδηγείται στους μεσολάχνιους χώρους, όπου η πίεση ανέρχεται στα 20 mm Hg κατά μέσο όρο. Το μητρικό αίμα στους μεσολάχνιους χώρους βρίσκεται παροδικά εκτός της κυκλοφορίας της μητέρας. Καθώς η αρτηριακή πίεση της μητέρας είναι υψηλότερη από αυτήν στους μεσολάχνιους χώρους, εισέρχεται το αίμα σε αυτούς με δύναμη σαν πίδακας, διαβρέχοντας το χοριακό πέταλο που βρίσκεται στην οροφή αυτών (Borell et al., 1958). Η πίεση ελαττώνεται βαθμιαία, καθώς το αίμα κυλά στις δευτερεύουσες λάχνες, ευοδώνοντας την ανταλλαγή αερίων και μεταβολικών ουσιών, με το εμβρυϊκό αίμα, επιστρέφοντας στην μητρική κυκλοφορία μέσω φλεβών ενδομητρίου. Η καλή κατάσταση του εμβρύου επιτυγχάνεται με την επαρκή διαβροχή των δευτερευουσών λαχνών με μητρικό αίμα. Ελάττωση της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας οδηγεί σε εμβρυϊκή υποξία, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης ή μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε εμβρυϊκό θάνατο. Ανάλογα με τη θέση της μητέρας, το φυσικό stress, τις εμβρυϊκές κινήσεις, η πίεση στους μεσολάχνιους χώρους κυμαίνεται από 10-30 mm Hg αντανακλώντας τις μεταβολές στην εμβρυϊκή παροχή. Εξέχοντα ρόλο έχει ο τόνος του αγγειακού δικτύου, όσον αφορά την άρδευση του πλακούντα. Τα ψευδοενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα τελικά αρτηρίδια, καθώς αυτά εισέρχονται στους μεσολάχνιους χώρους, δεν έχουν τη δυνατότητα σύσπασης, όπως τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας τα τελικά αρτηρίδια σε απώλεια των ελαστικών τους ιδιοτήτων. Με αυτόν τον τρόπο η πλακουντοεμβρυϊκή μονάδα έχει βελτιωμένη αιμάτωση, κατά την περίοδο των μητρικών ρυθμικών συστολών Braxton Hicks που λαμβάνουν χώρα πριν τον τοκετό. Κατά τη διάρκεια των συστολών αυτών τα αρτηρίδια που έχουν παχύ τοίχωμα παραμένουν ανεπηρέαστα, ενώ τα λεπτότερου τοιχώματος φλεβίδια συνθλίβονται, με αποτέλεσμα στους μεσολάχνιους χώρους να συσσωρεύεται αίμα, χωρίς να υπάρχει αντίστοιχη φλεβική απορροή. Κατά τη χάλαση της μήτρας αποκαθίσταται η φλεβική απορροή και η αρτηριακή παροχή γίνεται μεγαλύτερη (Bleker et al., 1975). Ο μεσολάχνιος χώρος του ώριμου πλακούντα περιέχει 140 ml αίματος, που

ανανεώνονται 3-4 φορές ανά λεπτό (Aherne and Dunnill, 1966). Εκτός της περιόδου της κορύφωσης των μητρικών συστολών, η ολική πλακουντιακή παροχή παραμένει σταθερή. Όταν οι συστολές γίνονται τετανικές, τα ελικοειδή αρτηρίδια δεν καθίσταται δυνατόν να επαναπληρωθούν με αίμα, οπότε και οδηγούνται στην ιστική ισχαιμία, με απακόλουθο τον εμβρυϊκή υποξία. Στην περίπτωση της ατονίας μήτρας, χάνονται οι ελαστικές ιδιότητες των ελικοειδών αρτηριδίων, με αποτέλεσμα ακατάσχετη αιμορραγία μετά τον τοκετό.

Ο πλακούντας συνδέεται με το έμβρυο με τον ομφάλιο λώρο. Μη οξυγονωμένο αίμα διαμέσω των ομφαλικών αρτηριών φθάνει στον πλακούντα. Στο σημείο πρόσφυσης του ομφαλίου λώρου στον πλακούντα, οι αρτηρίες διαιρούνται σε αρκετές ακτινοειδώς διατεταγμένες χοριακές αρτηρίες που διακλαδίζονται στο χοριακό πέταλο πριν την εισχώρηση στις χοριακές λάχνες. Τα αιμοφόρα αυτά αγγεία σχηματίζουν ένα εκτεταμένο αρτηριο-τριχοειδο-φλεβικό σύστημα κατά μήκος των χοριακών φλεβών, που μεταφέρει το εμβρυϊκό αίμα κοντά στο μητρικό δημιουργώντας μια εκτεταμένη περιοχή ανταλλαγής ουσιών και αερίων μεταξύ εμβρυϊκής και μητρικής κυκλοφορίας. Ανάμειξη των δύο κυκλοφοριών δεν υπάρχει σε φυσιολογικές συνθήκες. Όταν υπάρχουν χάσματα στην πλακουντιακή μεμβράνη είναι δυνατόν να εισχωρήσουν μικρές ποσότητες εμβρυϊκού αίματος στην μητρική κυκλοφορία. Είναι αδιαπαραγμάτευτο ότι εμβρυϊκά κύτταρα, μπορεί να εισχωρήσουν στη μητρική κυκλοφορία, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να αναγνωρισθούν ακόμα και δεκαετίες αργότερα. Εμβρυϊκά λεμφοκύτταρα και CD34+ μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα μπορεί να εισχωρήσουν στη μητρική κυκλοφορία και στο μυελό των οστών (Nguyen Huu et al., 2006). Με τον όρο του μικροχιμαιρισμού, περιγράφονται τέτοια υπολειπόμενα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα, να εμπλέκονται στην αναγέννηση των μητρικών ιστών και στην αιτιολόγηση της αυξημένης γυναικείας έναντι ανδρικής συχνότητας αυτοάνοσων διαταραχών (Gleicher and Barad, 2007). Από τα εμβρυϊκά τριχοειδή το καλά οξυγονωμένο αίμα περνά στις λεπτοτοιχωματικές φλέβες που ακολουθούν τις χοριακές αρτηρίες μέχρι τη θέση πρόσφυσης του ομφαλίου λώρου, όπου συμβάλλουν στο σχηματισμό της ομφαλικής φλέβας, η οποία και επαναφέρει το αίμα εμπλουτισμένο με οξυγόνο στο έμβρυο.



37

Από εκεί τροφοδοτούνται τα σπλάχνα και τα άκρα του εμβρύου. Το αίμα από την κεφαλή και τα άνω άκρα του εμβρύου, διοχετεύεται διαδοχικά προς την άνω κοίλη φλέβα, τον δεξιό κόλπο, τη δεξιά κοιλία και μέσω της τριγλώχινας στο στέλεχος της πνευμονικής. Ένα ποσοστό 8-10% μεταβαίνει στην πνευμονική κυκλοφορία, για την κάλυψη των αναγκών του πνευμονικού παρεγχύματος, ενώ ο κυριότερος όγκος αίματος μεταβαίνει από την πνευμονική αρτηρία μέσω του βοταλλείου πόρου κατευθείαν στην κατιούσα αορτή. Το αίμα του εμβρύου ανανεώνεται, καθώς απάγεται μέσω των υπογάστριων αρτηριών στις ομφαλικές αρτηρίες, οι οποίες πορεύονται εντός του ομφαλίου λώρου και εκβάλλουν στους μεσολάχιους χώρους του πλακούντα.

Κατά το πρώτο κλάμα του νεογνού, που υποδηλώνει την πρώτη του αναπνοή, επέρχονται τέτοιες μεταβολές των πιέσεων που παύουν να ισχύουν οι παρακάμψεις του κυκλοφορικού συστήματος. Έτσι το πρωτογενές διάφραγμα πιέζεται πάνω στο δευτερογενές και ωοειδές τρήμα υφίσταται λειτουργική σύγκλειση, που μεταπίπτει σε ανατομική στην πλειοψηφία των ανθρώπων εντός του πρώτου έτους ζωής. Ο βοτάλλειος πόρος αποφράσσεται λόγω σύσπασης του μυϊκού χιτώνα και μετά τον τρίτο μήνα ζωής αντικαθίσταται από ινώδη συνδετικό ιστό που αντιστοιχεί στον αρτηριακό σύνδεσμο. Παράλληλα το περιφερικό τμήμα των ομφαλικών αρτηριών υφίσταται ινώδη εκφύλιση μετατρέπεται στον πλάγιο ομφαλοκυστικό σύνδεσμο. Η ομφαλική φλέβα και ο φλεβώδης πόρος επίσης αποφράσσονται σχηματίζοντας τον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος και τον φλεβώδη σύνδεσμο αντίστοιχα (Clyman and Heymann, 1981).

Λειτουργίες πλακούντα

Ο πλακούντας έχει εξέχοντα ρόλο στην ανάπτυξη και επιβίωση του εμβρύου μέσα από μία σειρά λειτουργιών:

- Μέσω της μητροεμβρυϊκής κυκλοφορίας τροφοδοτεί το αναπτυσσόμενο έμβρυο με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά και εξασφαλίζει την αποβολή των προϊόντων του μεταβολισμού.
- Μέσω της λειτουργίας του ως ενδοκρινής αδένας υποστηρίζει ορμονολογικά την κύηση.
- Αποτελεί αποτελεσματικό ηθμό φαρμάκων, τοξινών, παθογόνων που βρίσκονται στην μητρική κυκλοφορία προστατεύοντας το έμβρυο από αυτά, διατηρώντας υψηλό μεταβολικό ρυθμό.
- Ρυθμίζει ανοσοβιολογικά το περιβάλλον του ενδομητρίου, ώστε να αναγνωρίζεται το κύημα και να μην κινούνται διαδικασίες απόρριψης του.
- Κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες τις κύησης είναι υπεύθυνος για την αιμοποίηση.

- Επιτελεί τη θερμορρύθμιση του εμβρύου.

Μεταβολισμός στον πλακούντα

Στην αρχόμενη κύηση ο πλακούντας αποτελεί τον τόπο σύνθεσης γλυκογόνου, χοληστερόλης, και λιπαρών οξέων, τα οποία και χρησιμεύουν σαν πηγές θρεπτικών ουσιών και ενέργειας για το κύημα. Οι διεργασίες αυτές αποτελούν προϋπόθεση για τις λειτουργίες της μεταφοράς ουσιών και την έκκριση ορμονών.

Πλακουντιακή μεταφορά

Η μεγάλη επιφάνεια της πλακουντιακής μεμβράνης διευκολύνει την αμφίδρομη μεταφορά ουσιών μεταξύ πλακούντα και μητρικού αίματος. Η μεταφορά αυτή επιτελείται με έναν από τους ακόλουθους κύριους μηχανισμούς μεταφοράς, την απλή διάχυση, την υποβοηθούμενη διάχυση, την ενεργητική μεταφορά και την πινοκυττάρωση. Υπάρχουν τρία διαφορετικά διαμερίσματα, όπου μπορεί να βρεθεί μία ουσία, η μητρική κυκλοφορία, το κυτταρόπλασμα της συγκυτιοτροφοβλάστης και η εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Η παθητική μεταφορά με απλή διάχυση, είναι χαρακτηριστική στις ουσίες που κινούνται από περιοχές υψηλής συγκέντρωσης, σε περιοχές χαμηλής συγκέντρωσης μέχρι να επέλθει η ισορροπία. Είναι η μέθοδος που ανταλλάσσονται τα αέρια (O_2 , CO_2) και διακινούνται απλά μόρια. Σύμφωνα με το νόμο του Fick ο ρυθμός μεταφοράς στην απλή διάχυση εξαρτάται από τη διαφορά συγκέντρωσης μιας ουσίας από το μητρικό στο εμβρυϊκό και μητρικό πλάσμα, τη σταθερά διάχυσης και την ολική επιφάνεια δια της οποίας γίνεται η μεταφορά. Παράγοντες που επηρεάζουν την αιμάτωση του πλακούντα αρνητικά δημιουργούν εμβρυϊκή ιστική υποξία.

Στην υποβοηθούμενη διάχυση συμβαίνει μεταφορά ουσιών λόγω διαφοράς ηλεκτρικού δυναμικού. Είναι η κύρια οδός μεταφοράς της γλυκόζης, που μεταφέρεται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία μέσω υποδοχέα, ταχύτερα της προβλεπόμενης από την εξίσωση του Fick. Η συγκέντρωση γλυκόζης στο εμβρυϊκό πλάσμα ανέρχεται στα 2/3 της αντίστοιχης του μητρικού πλάσματος, δικαιολογώντας τις αυξημένες απαιτήσεις γλυκόζης από τους αναπτυσσόμενους ιστούς (Bozzetti et al., 1988).

Στην ενεργητική μεταφορά παρατηρείται κατανάλωση ενέργειας και συμμετοχή ενζύμων, τα οποία συνδέονται παροδικά με τις μεταφερόμενες ουσίες, ανεξαρτήτως της διαφοράς συγκέντρωσης που μπορεί να υπάρχει. Ουσίες όπως τα αμινοξέα και υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες μεταφέρονται με αυτόν τον τρόπο, με παράλληλη κατανάλωση μορίων ATP (Fowden et al., 2006).

Η πινοκυττάρωση αποτελεί μορφή ενδοκύττωσης στην οποία το υλικό που εγκοιλώνεται με συνοδία μικρής ποσότητας εξωκυττάρου υγρού. Σε αυτήν τη μέθοδο συνήθως μεταφέρονται μεγάλα μόρια, όπως πρωτεΐνες, ανοσοσφαιρίνες,

σταγονίδια λίπους, ιοί σε πινοκυτταρικά κυστίδια με βραδύ ρυθμό (Gitlin and Biasucci, 1969).

Μέσω μικροσκοπικών ρηγμάτων της πλακουντιακής μεμβράνης ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου είναι δυνατόν να περάσουν στην μητρική κυκλοφορία, κυρίως κατά τη διάρκεια του τοκετού. Ραδιοσημασμένα μητρικά ερυθρά έχουν επίσης ανευρεθεί στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Έτσι βλέπουμε ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια διακινούνται και προς τις δύο κατευθύνσεις, δια μέσου μικρών ρηγμάτων της πλακουντιακής μεμβράνης. Μεταφέρονται με αυτόν τον τρόπο ουσίες ανάποδα από την κλίση της υδροστατικής πίεσης. Έτσι προκύπτει η ευαισθητοποίηση της μητέρας σε αντιγόνα της εμβρυϊκής κυκλοφορίας, όπως το αντιγόνο D επί Rh ισοανοσοποίησης, το οποίο φυσιολογικά δεν ανταλλάσσεται μεταξύ εμβρυϊκής και μητρικής κυκλοφορίας.

Επίσης έχει παρατηρηθεί διάφορα κύτταρα να διασχίζουν την μεμβράνη μεταφοράς αυτοδύναμα, όπως τα λευκά αιμοσφαίρια και το τρεπόννημα το ωχρό, ο μικροοργανισμός στον οποίο οφείλεται η εκδήλωση της σύφιλης.

Ένας άλλος τρόπος μεταφοράς που παρατηρείται είναι η προσβολή του πλακούντα από βακτήρια και πρωτόζωα, όπως το τοξόπλασμα και η πρόκληση πλακουντιακών αλλοιώσεων και ελλειμμάτων από τα οποία και διέρχονται.

Μεταφορά αερίων

Η απλή διάχυση είναι ο τρόπος που γίνεται η ανταλλαγή του οξυγόνου, του μονοξειδίου και του διοξειδίου του άνθρακα. Η ικανότητα της ανταλλαγής αερίων από την πλακουντιακή μεμβράνη ομοιάζει με αυτήν των πνευμόνων. Σε περίπτωση διακοπής της μεταφοράς του οξυγόνου για κάποια λεπτά θέτει σε κίνδυνο την επιβίωση του κυήματος. Η ποσότητα του οξυγόνου που φθάνει στο έμβρυο εξαρτάται από τη ροή του αίματος κυρίως, έτσι η εμβρυϊκή υποξία οφείλεται σε παράγοντες που περιορίζουν την αιματική ροή, στην μήτρα και το έμβρυο.

Θρεπτικές ουσίες

Η κύρια μάζα των ουσιών που μεταφέρονται από την μητέρα στο έμβρυο αποτελείται από θρεπτικά συστατικά. Το νερό ανταλλάσσεται ταχύτατα με απλή διάχυση και σε ποσότητες που αυξάνονται με την εξέλιξη της κύησης. Η γλυκόζη που παράγεται από τη μητέρα ή τον πλακούντα, μεταφέρεται γρήγορα στο έμβρυο με υποβοηθούμενη διάχυση. Η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τα φωσφολιπίδια του μητρικού αίματος δεν περνούν την πλακουντιακή μεμβράνη ή μεταφέρονται σε μικρές ποσότητες. Η μεταφορά λιπαρών οξέων είναι ιδιαίτερα περιορισμένη. Τα αμινοξέα διέρχονται την μεμβράνη ενεργητικά και είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση αυτών να είναι υψηλότερη στο πλάσμα του εμβρύου από το μητρικό. Οι βιταμίνες περνούν επίσης την πλακουντιακή μεμβράνη με τις υδατοδιαλυτές να διέρχονται ταχύτερα από τις λιποδιαλυτές.

Ορμόνες

Οι ορμόνες πρωτεϊνικής σύστασης δεν κατορθώνουν να φθάσουν στο έμβρυο σε αξιοσημείωτες ποσότητες, εκτός από τη θυροξίνη και την τριωδοθυρονίνη, που μεταφέρονται με αργό ρυθμό. Οι ελεύθερες στεροειδείς ορμόνες περνούν την πλακουντιακή μεμβράνη με μεγαλύτερη ευκολία. Η τεστοστερόνη και μερικές συνθετικές προγεστίνες περνούν εύκολα την μεμβράνη και σε μερικές περιπτώσεις προκαλούν αρρενοποίηση στα θήλεα έμβρυα.

Ηλεκτρολύτες

Ανταλλάσσονται ελεύθερα σε μεγάλες ποσότητες, κατά μήκος της πλακουντιακής μεμβράνης, σε περίπτωση χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών και ηλεκτρολυτών στη μητέρα περνούν στο έμβρυο και επηρεάζουν την ηλεκτρολυτική του ισορροπία.

Μητρικά αντισώματα

Το ανοσοποιητικό του εμβρύου είναι ανώριμο, οπότε παράγονται περιορισμένες ποσότητες αντισωμάτων από αυτό. Μέσω της πλακουντιακής μεταφοράς μητρικών αντισωμάτων εξασφαλίζεται παθητική ανοσία του κυήματος. Από τις ανοσοσφαιρίνες οι IgG μεταφέρονται εύκολα διακυτταρικά, προσφέροντας ανοσία σε κάποιες ασθένειες όπως η διφθερίτιδα, η ευλογιά και η ιλαρά. Η τρανσφερρίνη διαπερνά την πλακουντιακή μεμβράνη μέσω ειδικών υποδοχέων και μεταφέρει σίδηρο στο κύημα.

Rh ευαισθητοποίηση

Σε περίπτωση ύπαρξης ρηγμάτων στην πλακουντιακή μεμβράνη μικρές ποσότητες εμβρυϊκού αίματος μπορεί να περάσουν στη μητρική κυκλοφορία μέσω αυτών. Εάν το έμβρυο είναι Rh θετικό και η μητέρα Rh αρνητική, τα εμβρυϊκά ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να προκαλέσουν σχηματισμό αντί – Rh αντισωμάτων από το μητρικό ανοσοποιητικό σύστημα. Τα αντισώματα είναι δυνατόν να προκαλέσουν αιμόλυση των Rh θετικών ερυθρών αιμοσφαιρίων του εμβρύου, με αποτέλεσμα την αιμολυτική νόσο, ή εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση. Από τον καιρό της χορήγησης της Rh (D) ανοσοσφαιρίνης στη Rh αρνητική μητέρα έχει περιοριστεί η αιμολυτική νόσος του νεογνού.

Άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού

Η ουρία και το ουρικό οξύ περνούν με απλή διάχυση την πλακουντιακή μεμβράνη. Η συνδεδεμένη χολερυθρίνη, η οποία είναι λιποδιαλυτή μεταφέρεται μέσω του πλακούντα στην μητρική κυκλοφορία από όπου και αποβάλλεται.

Φάρμακα και μεταβολίτες φαρμάκων

Τα περισσότερα φάρμακα και οι μεταβολίτες περνούν τον πλακούντα με απλή διάχυση, εκτός από τα έχοντα δομή παρόμοια με αμινοξέα. Εξαιρούνται οι μακρομοριακές ουσίες όπως η ινσουλίνη και η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ουσίες για τις οποίες η πλακουντιακή μεμβράνη δρα ως αληθής φραγμός. Κάποια

φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν συγγενείς ανωμαλίες, ενώ σε περίπτωση χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών όπως η ηρωίνη, τα οπιοειδή, το αλκοόλ το έμβρυο μπορεί να εμφανίσει στερητικό σύνδρομο μετά τον τοκετό. Ψυχική εξάρτηση δεν αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου, δεν υπάρχει προδιάθεση για εξάρτηση από ναρκωτικά, μετά την αποδρομή του στερητικού συνδρόμου. Η πεθιδίνη που χρησιμοποιείται για αναλγησία στον τοκετό μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική δυσχέρεια του νεογνού, εξαρτώμενη από τη δόση και το χρόνο χορήγησης σε σχέση με τον τοκετό. Επίσης και τα εισπνεόμενα αναισθητικά περνούν την πλακουντιακή μεμβράνη και επηρεάζουν το αναπνευστικό κέντρο του νεογνού. Τα φάρμακα που χορηγούνται μπορούν να επηρεάσουν το έμβρυο, είτε παρεμβαίνοντας στον μεταβολισμό της μητέρας, είτε στο μεταβολισμό του πλακούντα. Η ποσότητα των φαρμάκων που φθάνει στον πλακούντα εξαρτάται από τα επίπεδα τους στο μητρικό αίμα και από τη ροή αίματος δια μέσω αυτού. Τα φάρμακα μεταφέρονται μέσω απλής διάχυσης και η μεταφορά τους εξαρτάται από ποικίλες φαρμακοδυναμικές, φαρμακοκινητικές και αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά την κύηση. Τα φάρμακα μεταβολίζονται στον πλακούντα και οι αιμοδυναμικοί παράγοντες της εγκύου, όπως η αυξημένη καρδιακή παροχή και ο αυξημένος όγκος παλμού επιδρούν στη διέλευση των φαρμάκων από τον πλακούντα.

Λοιμογόνοι παράγοντες

Ο πλακούντας αποτελεί το πρώτο όργανο, με το οποίο έρχονται σε επαφή παθογόνα, τα οποία κυκλοφορούν στο μητρικό αίμα. Καθώς το ανοσοποιητικό του εμβρύου είναι ανώριμο, ο πλακούντας έχει εξέχουσα σημασία για την αντιμετώπιση των λοιμογόνων παραγόντων. Από την πλακουντιακή μεμβράνη διέρχονται αποκλειστικά οι ανοσφαιρίνες IgG και έχουν σημαντικό ρόλο στην προστασία του εμβρύου, από τους λοιμογόνους παράγοντες μέσω της παθητικής ανοσίας που επιτυγχάνεται από αυτές. Κάποια παθογόνα έχουν την ικανότητα να διαπερνούν την πλακουντιακή μεμβράνη και να εισέρχονται στην εμβρυϊκή κυκλοφορία με αποτέλεσμα ιδιαίτερα στην περίοδο της οργανογένεσης να επηρεάζουν το έμβρυο. Με το αρτικόλεξο TORCH (toxoplasmosis, other, rubella, CMV, Hepatitis/HIV) συνοψίζονται αυτοί οι λοιμογόνοι παράγοντες. Κυτταρομεγαλοϊός, οι ιοί coxsackie και οι ιοί της ευλογιάς, ιλαράς, ερυθράς, πολιομυελίτιδας, μπορούν να προκαλέσουν ενδομήτρια λοίμωξη του εμβρύου. Μπορούν να προκληθούν συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυο σε περίπτωση προσβολής, όπως για παράδειγμα ο καταρράκτης από την ερυθρά. Το τρεπόνεμα το ωχρό που προκαλεί σύφιλη και το τοξόπλασμα που προκαλεί εκφυλιστικές αλλοιώσεις σε εγκέφαλο και οφθαλμούς, περνούν την πλακουντιακή μεμβράνη και προκαλούν συχνά συγγενείς ανωμαλίες ή και ενδομήτριο θάνατο.

Ενδοκρινική λειτουργία

Ο πλακούντας παρέχει τις απαραίτητες πρωτεϊνικές και στεροειδείς ορμόνες, χρησιμοποιώντας πρόδρομες ουσίες από το έμβρυο και τη μητέρα. Η διεργασία αυτή λαμβάνει χώρα στην συγκυτιοτροφοβλάστη αποκλειστικά, για τις πρωτεϊνικές ορμόνες, ενώ οι στεροειδείς συντίθενται σε όλα τα είδη των τροφοβλαστικών

κυττάρων. Για αυτό το λόγο και η συγκυτιοτροφοβλάστη αναφέρεται ως εκκριτική τροφοβλάστη.

Μετά την 42^η ημέρα ο πλακούντας είναι ο κυρίαρχος τόπος παραγωγής στεροειδών ορμονών. Η διεργασία αυτή ξεκινάει με το σχηματισμό της τροφοβλάστης και συμμετέχει στην μεταφορά και εμφύτευση της βλαστοκύστης. Οι στεροειδείς ορμόνες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του εμβρύου. Μέχρι την 11^η με 12^η εβδομάδα κύησης το ρόλο της στεροειδογένεσης αναλαμβάνει το ωχρό σώματιο. Οι στεροειδείς ορμόνες ελέγχουν την ενδομήτρια ανάπτυξη, την ανάπτυξη των οργάνων, αλλά και την έναρξη του τοκετού. Η εύρυθμη λειτουργία του πλακούντα σε ότι αφορά τη στεροειδογένεση, εξαρτάται από την επάρκεια παροχής σε πρόδρομα μόρια, από την εμβρυομητροπλακουντιακή κυκλοφορία.

Οι στεροειδείς ορμόνες που συντίθενται στον πλακούντα, είναι η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα. Η προγεστερόνη παράγεται από τον πλακούντα σε όλη τη διάρκεια της κύησης. Σχηματίζεται από την μετατροπή της χοληστερόλης, σε πρεγνενολόνη και στη συνέχεια σε προγεστερόνη (Hellig et al., 1970). Θεωρητικά αν αφαιρεθούν οι ωοθήκες της εγκύου μετά το πρώτο τρίμηνο, δε θα αποβληθεί το κύημα, καθώς ο πλακούντας αντικαθιστά το ωχρό στην παραγωγή προγεστερόνης (Diczfalusy, 1960). Σε ότι αφορά τα οιστρογόνα τώρα, χρησιμοποιούνται τα κυκλοφορούντα ανδρογόνα ως υπόστρωμα για την παραγωγή αυτών. Η θειϊκή δεϋδροεπιανδροστερόνη που προέρχεται από τα εμβρυϊκά επινεφρίδια είναι το κυριότερο από αυτά (DHEA-S). Η σουλφατάση της DHEA-S αφθονεί στον πλακούντα και μετατρέπει την DHEA-S σε DHEA (Bonenfant et al., 2000), η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε ανδροστενδιόνη, τεστοστερόνη, οιστρόνη και 17 β-οιστραδιόλη.

Το κυριότερο οιστρογόνο της κύησης είναι η οιστριόλη, η οποία αποβάλλεται στα ούρα αποτελώντας το 90% των ανιχνεύσιμων οιστρογόνων. Η DHEA-S υφίσταται 16-α υδροξυλίωση στο εμβρυϊκό ήπαρ και στη συνέχεια η 16-OH-DHEA-S μεταφέρεται στον πλακούντα, όπου αρωματοποιείται σε οιστριόλη (Ryan, 1959), περνά στη μητρική κυκλοφορία, συνδέεται με θειικές ρίζες στο μητρικό ήπαρ και στη συνέχεια αποβάλλεται στα ούρα. Η ανίχνευση σε μεγάλες ποσότητες της προγεστερόνης και οιστριόλης υποδηλώνουν την εξέχουσα θέση που έχουν αυτές στην ανάπτυξη του εμβρύου και την εξέλιξη της κύησης.

μειώνονται, φθάνοντας στο ναδίρ κατά την 16^η εβδομάδα, στο επίπεδο όπου και παραμένουν μέχρι το τέλος της κύησης. Σχετίζεται με αγγειοδιαστολή των μητριάων αγγείων και χάλαση των λείων μυϊκών ινών του μυομητρίου (Kurtzman et al., 2001). Εκκρίνεται από όλες τις μορφές τροφοβλαστικού ιστού, όπως η μύλη κύηση, το χοριοαδένωμα, το χοριοκαρκίνωμα.

Η hPL που συγκεντρώνεται στη συγκυτιοτροφοβλάστη (Grumbach and Kaplan, 1964), έχει ανοσολογικές και βιολογικές ιδιότητες αντιστοιχούσες στην αυξητική ορμόνη GH, ενεργοποιώντας τα μητρικά ενεργειακά αποθέματα, προς όφελος του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Εμπλέκεται στη μητρική λιπόλυση, παρέχοντας πηγή ενέργειας για το μητρικό μεταβολισμό και την εμβρυϊκή θρέψη, προάγοντας την καταστολή της λεπτίνης (Coya et al., 2005). Έχει μία αντι-ινσουλινική ή διαβητογόνο δράση, που οδηγεί σε αυξημένα μητρικά επίπεδα ινσουλίνης, γεγονός που επάγει την πρωτεϊνοσύνθεση. Αποτελεί έναν πιθανά αγγειογενετικό παράγοντα, που παίζει σημαντικό ρόλο στον αγγειακό σχηματισμό του εμβρύου (Corbacho et al., 2002).

Οι PAPP παράγονται από τον πλακούντα και τον φθαρτό και εμπλέκονται στην ψευδοαγγειογένεση και στην ανοσοτροποποίηση, που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ο πλακούντας ως ετερομόσχευμα

Ο πλακούντας μπορεί να θεωρηθεί για τον μητρικό οργανισμό ως ετερομόσχευμα. Με δεδομένη την πατρική προέλευση του μισού γενετικού υλικού, θα αναμενόταν να αναγνωρίζονται ως αλλοαντιγόνα τα αντιγόνα του εμβρύου και το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας να κινητοποιείται έναντι αυτών. Δημιουργείται το ερώτημα με ποιον τρόπο επιτυγχάνεται αυτή η προσαρμογή του μητρικού ανοσοποιητικού, που για περιγραφεί χρησιμοποιείται ο όρος ανοσοτροποποίηση. Η ανοσοτροποποίηση λαμβάνει χώρα στο επίπεδο της εμβρυομητρικής μονάδας επαφής, τον πλακούντα, που παρόλο που αποτελεί δεξαμενή αλλοαντισωμάτων, δεν επιτρέπει την απόρριψη του ετερομοσχεύματος.

Στη συγκυτιοτροφοβλάστη δεν απαντώνται αντιγόνα του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας MHC και έτσι δεν προκαλείται απόρριψη (Weetman, 1999). Τα εξωλάχνια τροφοβλαστικά κύτταρα EVT, εισέρχονται στο φθαρτό και τα ελικοειδή αρτηρίδια, εκφράζουν αντιγόνα MHC τάξης I, όπως το HLA-G και το HLA-C. Το HLA-G είναι μη πολυμορφικό τάξης Ib και δεν αναγνωρίζεται από τα λεμφοκύτταρα της μητέρας ως αλλοαντιγόνο, σε αντίθεση το HLA-C, το οποίο είναι πολυμορφικό τάξης Ia και αναγνωρίζεται (Moffett-King, 2002). Τα EVT κύτταρα είναι αναγκαίο να προφυλαχθούν από τη δράση των NK κυττάρων φονέων της μητέρας και από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Η έκφραση του HLA-G περιορίζεται σε λίγους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των πλακουντιακών EVT κυττάρων. Η θέση τους στον πλακούντα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία του πλακούντα από το μητρικό ανοσοποιητικό. Έτσι αποφεύγουν τα T λεμφοκύτταρα την αναγνώριση τους, λόγω της μη πολυμορφικής

τους φύσης, ενώ ευοδώνεται η αναγνώριση τους από τους υποδοχείς αναστολέων των κυττάρων NK (Hanna et al., 2006), αποτρέποντας έτσι την καταστρεπτική τους λειτουργία.

Ανοσοπροστασία παρέχουν διάφορα μόρια που παρατηρούνται στην περιοχή της εμφύτευσης. Η προσταγλανδίνη E_2 (PGE_2), ο αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης β ($TGF-\beta$) και η ιντερλευκίνη-10 ($IL-10$), είναι τέτοια μόρια. Η PGE_2 παράγεται στο φθαρτό και παρεμποδίζει τη δράση των μητρικών NK κυττάρων και T λεμφοκυττάρων στην περιοχή αυτή.

Παρατηρείται παροδική ανοχή των μητρικών T- λεμφοκυττάρων, έναντι των εμβρυϊκών MHC αντιγόνων, ομοίως συμβαίνει και στα B- λεμφοκύτταρα.

Τα ενεργοποιημένα μητρικά λευκοκύτταρα παρεμποδίζονται να κυκλοφορούν στον πλακούντα ή στο έμβρυο από ειδικά μόρια της τροφοβλάστης, που τα εξαφανίζουν με απόπτωση.

Η παρουσία ρυθμιστικών πρωτεϊνών CD46, παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του τρίτου συνθετικού του συμπληρώματος (C3), προστατεύει τον πλακούντα από εκφύλιση, που προκαλείται από υπολείμματα του C3, δημιουργούμενα μετά την άμυνα έναντι παθογόνων μικροοργανισμών.

Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η παρουσία του ενζύμου ινδολεαμίνη 2,3-δεοξυγενάση στα τροφοβλαστικά κύτταρα, είναι απαραίτητη για την προστασία του αλλογενούς εμβρύου (Santillan et al., 2015), συμβάλλοντας στην καταστολή της προερχόμενης από τα T-λεμφοκύτταρα φλεγμονώδους αντίδρασης, συμπεριλαμβανομένης και της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Χορήγηση 1-μεθυλτρυπτοφάνης (αναστολέα της ινδολεαμίνης 2,3-δεοξυγενάσης) στα εγκυμονούντα ποντίκια, προκάλεσε εκλεκτικό θάνατο των αλλογενών εμβρύων, λόγω μαζικής εναπόθεσης συμπληρώματος και αιμορραγικής νέκρωσης περιοχών του πλακούντα (Mellor and Munn, 2001).

Αύξηση μεγέθους μήτρας στην κύηση

Η μήτρα της μη εγκύου γυναίκας βρίσκεται εντός των ορίων της πυέλου. Καθώς εξελίσσεται η κύηση η μήτρα προσαρμόζεται με αύξηση του μεγέθους της, του βάρους της, ενώ το τοίχωμα της λεπτύνεται. Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου η μήτρα βγαίνει εκτός της πυέλου, ενώ κοντά στην 20^η εβδομάδα φτάνει στο επίπεδο του ομφαλού. Μεταξύ 28^{ης} και 30^{ης} εβδομάδας φθάνει στο επιγάστριο, μεταξύ ξιφοειδούς απόφυσης και ομφαλού. Η αύξηση του μεγέθους της μήτρας, οφείλεται στην υπερτροφία των ήδη υπάρχουσών λείων μυικών ινών και μερικώς στην ανάπτυξη νέων.

Ο πλακούντας και οι μεμβράνες του εμβρύου μετά τον τοκετό

Ο πλακούντας και οι μεμβράνες του εμβρύου αποβάλλονται μετά τον τοκετό, από την μήτρα. Στο τέλος της κύησης το σχήμα του πλακούντα είναι δισκοειδές, διαστάσεις

15-20 cm πάχος 2-3 cm και βάρος το 1/6 περίπου του βάρους του μέσου εμβρύου στα 500-600 g. Τα χείλη του πλακούντα συνεχίζονται με τον διαρραγέντα αμνιακό και χοριακό σάκο. Κατά την εξέλιξη της κύησης, παράλληλα και ο πλακούντας διαπλάσσεται. Οι χοριακές λάχνες διατηρούνται εκεί που το λαχνωτό χόριο έρχεται σε επαφή με το βασικό φθαρτό, δίνοντας δισκοειδή δομή στον πλακούντα. Όταν οι λάχνες παραμένουν σε όλη την έκταση του χοριακού σάκου, ένα λεπτό στρώμα πλακούντα προσφύεται σε εκτεταμένη περιοχή της μήτρας. Ο τύπος αυτός είναι γνωστός ως μεμβρανώδης πλακούντας, που αποτελεί ασυνήθη μορφή πλακούντα. Υπάρχουν και διάφορες άλλες παραλλαγές του σχήματος του πλακούντα, ανάλογα με το σημείο που παραμένουν οι λάχνες, όπως ο διπλοδισκοειδής και ο πεταλοειδής πλακούντας, με μικρή λειτουργική σημασία.

Μητρική επιφάνεια του πλακούντα

Η εμφάνιση της μητρικής επιφάνειας του πλακούντα είναι χαρακτηριστική σαν λιθόστρωτο. Ο λόγος είναι η προβολή των κοτυληδόνων, που χωρίζονται μεταξύ τους με αύλακες που δημιουργούνται από τα πλακουντιακά διαφραγμάτια. Μια λεπτή στιβάδα γκρίζου χρώματος, που αντιστοιχεί στο βασικό φθαρτό, περιβάλλει τις κοτυληδόνες του πλακούντα, κατά την αποχώρηση από το μητρικό τοίχωμα, κατά την υστεροτοκία. Η στιβάδα αυτή είναι ορατή σε τομές πλακούντα όταν εξετάζονται μικροσκοπικά. Μετά τον τοκετό το μεγαλύτερο μέρος του φθαρτού παραμένει εντός της μήτρας και αποβάλλεται με τα λόχεια.

Ο πλακούντας είναι απαραίτητο να εκτιμάται υπερηχογραφικά προγεννητικά ή ακόμα και με μαγνητική τομογραφία όποτε αυτό κρίνεται αναγκαίο. Μετά τον τοκετό επιβάλλεται να εξετάζεται ο πλακούντας για να ελέγχεται η ακεραιότητα του μετά την υστεροτοκία, καθώς η παραμονή μέρους του ή επικουρικού πλακούντα στο τοίχωμα της μήτρας είναι δυνατόν να προκαλέσει σημαντική αιμορραγία.

Εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα

Στην εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα προσφύεται ο ομφάλιος λώρος. Το επιθήλιο του ομφαλίου λώρου αποτελεί συνέχεια του αμνίου που καλύπτει την εμβρυϊκή επιφάνεια. Στο αμνίο που καλύπτει την εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα οφείλεται η λεία και στίλβουσα υφή της. Καθώς το αμνίο είναι διαφανές, επιτρέπει στα εξορμώμενα και καταλήγοντα στον ομφάλιο λώρο χοριακά αγγεία, να είναι διακριτά. Τα ομφαλικά αγγεία διακλαδιζόμενα στην εμβρυϊκή επιφάνεια σχηματίζουν τα χοριακά, που εισχωρώντας στις λάχνες σχηματίζουν το αρτηριοφλεβικό σύστημα των λαχνών.

Ομφάλιος λώρος

Η πρόσφυση του ομφαλίου λώρου συνήθως γίνεται κοντά στο κέντρο της εμβρυϊκής επιφάνειας του πλακούντα, ή και σε άλλα σημεία του. Η πρόσφυση στην άκρη της περιφέρειας του πλακούντα, οδηγεί στο σχηματισμό του ρακετοειδούς πλακούντα με συχνότητα 7% (Benirschke, 1998), ο οποίος με την εξαίρεση της αποκοπής του ομφαλίου κατά την υστεροτοκία, δεν έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία (Liu et al.,

2002), ενώ η πρόσφυση του λώρου στις εμβρυϊκές μεμβράνες οδηγεί στη δημιουργία της υμενώδους έκφυσης ομφαλίου. Κατά την υμενώδη έκφυση του ομφαλίου, τα ομφαλικά αγγεία εξαπλώνονται εντός των μεμβρανών, σε απόσταση από το όριο του πλακούντα, το οποίο και φθάνουν περιβαλλόμενα από μία και μόνο αναδίπλωση του αμνίου. Σαν αποτέλεσμα τα αγγεία είναι ευάλωτα σε συμπίεση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή υποξία. Παρά τη συχνότητα που ανέρχεται στο 1%, η υμενώδης έκφυση ομφαλίου, αναπτύσσεται πιο συχνά σε περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα και πολύδυμων κυήσεων (Papinniemi et al., 2007, Feldman et al., 2002).



Εικόνα 16. Ρακετοειδής πλακούντας.



Εικόνα 17. Υμενώδης έκφυση ομφαλίου.

(Williams Obstetrics 23rd, 2010).

Κατά τον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο ελέγχεται η θέση και η δομή των αγγείων και του ομφαλίου λώρου. Η διάμετρος του ομφαλίου λώρου είναι συνήθως 0.8-2 cm, το μήκος 30-100 cm, με το μέσο μήκος να ανέρχεται στα 55 cm. Στην περίπτωση που το μήκος είναι μεγαλύτερο από το συνηθισμένο, ο ομφάλιος λώρος έχει την τάση να προπίπτει ή να περιδένεται γύρω από το έμβρυο. Η πρόπτωση του ομφαλίου είναι πολύ σημαντικό να διαγνωσθεί άμεσα, καθώς ο ομφάλιος μπορεί να συμπιεστεί μεταξύ οστέινης πυέλου και εμβρύου, οδηγώντας σε περιγεννητική ασφυξία, αν αυτή διαρκέσει πάνω από 5 λεπτά μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη, πνευματική καθυστέρηση ή και ακόμα θάνατο του εμβρύου. Ένας βραχύς ομφάλιος κάτω από 30 cm προδιαθέτει σε πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα κατά τον τοκετό, ενώ σχετίζεται με περιγεννητική δυσχέρεια, υπολειπόμενη ανάπτυξη, συγγενείς ανωμαλίες και διπλασιασμό του κινδύνου για ενδομητριο θάνατο (Benirschke, 1998, Krakowiak et al., 2004).



Εικόνα 18. Διατομή του ομφαλίου λώρου – Διακρίνονται οι 2 μικρές ομφαλικές αρτηρίες και η μεγάλη ομφαλική φλέβα. (Williams Obstetrics 23rd, 2010).

Ο ομφάλιος λώρος αποτελείται από δύο αρτηρίες, μία φλέβα και περιβάλλεται από βλεννώδη συνδετικό ιστό την πηκτή του Wharton. Τα ομφαλικά αγγεία είναι μακρύτερα από τον λώρο, έτσι περιστρέφονται και σχηματίζουν τους νόθους κόμβους. Σε 1% των κυήσεων μπορεί να σχηματιστούν γνήσιοι κόμβοι που μπορούν να προκαλέσουν ακόμα και θάνατο του εμβρύου από ανοξία. Ο κίνδυνος για ενδομήτριο θάνατο αυξάνεται πέντε με δέκα φορές στα έμβρυα που τους εμφανίζουν (Airas and Heinonen, 2002). Συνήθως οι κόμβοι σχηματίζονται κατά τη διάρκεια του τοκετού, ενώ απλές περιτυλίξεις είναι συνηθισμένες και στερούνται κλινικής σημασίας, εκτός από τις περιπτώσεις που είναι σφιχτές και μπορεί να επηρεάζουν την ανάπτυξη των τμημάτων του σώματος γύρω από τα οποία συμβαίνουν. Στο 20-34% των γεννήσεων, ο ομφάλιος λώρος είναι χαλαρά περιελιγμένος γύρω από τον αυχένα του εμβρύου, χωρίς όμως να υφίσταται αυξημένος κίνδυνος για τη ζωή του εμβρύου, διπλή περιέλιξη στο 2.5-5%, τριπλή περιέλιξη στο 0.2-0.5% (Kan Pun and Eastman, 1957, Sornes, 2000, Spellacy et al., 1966).

Προδρομικά αγγεία

Σε μερικές περιπτώσεις υμενώδους έκφυσης του ομφαλίου, τα πλακουντιακά αγγεία υπέρκεινται του τραχήλου, εβρισκόμενα μεταξύ τραχήλου και προβάλλουσας μοίρας του εμβρύου και στηρίζονται μόνο σε εμβρυϊκούς υμένες. Σαν αποτέλεσμα αυτών, τα αγγεία είναι ευάλωτα όχι μόνο σε συμπίεση, που οδηγεί σε εμβρυϊκή υποξία, αλλά και σε τρώση, που μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή αιμορραγία. Αποτελεί ασυνήθη επιπλοκή, με τη συχνότητα να ανέρχεται σε 1 στις 5.200 κυήσεις (Lee et al., 2000). Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν δίλοβο πλακούντα, διάγνωση προδρομικού

πλακούνται στο δεύτερο τρίμηνο, με ή χωρίς ακόλουθη μετανάστευση (Baulies et al., 2007). Παρατηρείται επίσης αύξηση σε κυήσεις IVF, γεγονός που θεωρείται ότι σχετίζεται με την αυξημένη συχνότητα ανώμαλης έκφυσης ομφαλίου σε αυτές τις κυήσεις (Schachter et al., 2002).

Η προγεννητική διάγνωση οδηγεί σε βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με την διάγνωση κατά τον τοκετό (Oyelese et al., 2004). Έτσι ιδανικά τα προδρομικά αγγεία, θα πρέπει να αναγνωρίζονται προγεννητικά και να επιτελείται εκλεκτική καισαρική τομή.

Ροομέτρηση ομφαλικής αρτηρίας με Doppler

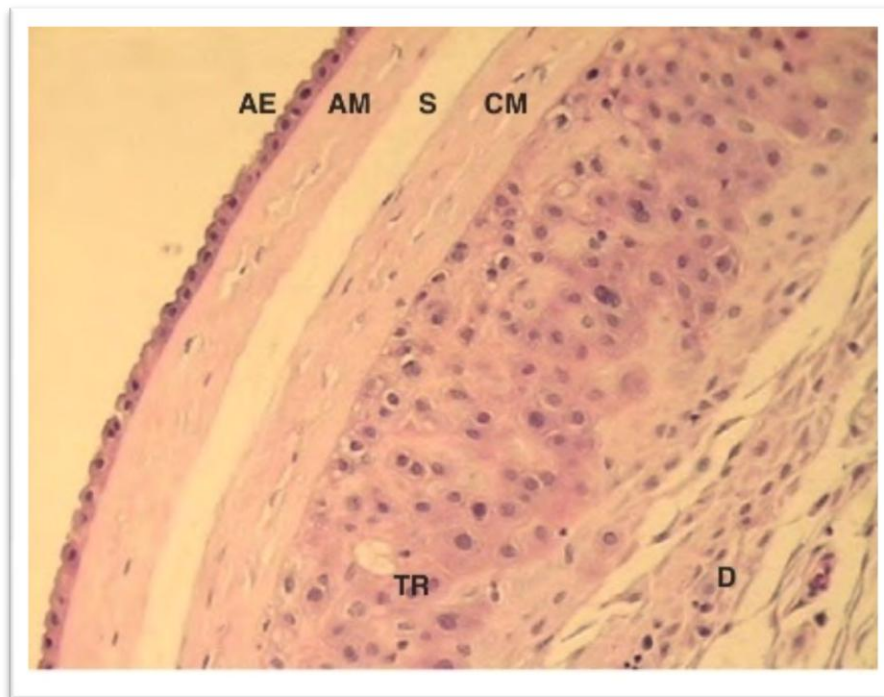
Με την εξέλιξη της κύησης και τη διείσδυση της τροφοβλάστης στο φθαρτό, παρατηρείται αύξηση της διαστολικής ροής αίματος στις ομφαλικές αρτηρίες. Για αυτό το λόγο στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου, η μέτρηση της ταχύτητας ροής του αίματος με τη χρήση υπερήχων, είναι χρήσιμη για την έγκαιρη διάγνωση επιλοκών της κύησης, όπως η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και οφειλόμενο σε υποξία εμβρυϊκό stress. Υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στην καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και στην αυξημένη αντίσταση στην ομφαλική αρτηρία (Trudinger, 2007).

Απουσία ομφαλικής αρτηρίας

Μονήρης ομφαλική αρτηρία εμφανίζεται στο 0.63% των ζώντων νεογνών (Heifetz, 1984), σε 1.92% των ενδομήτριων θανάτων και σε 3% των διδύμων κυήσεων. Η κατάσταση αυτή είναι δυνατόν να συνοδεύεται από χρωμοσωμικές ή εμβρυϊκές ανωμαλίες. Σε ποσοστό 15-20% η μονήρης ομφαλική, έχει παρατηρηθεί να συνδυάζεται με ανωμαλίες του καρδιαγγειακού, ενώ οφείλεται σε αγενεσία, ή πρωίμη εκφύλιση της μίας από τις δύο ομφαλικές αρτηρίες. Η συχνότητα της μονήρους ομφαλικής είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε γυναίκες με διαβήτη, επιληψία, προεκλαμψία, αιμορραγίες πριν τον τοκετό, υδράμνιο, ολιγάμνιο και χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Byrne and Blanc, 1985, Leung and Robson, 1989). Η διάγνωση της μονήρους ομφαλικής και των πιθανών συνοδών ανωμαλιών, πραγματοποιείται με τον προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο.

Αμνίο και αμνιακό υγρό

Το έμβρυο περιβάλλεται από έναν μεμβρανώδη, γεμάτο με υγρό αμνιακό σάκο. Το αμνίο σχηματίζεται από 5 διαφορετικά στρώματα (Bourne, 1962), εφάπτεται στα όρια του εμβρυϊκού δίσκου, προσφύεται στο πρόσθιο κοιλιακό σύστημα μετά την κεφαλουραία κάμψη του εμβρύου. Το αμνίο επεκτείνεται καθώς εξελίσσεται η κύηση, με την εξάλειψη της χοριακής κοιλότητας και το σχηματισμό του επιθηλίου που καλύπτει τον ομφάλιο λώρο (Benirschke, 1998).



Εικόνα 19. Μικροφωτογραφία εμβρυϊκών μεμβρανών. Από αριστερά προς δεξιά AE=Αμνιακό Επιθήλιο, AM=Αμνιακό Μεσέγγυμα, S=Σπογγώδης ζώνη, CM=Χοριονικό Μεσέγγυμα, TR=Τροφοβλάστη, D=Φθαρτός. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Το αμνιακό υγρό έχει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου. Στην αρχή της κύησης παράγεται από τα αμνιακά κύτταρα, η μεγαλύτερη ποσότητα του αμνιακού προέρχεται από το βασικό φθαρτό και το υγρό των ιστών που διηθείται μέσω της αμνιοχοριακής μεμβράνης, από τον τοιχωματικό φθαρτό. Στη συνέχεια γίνεται διήθηση του αμνιακού υγρού μέσω του τοιχώματος του χοριακού πετάλου από το αίμα του μεσολάχιου χώρου του πλακούντα. Μέχρι να κερατινοποιηθεί το εμβρυϊκό δέρμα, διακινούνται μέσω αυτού υγρά και ηλεκτρολύτες στο υγρό των ιστών από το έμβρυο προς την αμνιακή κοιλότητα. Με αυτόν τον τρόπο υγρό ιστών και αμνιακό είναι παρόμοιας σύστασης υγρά (Gilbert and Brace, 1993). Από την εμβρυϊκή αναπνευστική και γαστρεντερική οδό εκκρίνεται υγρό, το οποίο εισέρχεται στην αμνιακή κοιλότητα. Ο όγκος αυτός από την αναπνευστική οδό ανέρχεται στα 300-400 ml σε καθημερινή βάση. Από την 11^η εβδομάδα τα ούρα που απεκκρίνονται από το έμβρυο στην αμνιακή κοιλότητα συμμετέχουν επίσης στη σύσταση του αμνιακού υγρού. Στο τέλος της εγκυμοσύνης η ποσότητα της καθημερινής απέκκρισης ούρων στην αμνιακή κοιλότητα ανέρχεται στα 500 ml. Ο όγκος του αμνιακού υγρού αυξάνεται σταδιακά. Έτσι τη 10^η εβδομάδα ανέρχεται στα 30 ml, την 20^η στα 350 ml και την 37^η στα 700-1000 ml (Brace and Wolf, 1989).

Η ανανέωση του αμνιακού υγρού συμβαίνει κάθε 3 ώρες. Μέσω της αμνιοχοριακής μεμβράνης διηθούνται μεγάλες ποσότητες ύδατος του αμνιακού υγρού και εισέρχονται στα τριχοειδή της μήτρας. Διαμέσω του ομφαλίου λώρου επίσης, συμβαίνει ανταλλαγή με το εμβρυϊκό αίμα, στη θέση πρόσφυσης του αμνίου, της

εμβρυϊκής επιφάνειας του πλακούντα στο χοριακό πέταλο, ώστε να υπάρχει ισορροπία μεταξύ αμνιακού υγρού και εμβρυϊκής κυκλοφορίας.

Το έμβρυο καταπίνει αμνιακό υγρό και το απορροφά μέσω του αναπνευστικού και πεπτικού του συστήματος (Abramovich et al., 1979). Ο καθημερινός όγκος κατάποσης στο τέλος της κύησης ανέρχεται στα 400 ml. Το υγρό περνάει στο αίμα του εμβρύου, ενώ μέσω της μητροπλακουντιακής μεμβράνης εισέρχονται στο μητρικό αίμα του μεσολάχιου χώρου, τα παραπροϊόντα του. Επιπλέον ποσότητα νερού που κυκλοφορεί στο αίμα του εμβρύου, απεκκρίνεται μέσω των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος, στον αμνιακό σάκο.

Σύνθεση του αμνιακού υγρού

Το αμνιακό υγρό αποτελεί ένα διάλυμα, από οργανικά συστατικά και ανόργανα άλατα και από εμβρυϊκά επιθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί απόπτωση και αιωρούνται σε αυτό. Από τα οργανικά συστατικά τα μισά περιλαμβάνουν πρωτεΐνες, ενώ τα υπόλοιπα μισά λίπη, υδατάνθρακες, ένζυμα, ορμόνες και χρωστικές. Καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη, προστίθενται στο αμνιακό υγρό τα προϊόντα απέκκρισης του εμβρύου. Μέσω αμνιοπαρακέντησης είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα για τα ενζυμικά συστήματα του εμβρύου, τα αμινοξέα, τις ορμόνες και άλλες ουσίες που βρίσκονται στο αμνιακό υγρό. Έτσι μπορούμε να ανιχνεύσουμε χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως το σύνδρομο Down, καλλιεργώντας εμβρυϊκά κύτταρα λαμβανόμενα με αμνιοπαρακέντηση, να αναγνωρίσουμε το φύλο του εμβρύου, να μετρήσουμε την AFP στο αμνιακό υγρό, να αναγνωρίσουμε με φθορισμό σε *in situ* υβριδισμό γονδιακές ανωμαλίες, μέσω φασματοφωτομετρίας να εκτιμηθεί ο βαθμός της εμβρυϊκής ερυθροβλάστωσης, αλλά και να γίνει εμβρυϊκή μετάγγιση.

Λειτουργίες του αμνιακού υγρού

Ο ρόλος του αμνιακού υγρού είναι πολυδιάστατος:

- Εξασφαλίζει τη συμμετρική ανάπτυξη του εμβρύου.
- Εξασφαλίζει την ομαλή ανάπτυξη των πνευμόνων.
- Λειτουργεί ως φραγμός στη μόλυνση.
- Εμποδίζει την προσκόλληση του αμνίου στο έμβρυο.
- Απορροφά τους κραδασμούς προστατεύοντας το έμβρυο από τραυματισμούς.
- Διατηρεί μια σχετικά σταθερή θερμοκρασία στο έμβρυο.
- Συμμετέχει στην ομοιόσταση υγρών και ηλεκτρολυτών.
- Επικουρεί στη μυϊκή ανάπτυξη του εμβρύου εξασφαλίζοντας την ικανότητα ελεύθερης κίνησης του εμβρύου.

Πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών μεμβρανών

Ρήξη της αμνιοchorιακής μεμβράνης είναι η συχνότερη αιτία πρόωρου τοκετού και η συχνότερη επιπλοκή που οδηγεί σε oligoϋδράμνιο. Απώλεια αμνιακού μπορεί να έχει αποτέλεσμα τη χοριοαμνιονίτιδα (Goncalves et al., 2002), αλλά και διάφορες ανωμαλίες στο έμβρυο, όπως το σύνδρομο της αμνιακής ταινίας, με συχνότητα 1/1200 γεννήσεις ζώντων νεογνών, προκαλώντας δυσμορφίες.

Ανωμαλίες όγκου αμνιακού υγρού

Oligoϋδράμνιο παρουσιάζεται στις περιπτώσεις μειωμένου όγκου αμνιακού υγρού σε οποιαδήποτε φάση της κύησης (Oz et al., 2002). Συχνά είναι αποτέλεσμα μειωμένης αιματικής ροής και πλακουντιακής ανεπάρκειας. Πρόωρη ρήξη αμνιοchorιακής μεμβράνης συμβαίνει στο 10% των κύσεων και αποτελεί την πιο συχνή αιτία oligoϋδραμνίου. Σε περίπτωση αγενεσίας νεφρών απουσιάζουν τα εμβρυϊκά ούρα στο αμνιακό υγρό και οδηγούμαστε σε oligoϋδράμνιο, το οποίο επίσης παρατηρείται στις περιπτώσεις απόφραξης των ουροφόρων οδών. Η ύπαρξη oligoϋδραμνίου οδηγεί σε συμπίεση του εμβρύου στα τοιχώματα της μήτρας με αποτέλεσμα ανωμαλίες άκρων και προσώπου, πνευμονική υποπλασία, ενώ σε περιπτώσεις σοβαρού oligoϋδραμνίου μπορεί να συμβεί ακόμα και συμπίεση ομφαλίου λώρου.

Υδράμνιο παρουσιάζεται σε περιπτώσεις αυξημένου όγκου αμνιακού υγρού σε οποιαδήποτε φάση της κύησης. Οι περισσότερες περιπτώσεις υδραμνίου είναι ιδιοπαθούς αιτιολογίας (60%) (Hill et al., 1987), ένα 20% των περιπτώσεων οφείλεται στο έμβρυο και το υπόλοιπο 20% σε μητρικούς παράγοντες. Το υδράμνιο κάποιες φορές συνοδεύεται με ανωμαλίες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η ανεγκεφαλία. Σε περιπτώσεις άλλων ανωμαλιών, όπως η ατρησία του οισοφάγου, το αμνιακό υγρό συσσωρεύεται καθώς δεν περνά στο στόμαχο και στο έντερο για να απορροφηθεί. Η διάγνωση υδραμνίου και oligoϋδραμνίου γίνεται με τον υπερηχογραφικό έλεγχο και τη μέτρηση του AFI (Amnionic Fluid Index) (Phelan et al., 1987).

Ομφαλικό κυστίδιο (λεκιθικός ασκός)

Η υπερηχογραφική αναγνώριση του ομφαλικού κυστιδίου γίνεται από την αρχή της 5^{ης} εβδομάδας. Κατά την 32^η ημέρα το ομφαλικό κυστίδιο είναι μεγάλο, ενώ γτάνοντας στην 10^η εβδομάδα έχει συρρικνωθεί, εμφανίζοντας απιοειδές σχήμα με διάμετρο που ανέρχεται στα 5 mm και συνδέεται με το μέσο έντερο με ένα στενό ομφαλομεσεντερικό πόρο τον λεκιθικό μίσχο. Κατά την 20^η εβδομάδα το ομφαλικό κυστίδιο είναι πολύ μικρό και στη συνέχεια δεν είναι εμφανές. Οπότε υπερηχογραφικά είναι αναγνωρίσιμο μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου.

Το ομφαλικό κυστίδιο διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στην υποστήριξη της αρχόμενης κύησης.

- Επικουρεί τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, κατά τη δεύτερη και τρίτη εβδομάδα, όπου και ξεκινάει η μητροπλακουντιακή κυκλοφορία.
- Από την 3^η εβδομάδα στο αγγειοβριθές εξωεμβρυϊκό μεσόδερμα, που καλύπτει το τοίχωμα του ομφαλικού κυστιδίου, παράγεται αίμα, μέχρι να ξεκινήσει στην 6^η εβδομάδα η αιμοποιητική διαδικασία από το ήπαρ.
- Κατά την 4^η εβδομάδα το ενδόδερμα του ομφαλικού κυστιδίου ενσωματώνεται στο έμβρυο, δημιουργώντας το αρχέγονο έντερο. Το ενδόδερμα που προέρχεται από την επιβλάστη, δίνει γέννηση στο επιθήλιο της τραχείας, των βρόγχων, των πνευμόνων και του πεπτικού σωλήνα.
- Στην 3^η εβδομάδα εμφανίζονται στην ενδοδερμική επένδυση του ομφαλικού κυστιδίου αρχέγονα γεννητικά κύτταρα και εν συνεχεία μεταφέρονται στους αναπτυσσόμενους γεννητικούς αδένες, που διαφοροποιούνται σε σπερματογόνια σε άνδρες και ωογόνια σε γυναίκες.

Εξέλιξη του ομφαλικού κυστιδίου

Κατά την 10^η εβδομάδα το ομφαλικό κυστίδιο βρίσκεται στη χοριακή κοιλότητα μεταξύ αμνιακού και χοριακού σάκου. Κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης ατροφεί και καθίσταται εξαιρετικά μικρό, ενώ σπάνια παραμένει ως μία μικρή δομή κάτω από το αμνίο στην εμβρυϊκή επιφάνεια του πλακούντα, κοντά στο σημείο έκφυσης του ομφαλίου λώρου, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Στο τέλος της 6^{ης} εβδομάδας συνήθως αποσπάται ο ομφαλεντερικός πόρος από το μέσο έντερο. Στο 2% περίπου των ενηλίκων το εγγύς ενδοκοιλιακό τμήμα του ομφαλεντερικού πόρου παραμένει ως απόφυση του ειλεού (μεκέλεια απόφυση).

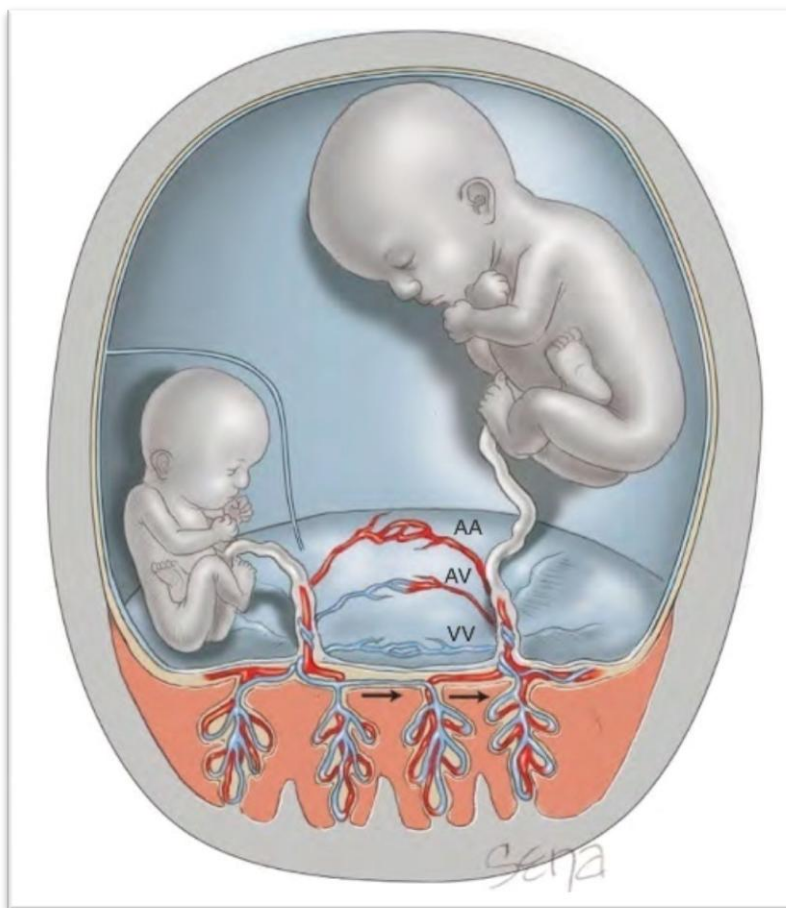
Παθολογία του πλακούντα

Εκτός από τις καθ'έξιν αποβολές, την υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και την προεκλαμψία όπου κυρίαρχο ρόλο παίζει η παθολογική λειτουργία του πλακούντα, υπάρχουν παθολογικές καταστάσεις που αφορούν την ανατομία του πλακούντα.

Σύνδρομο εμβρυοεμβρυϊκής μετάγγισης (TTTS)

Αφορά μονοχοριακές δίδυμες κήσεις, οι οποίες μοιράζονται τον ίδιο πλακούντα (Hall, 2003). Στις κήσεις αυτές παρατηρούνται αναστομώσεις μεταξύ των δύο επιπολής κυκλοφορικών δικτύων σε φλεβικό, αλλά κυρίως αρτηριακό επίπεδο. Η μεγαλύτερη κλινική σημασία βρίσκεται στις εν τω βάθει αναστομώσεις των κυκλοφορικών δικτύων των δύο εμβρύων. Τέτοιες συμβαίνουν όταν μία κοτυληδόνα του πλακούντα αρδεύεται από αρτηριακό ομφαλικό κλάδο του ενός εμβρύου και παροχετεύεται από ομφαλικό φλεβικό κλάδο του άλλου (Lopriore and Oepkes, 2008). Η ύπαρξη αντίστοιχης αναστόμωσης επιπολής στην κοτυληδόνα δρα αντιρροπιστικά, ενώ η απουσία επιπολής αναστόμωσης οδηγεί σε μονόδρομη διαφυγεί αίματος από το αρτηριακό δίκτυο υψηλών πιέσεων του ενός εμβρύου προς το φλεβικό δίκτυο

χαμηλών πιέσεων του άλλου εμβρύου, εγκαθιστώντας το υπόβαθρο για την εκδήλωση του συνδρόμου του TTTS. Το 15-30% των μονοχοριακών κυήσεων επιπλέκονται με αυτό το σύνδρομο και η διαφορά στην αιμοσφαιρίνη μεταξύ τους είναι 5 g/dl κατά τον τοκετό (Sperling et al., 2007). Το έμβρυο λήπτης εμφανίζεται πληθωρικό με καρδιομεγαλία και πολυκυτταραιμία σε αντιδιαστολή με το έμβρυο δότη που παρουσιάζεται ωχρο και αναιμικό και ομοιάζει με έμβρυα που παρουσιάζουν καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης. Το τμήμα του πλακούντα που προμηθεύει τον αναιμικό δίδυμο είναι ωχρο, ενώ το τμήμα που προμηθεύει τον πολυκυτταραιμικό έχει σκούρο κόκκινο χρώμα. Στα υπερηχογραφικά κριτήρια που υπάρχουν για τη διάγνωση του συνδρόμου (Harkness and Crombleholme, 2005), στηριζόμαστε για να προβούμε σε παρεμβάσεις. Ύπαρξη υδραμνίου στον λήπτη, ολιγαμνίου στον δότη, διαφορά μεγέθους των εμβρύων και διαφορές στην αρτηριακή ροή, είναι στοιχεία που μας κατευθύνουν για τη διάγνωση και μας καθοδηγούν σε πιθανές μειωτικές παρεμβάσεις, καθώς συνήθως ο δότης πεθαίνει πρώτος, ενώ και τα δύο έμβρυα διατρέχουν σοβαρό κίνδυνο για σημαντικές επιπλοκές. Στις θανατηφόρες περιπτώσεις ο θάνατος του εμβρύου δότη προκαλείται από αναιμία, ενώ του εμβρύου δέκτη από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Larroche et al., 1990). Σε περίπτωση ενδομήτριου θανάτου του ενός εμβρύου, το άλλο διατρέχει σοβαρό κίνδυνο νευρολογικών διαταραχών από θρόμβους που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία από τον δότη στον λήπτη, είτε από διαφυγή αίματος από τον ζώντα δίδυμο στον θανόντα (Fusi and Gordon, 1990). Σήμερα υπάρχει η δυνατότητα της εμβρυοσκοπικής εξάχνωσης των αρτηριοφλεβωδών αναστομώνσεων με χρήση Laser, ώστε στην περίπτωση πρώιμης υπερηχογραφικής διάγνωσης να δοθεί λύση πριν την εγκατάσταση των επιπλοκών του TTTS (Roberts et al., 2014).



Εικόνα 20. TTTS. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Έμφρακτο πλακούντα

Το έμφρακτο του πλακούντα αποτελεί μια σπάνια επιπλοκή. Η θρόμβωση ενός ελικοειδούς αρτηριδίου από μόνη της δεν είναι ικανή να προκαλέσει ισχαιμία σε μία κοτυληδόνα, έτσι όταν παρουσιάζεται η επιπλοκή αυτή είτε υπάρχει διαταραχή στον μηχανισμό πήξης, είτε διαταραχή στην αιμάτωση πολλαπλών κοτυληδόνων.

Χorioαγγείωμα πλακούντα

Το χorioαγγείωμα του πλακούντα είναι μια καλοήθης κυανέρυθρη μάζα που αποτελείται από ενδοπλακουντιακά τριχοειδή και περιβαλλόμενη από κάψα. Απαντάται περίπου στο 1% των περιπτώσεων (Guschmann et al., 2003). Οι επιπλοκές που προκύπτουν από την ύπαρξη του αφορούν την ανατομική θέση του, την πίεση που μπορεί να ασκεί στις γύρω από αυτό δομές και την εμβρυϊκή υποξία που μπορεί να προκληθεί. Έχει σχετιστεί με εμφάνιση προεκλαμψίας, υδραμνίου, υπολειπόμενης ανάπτυξης (Sepulveda et al., 2003). Σε περίπτωση μεγάλου μεγέθους του όγκου, το έμβρυο οδηγείται σε υπερδυναμική κυκλοφορία, καρδιακή ανεπάρκεια και επακόλουθο εμβρυϊκό ύδρωπα λόγω υπολευκωματιναιμίας και μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας (Zalel et al., 2002). Η απελευθέρωση θρομβογόνων ουσιών από το άναρχα δομημένο αγγειακό του σύστημα, μπορεί να οδηγήσει σε θρομβωτικά επεισόδια ακόμα και σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Χοριοκαρκίνωμα της κύησης

Ο ανώμαλος πολλαπλασιασμός της τροφοβλάστης προκαλεί την τροφοβλαστική νόσο της κύησης, ένα νοσολογικό φάσμα που περιλαμβάνει όγκους υψηλής κακοήθειας. Τα κύτταρα διεισδύουν στο βασικό φθαρτό, διαπερνούν τα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία και δημιουργούν μεταστάσεις στους πνεύμονες, τον μυελό των οστών και σε άλλα όργανα. Η συχνότητα ανέρχεται σε 1 στις 30.000 κυήσεις (Soper, 2006). Το χοριοκαρκίνωμα είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στη χημειοθεραπεία και επομένως θεραπεύεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Αμνιακές ταινίες

Οι αμνιακές ταινίες σχηματίζονται από ουλώδη συνδετικό ιστό και δημιουργούνται κοντά στην πρόσφυση της ομφαλίδας. Η συχνότητα του συνδρόμου της αμνιακής ταινίας ανέρχεται σε 1 στα 1200 περίπου ζώντα νεογνά. Το σύνδρομο αυτό μπορεί να διαγνωσθεί με τη χρήση των υπερήχων. Μπορεί να προκληθούν δυσμορφίες, περιορισμός της ανάπτυξης των άκρων, δακτυλιοειδής περίσφιξη, ανωμαλίες του τριχωτού κεφαλής, κρανιοπροσωπικές και σπλαγχνικές ανωμαλίες, περιορισμός της ανάπτυξης των άκρων ή και ακόμα ακρωτηριασμός, καθώς ο εμβρυϊκός χαλαρός ιστός βρίσκει κώλυμα στον ισχυρό ινώδη (Poeuf et al., 2008).

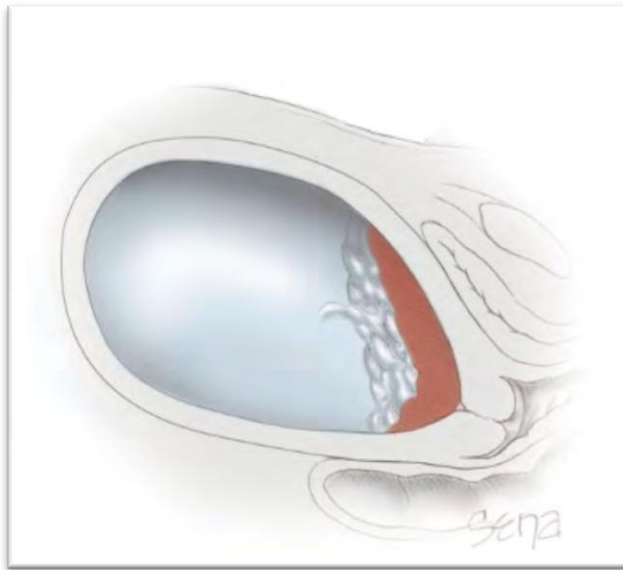
Οζώδης πλακούντας

Η ύπαρξη οζώδους πλακούντα δεν αποτελεί παθολογικό εύρημα από μόνη της, αλλά συνδέεται με υποκείμενη ανωμαλία διάπλασης του ουροποιογεννητικού συστήματος. Για αυτό το λόγο αναζητούμε στην περίπτωση αυτή πνευμονική υποπλασία ή σύνδρομο Potter.

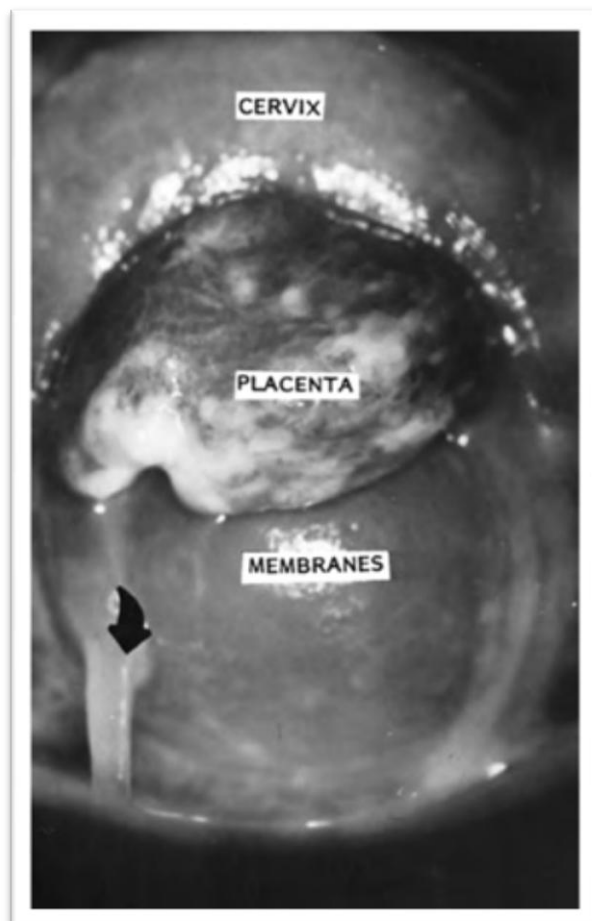
Προδρομικός πλακούντας

Ο όρος προδρομικός πλακούντας χρησιμοποιείται για να περιγράψει έναν πλακούντα που είναι εμφυτευμένος πάνω ή πολύ κοντά στο έσω τραχηλικό στόμιο:

- Επιπωματικός πλακούντας, όπου το έσω τραχηλικό στόμιο καλύπτεται εξολοκλήρου από τον πλακούντα.
- Επιχείλιος πλακούντας, όπου το έσω τραχηλικό στόμιο καλύπτεται μερικώς από τον πλακούντα.
- Παραχείλιος πλακούντας, όπου το όριο του πλακούντα βρίσκεται στο όριο του έσω τραχηλικού στομίου.
- Χαμηλής πρόσφυσης πλακούντας, όπου ο πλακούντας είναι εμφυτευμένος στο κατώτερο τμήμα της μήτρας, ώστε το κατώτερο όριο του πλακούντα να μη φτάνει το έσω τραχηλικό στόμιο, αλλά να βρίσκεται σε εγγύτητα με αυτό.
- Προδρομικά αγγεία, όπου τα εμβρυϊκά αγγεία πορεύονται μέσα από τις μεμβράνες και παρουσιάζονται στο έσω τραχηλικό στόμιο.



Εικόνα 21. Επιποματικός πλακούντας. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)



Εικόνα 22. Επιχείλιος πλακούντας. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Οι σχέσεις και οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση σε μερικές περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα βρίσκονται σε εξάρτηση με τη διαστολή του τραχηλικού στομίου κατά τη στιγμή της εξέτασης. Για παράδειγμα ένας πλακούντας χαμηλής πρόσφυσης σε διαστολή 2 cm μπορεί να γίνει επιχείλιος σε διαστολή 8 cm εξαιτίας της διαστολής του τραχήλου πάνω από το όριο του πλακούντα. Η δακτυλική εξέταση σε προσπάθεια εξακρίβωσης των σχέσεων αυτών μεταξύ του έσω τραχηλικού στομίου και του πλακουντιακού ορίου μπορεί να δημιουργήσει σοβαρή αιμορραγία.

Τόσο στην περίπτωση του επιπωματικού, όσο και στην περίπτωση του επιχείλιου, ένας βαθμός αυτόματου διαχωρισμού του πλακούντα είναι αναπόφευκτη συνέπεια του σχηματισμού του κατώτερου τμήματος της μήτρας και της τραχηλικής διαστολής. Αυτός ο διαχωρισμός συνήθως σχετίζεται με αιμορραγία και παρόλο που αυτό αποτελεί μια αποκόλληση πλακούντα, συνήθως δεν ορίζεται έτσι.

Η επίπτωση του προδρομικού πλακούντα αναγνωρίζεται σε 1 στους 300 τοκετούς (Martin et al., 2005). Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία της μητέρας. Βρέθηκε ότι ενώ κάτω από τα 19 έτη η επίπτωση είναι 1 στους 1500 τοκετούς, πάνω από τα 35 χρόνια είναι 1 στους 100 τοκετούς. Η αυξανόμενη μητρική ηλικία στις ΗΠΑ προκάλεσε αύξηση στην επίπτωση του προδρομικού πλακούντα από 0.3% το 1976 στο 0.7% το 1997 (Frederiksen et al., 1999). Στη μελέτη FASTER που συμπεριλήφθηκαν πάνω από 36.000 γυναίκες, οι γυναίκες πάνω από 35 έτη είχαν 1.1% κίνδυνο για προδρομικό πλακούντα σε σχέση με τις γυναίκες κάτω από 35 έτη που είχαν κίνδυνο 0.5% (Cleary-Goldman et al., 2005). Η πολυτοκία επίσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για προδρομικό πλακούντα, η αναφερόμενη 2.2% επίπτωση στις γυναίκες με 5 τοκετούς και πάνω ήταν ιδιαίτερα αυξημένη σε σχέση με γυναίκες λιγότερων τοκετών (Babinszki et al., 1999). Επίσης έχει αναφερθεί ποσοστό προδρομικού πλακούντα 40% υψηλότερο σε πολύδυμες κυήσεις σε σύγκριση με μονήρεις (Ananth et al., 2003a). Για αδιευκρίνιστους προς το παρόν λόγους, η προηγηθείσα καισαρική τομή αυξάνει τον κίνδυνο για προδρομικό πλακούντα. Σε μελέτη 30.132 γυναικών σε τοκετό που υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή, καταγράφηκε αυξημένος κίνδυνος για προδρομικό πλακούντα, σε γυναίκες που είχαν προηγηθείσα καισαρική τομή. Η συχνότητα ήταν 1.3% για αυτές με 1 προηγηθείσα καισαρική και 3.4% για αυτές που είχαν 6 ή περισσότερες καισαρικές (Silver et al., 2006a). Η συχνότητα του προδρομικού πλακούντα, αυξάνεται προοδευτικά με τον αριθμό των κυήσεων και των προηγούμενων καισαρικών τομών. Η πιθανότητα του προδρομικού πλακούντα αυξάνεται πάνω από 8 φορές σε γυναίκες με πάνω από 4 κυήσεις και πάνω από 4 προηγηθείσες καισαρικές (Gilliam et al., 2002). Τέλος μια προηγούμενη τομή στη μήτρα με προδρομικό πλακούντα αυξάνει την πιθανότητα ανάγκης για μαιευτική υστερεκτομή, για τον έλεγχο αιμορραγίας από έναν συμφυτικό, στιφρό ή διεισδυτικό πλακούντα. Μελέτη έδειξε 25% ποσοστό υστερεκτομής σε γυναίκες που υποβάλλονται σε νέα καισαρική τομή, όταν συνυπάρχει προδρομικός με διεισδυτικό πλακούντα, σε σχέση με αυτές που παρουσιάζουν μόνο προδρομικό (Frederiksen et al., 1999).

Ο σχετικός κίνδυνος για προδρομικό πλακούντα αναφέρθηκε να είναι δυο φορές αυξημένος σε γυναίκες που κάπνιζαν τσιγάρο (Williams et al., 1991). Θεωρήθηκε η προκαλούμενη από το μονοξείδιο του άνθρακα υποξαιμία, προκάλεσε αντιρροπιστική πλακουντιακή υπερτροφία. Ίσως σχετίζεται η ελλιπής αγγείωση του φθαρτού, απότοκος φλεγμονωδών ή ατροφικών αλλαγών, που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του προδρομικού πλακούντα.

Κλινικά ευρήματα

Το πιο χαρακτηριστικό εύρημα στον προδρομικό πλακούντα είναι η ανώδυνη αιμορραγία, η οποία δεν εμφανίζεται μέχρι το τέλος του δεύτερου τριμήνου ή μετά από αυτό. Όμως η αιμορραγία μπορεί να ξεκινήσει νωρίτερα και μερικές αποβολές να είναι αποτέλεσμα ανώμαλης θέσης του αναπτυσσόμενου πλακούντα.

Πολλές φορές η αιμορραγία ξεκινά χωρίς χωρίς προειδοποίηση και χωρίς πόνο σε μία ανεπίπλεκτη μέχρι στιγμής εγκυμοσύνη. Η αρχική αιμορραγία είναι σπάνια τόσο μεγάλη ώστε να αποβεί μοιραία. Συνήθως σταματά προσωρινά και υποτροποιάζει. Σε κάποιες γυναίκες ιδιαίτερα σε αυτές με τη χαμηλή πρόσφυση, η αιμορραγία δεν ξεκινά μέχρι την έναρξη του τοκετού. Τότε μπορεί να ποικίλει από περιορισμένη μέχρι εκτεταμένη και μπορεί να μιμείται κλινικά την αποκόλληση πλακούντα.

Η αιτία της αιμορραγίας αναλύεται: όταν ο πλακούντας βρίσκεται πάνω από το έσω τραχηλικό στόμιο, ο σχηματισμός του κατώτερου μητρικού τμήματος και η διαστολή του έσω τραχηλικού στομίου έχει σαν αποτέλεσμα την αναπόφευκτη ρήξη της πλακουντιακής πρόσφυσης. Η αιμορραγία αυξάνεται από την ανικανότητα των μυομητρικών ινών του κατώτερου τμήματος της μήτρας να συσταθούν και έτσι να συνθλίψουν τα αιμορραγούντα αγγεία.

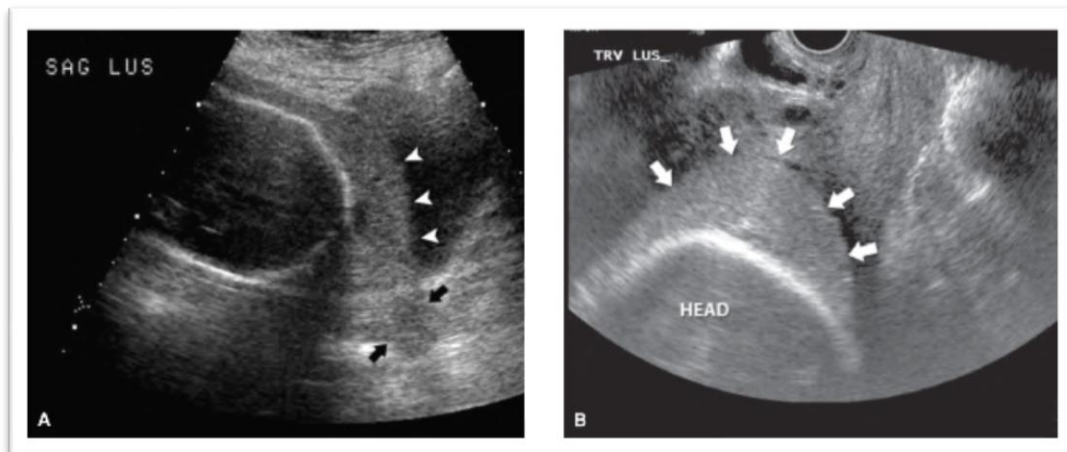
Η αιμορραγία από τη θέση πρόσφυσης του πλακούντα στο κατώτερο τμήμα της μήτρας μπορεί να συνεχίσει μετά την υστεροτομία γιατί το κατώτερο τμήμα δεν συσπάται αποτελεσματικά. Αιμορραγία μπορεί επίσης να συμβεί λόγω κακώσεων στον τράχηλο και στο κατώτερο μητρικό τμήμα, ειδικά όταν τελείται δακτυλική αποκόλληση κάπως συμφυτικού πλακούντα.

Διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Ο προδρομικός πλακούντας μπορεί να σχετίζεται με διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα. Το γεγονός αυτό αναλύεται διεξοδικά στο ειδικό μέρος του πονήματος αυτού.

Διάγνωση

Προδρομικός πλακούντας και αποκόλληση πλακούντα θα πρέπει να εξετάζονται πάντα, όταν παρουσιάζεται αιμόρροια κατά το δεύτερο μισό της κύησης. Μέχρι τον αποκλεισμό της δια της υπερηχογραφίας η πιθανότητα του προδρομικού πλακούντα θα πρέπει να είναι πάντα στο μυαλό μας. Η διάγνωση με δακτυλική εξέταση δεν μπορεί να γίνει χωρίς την ψηλάφηση του πλακουντιακού χείλους δια του έσω τραχηλικού στομίου. Αυτή η εξέταση δεν πρέπει να γίνεται ποτέ εκτός αν η γυναίκα βρίσκεται σε χειρουργικό τραπέζι, με όλες τις προετοιμασίες για άμεση καισαρική τομή. Ακόμα και η πιο διακριτική δακτυλική εξέταση μπορεί να προκαλέσει μαζική αιμορραγία. Έτσι αυτή η εξέταση δεν πρέπει να γίνεται εκτός και αν σχεδιάζεται άμεσος τοκετός. Αυτή η επικίνδυνη εξέταση σπάνια είναι απαραίτητη καθώς η θέση του πλακούντα μπορεί να τεκμηριωθεί σχεδόν πάντα με την υπερηχογραφία.

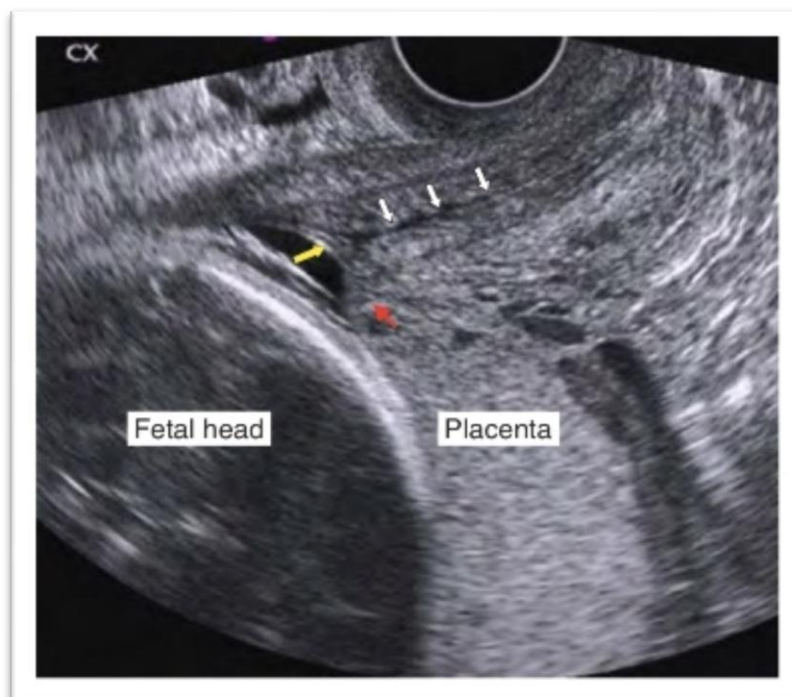


Εικόνα 23. Επιποματικός πλακούντας διακοιλιακή και διακολπική υπερηχογραφική εξέταση. (Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Υπερηχογραφική εντόπιση

Η πιο απλή ασφαλής και ακριβής εξέταση για την εντόπιση της θέσης του πλακούντα είναι η διακοιλιακή υπερηχογραφική εξέταση. Μελέτες έδειξαν την μέση ακρίβεια της στο 96% και επίπεδα του 98% μπορούν να είναι εφικτά. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι συχνά αποτέλεσμα διάταξης της ουροδόχου κύστης. Έτσι έλεγχοι σε προφανώς θετικά περιστατικά πρέπει να επαναλαμβάνονται μετά το άδειασμα της ουροδόχου κύστης.

Η χρήση της διακολπικής υπερηχογραφίας έχει βελτιώσει σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια για τον προδρομικό πλακούντα. Παρά την επικινδυνότητα που φαίνεται να ενέχει η εισαγωγή του ηχοβολέα στον κόλπο σε περιστατικά με υποψία προδρομικού πλακούντα, έχει αποδειχθεί ασφαλής τεχνική (Timor-Tritsch and Yunis, 1993).



Εικόνα 24. Επιχείλιος πλακούντας διακολπική εξέταση. Williams Obstetrics 23rd, 2010)

Η διακολπική τεχνική έχει φανεί να έχει ανώτερα αποτελέσματα (Farine et al., 1988, Smith et al., 1997, Taipale et al., 1998).

MRI

Η μαγνητική τομογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για την απεικόνιση των ανωμαλιών του πλακούντα, περιλαμβανομένων των προδρομικών, με μέγιστα οφέλη στην εκτίμηση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Palacios Jaraquemada and Bruno, 2005).

Μετανάστευση πλακούντα

Από την περιγραφή του όρου από τον King, η προφανής μετακινούμενη φύση του πλακούντα έχει καθιερωθεί (King, 1973). Μελέτη σε 4.300 γυναίκες στις 18-20 εβδομάδες εκτιμήθηκαν και βρέθηκαν 12% πλακούντες χαμηλής πρόσφυσης (Sanderson and Milton, 1991). Από αυτούς που δεν καλύπτουν το έσω τραχηλικό στόμιο, οι προδρομικοί δεν επέμειναν και αιμορραγία δεν εμφανίστηκε. Από αυτούς που καλύπτουν το έσω τραχηλικό στόμιο στο μέσο της κύησης, περίπου το 40% επέμειναν σαν προδρομικοί. Από τους πλακούντες που καλύπτουν το έσω τραχηλικό στόμιο στο μέσο της κύησης, περίπου το 40% επέμεινε. Έτσι οι πλακούντες που βρίσκονται κοντά στο έσω τραχηλικό στόμιο, αλλά δεν το καλύπτουν κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου ή στις αρχές του τρίτου τριμήνου, είναι απίθανο να εμφανιστούν σαν προδρομικοί στο τέλος της κύησης. Η πιθανότητα επιμονής ενός προδρομικού πλακούντα που ταυτοποιήθηκε υπερηχογραφικά πριν τις 28 εβδομάδες είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες που είχαν προηγηθείσα καισαρική τομή (Chama et al., 2004, Laughon et al., 2005). Σε απουσία άλλης ανωμαλίας, η υπερηχογραφία δεν είναι απαραίτητο να επαναληφθεί συχνά, απλά για την παρακολούθηση της πλακουντιακής θέσης. Ο περιορισμός της δραστηριότητας δεν είναι απαραίτητος, εκτός αν ένας προδρομικός πλακούντας επιμένει μετά τις 28 εβδομάδες ή γίνει εμφανής κλινικά πριν από αυτό το χρονικό σημείο.

Ο μηχανισμός της μετανάστευσης του πλακούντα δεν είναι πλήρως κατανοητός. Προφανώς η μετακίνηση του πλακούντα χαμηλής πρόσφυσης σε σχέση με το έσω τραχηλικό στόμιο, πιθανώς προκύπτει από την ανικανότητα για ακριβή ορισμό της σχέσης τους σε χώρο τριών διαστάσεων χρησιμοποιώντας υπερηχογραφία δύο διαστάσεων στην αρχόμενη κύηση. Αυτή η δυσκολία συνδυάζεται με τη διαφορετική αύξηση του κατώτερου και του ανώτερου μυομητρικού τμήματος, καθώς η κύηση εξελίσσεται. Έτσι αυτοί οι πλακούντες που φαίνεται να μεταναστεύουν πιθανώς ποτέ δεν είχαν περιφερική λαχνική διείσδυση, που έφθανε στο έσω τραχηλικό εξαρχή.

Αντιμετώπιση του προδρομικού πλακούντα

Οι γυναίκες που παρουσιάζονται με προδρομικό πλακούντα πρέπει να κατηγοριοποιούνται σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες:

- Το έμβρυο είναι πρόωρο και δεν υπάρχουν άλλες ενδείξεις για τοκετό
- Το έμβρυο είναι λογικά ώριμο
- Ο τοκετός έχει αρχίσει
- Η αιμορραγία είναι τόσο σοβαρή ώστε να πρέπει να γίνει ο τοκετός παρά την προωρότητα

Η αντιμετώπιση πρόωρου εμβρύου, αλλά χωρίς εμμένουσα αιμορραγία, αποτελείται από στενή παρακολούθηση. Για κάποιες γυναίκες παρατεταμένη παραμονή σε νοσοκομείο είναι ιδανική. Όμως συνήθως όταν σταματήσει η αιμορραγία και βεβαιωθούμε για την καλή κατάσταση του εμβρύου, οι γυναίκες εξέρχονται από το νοσοκομείο. Η γυναίκα και η οικογένειά της πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένοι για την πιθανότητα επιπλοκών και πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να τη διακομίσουν άμεσα στο νοσοκομείο. Σε κατάλληλα επιλεγμένες ασθενείς δε φαίνεται να υπάρχει κάποιο πλεονέκτημα της νοσηλείας έναντι της κατ'οίκον αντιμετώπισης για περιστατικά προδρομικού πλακούντα (Mouer, 1994), αλλά ούτε και στη νεογνική ή μητρική νοσηρότητα, ενώ το κόστος είναι ασφαλώς λιγότερο με την κατ'οίκον αντιμετώπιση.

Τοκετός

Σε όλες τις γυναίκες με προδρομικό πλακούντα η καισαρική τομή είναι πρακτικά απαραίτητη. Τις περισσότερες φορές μια εγκάρσια τομή μήτρας είναι δυνατή. Όμως επειδή μπορεί να συμβεί αιμορραγία από εγκάρσια τομή σε πρόσθιο πλακούντα, κάθετη τομή προτιμάται κάποιες φορές. Ακόμα και τις φορές που η προσπέλαση γίνεται διαπλακουντιακά σπάνια τα αποτελέσματα είναι επηρεασμένα.

Λόγω της περιορισμένης συσταλτικότητας του κατώτερου τμήματος της μήτρας, μπορεί να υπάρχει ανεξέλεγκτη αιμορραγία μετά την αφαίρεση του πλακούντα. Όταν η αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με συντηρητικές μεθόδους, πρέπει να δοκιμάζονται εναλλακτικές μέθοδοι. Η συρραφή της κοίτης της εμφύτευσης, μπορεί να αποφέρει αιμόσταση, όπως και η αμφοτερόπλευρη απολίνωση μητριάων ή έσω λαγονίων. Η τοποθέτηση διακεκομμένων ραμμάτων 0 σε απόσταση ενός εκατοστού και σχηματίζοντας έναν κύκλο συρραφής γύρω από το σημείο της αιμορραγίας του κατώτερου τμήματος της μήτρας (Cho et al., 2000), μπορεί να ανασχέσει την αιμορραγία. Packing της ενδομητρίου κοιλότητας με γάζες και διατήρηση τους για 12 ώρες έχει περιγραφεί να δίνει λύση σε τέτοιες περιπτώσεις (Druzin, 1989). Εμβολισμός πυελικών αγγείων έχει επίσης δώσει αποτελέσματα.

Σε περίπτωση αποτυχίας τέτοιων συντηρητικών μεθόδων και σε περίπτωση ενεργού αιμορραγίας, τότε η μαιευτική υστερεκτομή είναι αναπόφευκτη. Σε γυναίκες με πρόσθιο προδρομικό πλακούντα σε θέση προηγούμενης καισαρικής, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα και ανάγκης για μαιευτική υστερεκτομή. Το 2006 το 40% των μαιευτικών υστερεκτομών στο Ηνωμένο Βασίλειο εκτελούνταν λόγω διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (Knight, 2007).

Περιγεννητικό αποτέλεσμα

Η προωρότητα λόγω προδρομικού πλακούντα είναι μείζων αιτία νεογνικού θανάτου. Έχει εκτιμηθεί νεογνική θνητότητα τριπλάσια σε κυήσεις επιπλεγμένες με προδρομικό πλακούντα (Salihu et al., 2003). Άλλη μελέτη ανέδειξε αύξηση της νεογνικής θνητότητας ανάλογη ακόμα και στα νεογνά που γεννήθηκαν ώριμα (Ananth et al., 2003b). Έχει επιβεβαιωθεί αυξημένη συχνότητα συγγενών ανωμαλιών σε κυήσεις με προδρομικό πλακούντα (Crane et al., 1999) κατά 2.5 φορές. Συσχετισμός με υπολειπόμενη ανάπτυξη δεν μπορεί να είναι ασφαλής.

ΣΚΟΠΟΣ - ΥΛΙΚΟ

Η παθολογική πρόσφυση του πλακούντα αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα μαιευτικά προβλήματα, καθώς συνδυάζεται με σημαντική νοσηρότητα και αποτελεί σημαντική αιτία σοβαρής αιμορραγίας της υστεροτοκίας. Με την σημαντική εξέλιξη της προγεννητικής υπερηχογραφίας, αλλά και την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου, πολλές περιπτώσεις παθολογικής πρόσφυσης πλακούντα διαγιγνώσκονται προγεννητικά (Palacios-Jaraquemada, 2008). Παρόλα αυτά δεν έχει όλος ο πληθυσμός πρόσβαση σε προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο, με εξειδικευμένους υπερηχογραφιστές, ώστε να γίνει έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση αυτών των περιπτώσεων προγεννητικά. Λόγω αυτών των περιορισμών, είναι πιθανόν να αντιμετωπιστούν για πρώτη φορά τέτοια περιστατικά τη στιγμή του τοκετού.

Σκοπός λοιπόν αυτού του πονήματος, είναι η εξοικείωση των παρόχων μαιευτικής φροντίδας με την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, τη διάγνωση ιστολογική και κλινική και τη διαχείριση αυτών των περιστατικών με υψηλή νοσηρότητα μητρική και νεογνική, την απαρτιωμένη αντιμετώπιση τους σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα, αποτελέσματα προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, μετα-αναλύσεων, αλλά και νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών από τις πλέον έγκριτες επιστημονικές εταιρείες. Αναλύεται η βέλτιστη, κατά περίπτωση, αντιμετώπιση των περιστατικών αυτών, οι πιθανές επιπλοκές που μπορεί να ανακύψουν και οι απαιτούμενες ενέργειες προς αποκατάσταση αυτών.

Πιο αναλυτικά, έγινε αναζήτηση στη έντυπη και κυρίως ηλεκτρονική βιβλιογραφία, χρησιμοποιώντας επί το πλείστον, αλλά όχι αποκλειστικά, τις μηχανές αναζήτησης PubMed, αλλά και GoogleScholar. Η αναζήτηση έγινε στα αγγλικά, χωρίς χρονικούς ή άλλους περιορισμούς, με λέξεις κλειδιά, όπως placenta, placentation, abnormal placentation, hemorrhage, indicated preterm delivery, IVF, ICSI, implantation, blastocyst, accreta, increta, percreta, previa, cesarian hysterectomy, methotrexate, PAS disorders, balloon catheters, iliac ligation, MRI AND PAS disorders, ultrasound AND PAS disorders. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης αναλύθηκαν, τα μη συναφή αποκλείστηκαν και τα συναφή αξιοποιήθηκαν για τη συγγραφή αυτής της εργασίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΥ ΠΛΑΚΟΥΝΤΑ

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Παθολογική πρόσφυση του πλακούντα- Διεισδυτικός πλακούντας

Ο διεισδυτικός πλακούντας αποτελεί έναν ιστοπαθολογικό όρο, για μία κατάσταση που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1937 από τον μαιευτήρα Frederick C. Irving και τον παθολογοανατόμο Arthur T. Hertig στο Boston Lying-In Hospital (Irving, 1937b). Η μελέτη τους περιέγραψε 18 νέα περιστατικά διεισδυτικού πλακούντα, τα οποία παρουσίασαν «ανώμαλη προσκόλληση μετά τον τοκετό, στο υποκείμενο τοίχωμα της μήτρας εξολοκλήρου ή τμηματικά». Η προσπάθεια να αφαιρεθεί ο πλακούντας οδήγησε σε μαζική αιμορραγία μετά τον τοκετό, η οποία χρειάστηκε επείγουσα ή σε δεύτερο χρόνο υστερεκτομή, για να ανασχεθεί η αιμορραγία σε 14 από αυτά τα περιστατικά. Το ιστολογικό κριτήριο το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της παθολογικής πρόσφυσης του πλακούντα, ήταν η μερική ή ολική απουσία της βασικής στιβάδας φθαρτού, κάτι το οποίο και σήμερα χρησιμοποιείται σε πολλές κλινικές και ιστοπαθολογικές μελέτες (Benirschke et al., 2012). Υπάρχουν σποραδικά περιστατικά που δημοσιεύθηκαν την προηγούμενη δεκαετία από τους Irving και Hertig, αλλά η λεπτομερής περιγραφή των περιστατικών που περιλαμβάνονται στη μελέτη τους, τους θέτει σαν τους πρωτοπόρους των δημοσιεύσεων για το φάσμα περιστατικών του διεισδυτικού πλακούντα.

Ο Irving και Hertig περιέγραψαν όλα τα περιστατικά τους ως «αληθή» ή «συμφυτικά», όπου οι λάχνες ήταν προσκολλημένες στην επιφάνεια του μυομητρίου χωρίς να διεισδύουν σε αυτό. Εξέτασαν την πιθανότητα βαθύτερης διείσδυσης των λαχνών στο μυομήτριο, αλλά κανένα από τα περιστατικά που υπήρχε στην ανασκόπηση τους δεν πληρούσε τα ιστοπαθολογικά κριτήρια της μυομητρικής διείσδυσης από πλακουντιακό ιστό. Μόνο ένα από τα περιστατικά τους και άλλο ένα από την από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έκαναν είχαν υποβληθεί προγενέστερα σε καισαρική τομή. Περισσότερο από το 95% των περιστατικών που αναφέρονταν στη μελέτη τους, είχε ιστορικό δακτυλικής αποκόλλησης πλακούντα, απόξεσης ή και ενδομητρίτιδας. Τριάντα χρόνια αργότερα, παρόμοιες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας ανέφεραν ιστορικό μίας ή και παραπάνω καισαρικών τομών, σε περισσότερες από το 25% των περιστατικών που παρουσιάζονταν με διεισδυτικό πλακούντα, καθώς επίσης και την εμφάνιση ακόμα πιο διεισδυτικών μορφών (Luke et al., 1966, FOX, 1972). Κατά τα τελευταία 40 χρόνια το ποσοστό καισαρικών τομών έχει αυξηθεί από <10% σε >30% και ταυτόχρονα έχει παρατηρηθεί ένας δεκαπλασιασμός στη συχνότητα της εμφάνισης του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, κυρίως στις χώρες υψηλών και μέσων εισοδημάτων (Solheim et al., 2011). Πρέπει να σημειωθεί ότι η αλλαγή στη συχνότητα του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, απότοκος της αύξησης των καισαρικών τομών, μπορεί να καθυστερήσει μέχρι και μία δεκαετία, ανάλογα με το ρυθμό γεννήσεων και των διαλειμμάτων μεταξύ των κήσεων, που ποικίλουν στα διάφορα μέρη στον κόσμο. Στις ΗΠΑ είχε εκτιμηθεί το 2011, ότι αν η αύξηση των καισαρικών τομών

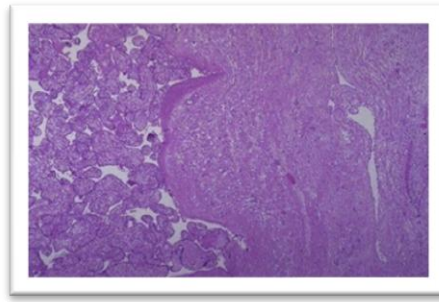
συνεχιζόταν με τον ίδιο ρυθμό, το 2020 οι καισαρικές θα αποτελούν πάνω από το 50% των τοκετών, ενώ θα υπάρχουν 4.504 περιπτώσεις ετησίως, φάσματος διεισδυτικού πλακούντα και 130 θάνατοι από επιπλοκές τους (Jauniaux et al., 2018b). Έτσι είναι λογικό ότι 80 χρόνια μετά τον Irving και Hertig, περισσότερο από το 90% των γυναικών που παρουσιάζονται με διεισδυτικό πλακούντα, έχουν ήδη υποβληθεί σε τουλάχιστον μία καισαρική τομή (Gabbe et al., 2017).

Η παθολογική πρόσφυση του πλακούντα αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα μαιευτικά προβλήματα, καθώς συνδυάζεται με σημαντική νοσηρότητα και αποτελεί σημαντική αιτία σοβαρής αιμορραγίας της υστεροτοκίας. Με την σημαντική εξέλιξη της προγεννητικής υπερηχογραφίας, αλλά και την αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου, πολλές περιπτώσεις παθολογικής πρόσφυσης πλακούντα διαγιγνώσκονται προγεννητικά (Palacios-Jaraquemada, 2008). Παρόλα αυτά δεν έχει όλος ο πληθυσμός πρόσβαση σε προγεννητικό υπερηχογραφικό έλεγχο, με εξειδικευμένους υπερηχογραφιστές, ώστε να γίνει έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση αυτών των περιπτώσεων προγεννητικά. Λόγω αυτών των περιορισμών, είναι πιθανόν να αντιμετωπιστούν για πρώτη φορά τέτοια περιστατικά τη στιγμή του τοκετού. Κρίνεται απαραίτητη λοιπόν η εξοικείωση των παρόχων μαιευτικής φροντίδας με την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, τη διάγνωση και τη διαχείριση αυτών των περιστατικών με υψηλή νοσηρότητα μητρική και νεογνική. Ιδανικά η αντιμετώπιση όλων αυτών των περιστατικών θα πρέπει να γίνεται σε κέντρα αναφοράς.

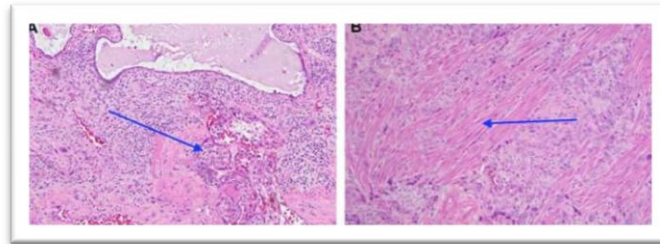
Το φάσμα του διεισδυτικού πλακούντα ορίστηκε πρώτη φορά από τους Luke και συνεργάτες (Luke et al., 1966), ώστε να περιλαμβάνεται και ο συμφυτικός, αλλά και ο διεισδυτικός πλακούντας.

Ανάλογα με το βάθος διείσδυσης του πλακούντα χωρίζεται σε τρεις μορφές:

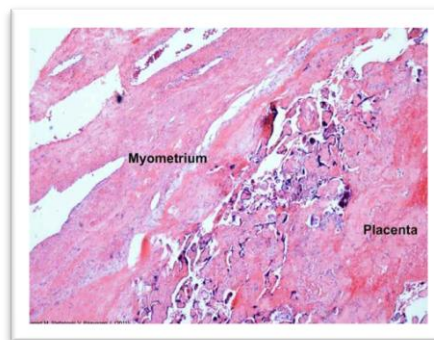
- Συμφυτικός πλακούντας (placenta accreta), όπου κατά το σημείο πρόσφυσης του πλακούντα, παρεμβάλλεται ελάχιστος ή καθόλου φθαρτός, με αποτέλεσμα ο πλακούντας να έρχεται σε άμεση επαφή με το μυομήτριο, χωρίς όμως να παρατηρείται διείσδυση σε αυτό (69.5%).
- Στιφρός πλακούντας (placenta increta), όπου παρατηρείται μερική διείσδυση στο μυομήτριο (23.7%).
- Διεισδυτικός πλακούντας (placenta percreta), όπου παρατηρείται πλήρης διείσδυση στο μυομήτριο μέχρι και τον ορογόνο, αλλά και δυνητικά πέρα από αυτόν (6.8%).



Εικόνα 25. Συμφυτικός πλακούντας (Placenta Accreta Spectrum, Silver 2015)



Εικόνα 26. Στιφρός πλακούντας (Kocher et al., 2017)



Εικόνα 27. Διεισδυτικός πλακούντας (Tikkanen et al., 2011)

Ανάλογα με την έκταση του πλακούντα που εμπλέκεται η ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα χωρίζεται πάλι σε τρεις μορφές.

- Ολική, όπου συμμετέχουν στην ανώμαλη πρόσφυση όλες οι κοτυληδόνες.
- Μερική, όπου κάποιες κοτυληδόνες προσφύονται ανώμαλα.
- Εστιακή, όταν μία μεμονωμένη κοτυληδόνα προσφύεται ανώμαλα.

Είναι με αυτόν τον τρόπο κατανοητό, ότι για την ασφαλή κατηγοριοποίηση σε μορφή και έκταση της πρόσφυσης του πλακούντα είναι απαραίτητο εκτός από την ιστολογική εξέταση του πλακούντα, να εξετασθεί και η μήτρα, με τα ξέσματα της ενδομητρικής κοιλότητας, αλλά και οι μυϊκές ίνες του μυομητρίου.

Ο βαθμός τροφοβλαστικής προσκόλλησης ή εισβολής είναι σπάνια στο ίδιο σημείο σε ολόκληρο τον πλακούντα, περιορίζοντας την ακρίβεια της μικροσκοπικής διάγνωσης

όταν δεν είναι διαθέσιμη ολόκληρη η επιφάνεια της μητροπλακουντιακής επιφάνειας για ιστολογική εξέταση (Luke et al., 1966).

Επιδημιολογία

Όπως προαναφέραμε ο διεισδυτικός πλακούντας περιγράφηκε για πρώτη φορά πριν από περίπου 80 χρόνια σαν μια κλινικοανατομική κατάσταση, κατά την οποία ο πλακούντας αποτυγχάνει να αποσχισθεί μερικώς ή πλήρως από το τοίχωμα της μήτρας κατά τον τοκετό (Irving, 1937b). Αρκετοί μηχανισμοί προτάθηκαν για να εξηγήσουν πώς και γιατί αυτό συμβαίνει. Στο παρελθόν υπήρχε η πεποίθηση, ότι ένα σημαντικό ελάττωμα στη βιολογική λειτουργία της τροφοβλάστης μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη διήθηση του μυομητρίου από πλακουντιακό ιστό, πέραν της φυσιολογικής ζώνης σύναψης φθαρτού-μυομητρίου (Jauniaux and Jurkovic, 2012b, Jauniaux et al., 2018c). Η τρέχουσα επικρατούσα υπόθεση είναι ότι ένα έλλειμμα στην επιφάνεια ενδομητρίου-μυομητρίου, τυπικά στο σημείο μίας προηγούμενης τομής στη μήτρα, οδηγεί σε μία αποτυχία φυσιολογικής φθαρτοποίησης στην αντίστοιχη περιοχή της μήτρας. Αυτό επιτρέπει σε εξωλαχνική τροφοβλαστική διείσδυση και ανάπτυξη λαχνών βαθιά εντός του μυομητρίου και μερικές φορές με επέκταση στα περιβάλλοντα πυελικά όργανα (Jauniaux et al., 2018c). Οι κυτταρικές αλλαγές στην τροφοβλάστη είναι πιθανώς δευτερογενείς, από το ασύνηθες μυομητρικό βιολογικό περιβάλλον στο οποίο αναπτύσσονται και όχι πρωτογενές ελάττωμα της βιολογίας της τροφοβλάστης που οδηγεί σε εκτεταμένη διείσδυση του μυομητρίου (Jauniaux et al., 2018c, Jauniaux and Jurkovic, 2012b).

Οι πιο διεισδυτικές μορφές στο νοσολογικό αυτό φάσμα δεν οφείλονται στην περαιτέρω διείσδυση της εξωλαχνικής τροφοβλάστης στο τοίχωμα της μήτρας, αλλά πιθανότατα από εκτεταμένο ουλώδες έλλειμμα, το οποίο και επιτρέπει την ανάπτυξη χοριονικών λαχνών βαθιά μέσα στο τοίχωμα της μήτρας, περιλαμβάνοντας σε αυτό την περιφερική του κυκλοφορία (Parra-Herran and Djordjevic, 2016). Η αυξανόμενη συχνότητα του διεισδυτικού πλακούντα σε γυναίκες με προηγούμενη καισαρική τομή υποστηρίζει αυτή την υπόθεση (Jauniaux et al., 2018c).

Η δυσκολία στον προσδιορισμό της επιδημιολογίας του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα έγκειται στον ετερογενή ορισμό αυτής της κατάστασης. Σχεδόν οι μισές από τις μελέτες κοορτής που έχουν δημοσιευθεί κατά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, δεν παρέχουν συσχέτιση μεταξύ προγεννητικών υπερηχογραφικών σημείων, κλινικών συμπτωμάτων, και λεπτομερών ιστολογικών ευρημάτων κατά τον τοκετό (Jauniaux et al., 2016a). Επίσης η πρόσφατη ενσωμάτωση του συμφυτικού και στιφρού πλακούντα σε μία κατηγορία, όπως ο νοσηρά συμφυτικός πλακούντας, κάνει την ερμηνεία των κλινικών δεδομένων ακόμα πιο δύσκολη. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την ευρεία ποικιλία στη συχνότητα των κατηγοριών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, στην ακρίβεια της προγεννητικής διάγνωσης και στη διαφορά στα αποτελέσματα, όπως επίσης και το λόγο της παραμονής σε χαμηλά επίπεδα της προγεννητικής ανίχνευσης σε πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες (Fitzpatrick et al., 2014b, Bailit et al., 2015b, Thurn et al., 2016).

Η μαζική μαιευτική αιμορραγία είναι μία από τις πιο σοβαρές αιτίες νεογνικής νοσηρότητας και πιο σημαντικές και δυνητικά αποφευκτές αιτίες μητρικής θνησιμότητας. Κατακρατημένος πλακουντιακός ιστός και ατονία μήτρας παραμένουν ένα από τα περισσότερο κοινά αίτια μαζικής μαιευτικής αιμορραγίας παγκοσμίως και αιμορραγίας μετά τον τοκετό (Sentilhes et al., 2016a). Κάθε προσπάθεια για αφαίρεση ενός πλακούντα του φάσματος του διεισδυτικού, προκαλεί βαριά αιμορραγία που σχετίζεται με υψηλή μητρική νοσηρότητα και θνητότητα (Silver, 2015a). Τα κλινικά συμπτώματα των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, μπορεί να μοιάζουν με αυτά της κατακράτησης πλακούντα και κάποιοι συγγραφείς έχουν συμπεριλάβει αυτές τις δύο νοσολογικές οντότητες μαζί στις μελέτες τους (Klar et al., 2013). Όμως ένας κατακρατημένος πλακούντας, που είναι μερικώς παγιδευμένος στη μήτρα, μετά τον τοκετό, λόγω σύσπασης του τραχήλου, δεν θα πρέπει να περιλαμβάνεται στο φάσμα των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα, ούτε και περιστατικά στα οποία ένας κατακρατημένος πλακούντας αφαιρείται εύκολα εντός μισής ώρας από τον τοκετό. Αυτή η παραδοχή υποδεικνύει ότι η συχνότητα του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα πιθανόν να είναι χαμηλότερη από αυτή που έχει αναφερθεί σε πολλές προγενέστερες κλινικές μελέτες.

Σε πολλές ιατρικές καταστάσεις τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είναι απαραίτητα για την τεκμηρίωση της διάγνωσης. Κάποιες φορές όμως μυομητρικές ίνες μπορεί να βρεθούν στη βασική στιβάδα και φυσιολογικού πλακούντα, ενώ ο φθαρτός δεν είναι μία συνεχής στιβάδα και γίνεται λεπτότερος καθώς εξελίσσεται η κύηση (Jauniaux et al., 2018c) και σε πολλές περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα η εκτεταμένη βλάβη στο τοίχωμα της μήτρας, χωρίς στιβάδα φθαρτού και μυομητρικό ιστό να απομένει στο σημείο της πλακουντοποίησης, καθιστά την ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης αδύνατη (Jauniaux et al., 2018c). Αυτό καθιστά την κλινική περιγραφή ως το πιο σημαντικό κριτήριο για τον ορισμό και τη σταδιοποίηση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

Η συχνότητα των καισαρικών τομών έχει αυξηθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες(π/π). Παράλληλα παρατηρείται αύξηση στα περιστατικά παθολογικής πρόσφυσης του πλακούντα. Στην αρχική τους μελέτη που δημοσιεύθηκε το 1937, οι Irving και Hertig υπολόγισαν την επίπτωση του διεισδυτικού πλακούντα στο 1 στις 30000 τοκετούς στις ΗΠΑ (Irving, 1937b). Η μελέτη κοόρτης τους των 18 περιστατικών περιλάμβανε μόνο μία γυναίκα με προηγηθείσα καισαρική τομή. Σε αντίθεση μια σταθμισμένη case control μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2005 και περιλάμβανε 111 περιστατικά διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, ταυτοποιημένα με ισχυρά διαγνωστικά κλινικά κριτήρια ή ιστολογική επιβεβαίωση, έδειξε τη συχνότητα να είναι 1 στους 533 τοκετούς (Wu et al., 2005). Αυτή η συχνότητα αντιστοιχεί σε έναν 8πλασιασμό ή 5πλασιασμό σε σχέση με τη δεκαετία του 70 ή 80 αντίστοιχα και σχετίζεται με την αύξηση στη συχνότητα των καισαρικών τομών στις ΗΠΑ από 12.5% το 1982 στο 23.5% το 2002.

Η αύξηση στη συχνότητα των καισαρικών τομών στην Ευρώπη προέκυψε μία δεκαετία αργότερα από τις ΗΠΑ. Μια Ιρλανδική μελέτη κοόρτης σε 157.162

πολυτόκους γυναίκες, που γέννησαν σε ένα χρονικό διάστημα πάνω από 36 έτη έδειξε ότι το ποσοστό των καισαρικών τομών αυξήθηκε από το 4.1% το 1975 στο 20.7% το 2010 και η συχνότητα του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα αυξήθηκε από το 1.65 στις 1.000 γυναίκες στο 2.37 στις 1.000 γυναίκες με προηγηθείσα καισαρική τομή μεταξύ 2003 και 2010 (Higgins et al., 2013). Μια Ιταλική μελέτη περιστατικών από το φάσμα του διεισδυτικού πλακούντα, που διαγνώστηκαν κατά τον τοκετό τις τελευταίες 4 δεκαετίες έδειξε ότι η συχνότητα αυξήθηκε από 0.12% στη δεκαετία του 1970 σε 0.31% στη δεκαετία του 2000 (Morlando et al., 2013). Κατά την ίδια χρονική περίοδο, οι καισαρικές τομές αυξήθηκαν από το 17% στο 64%. Η προηγηθείσα καισαρική τομή ήταν ο μοναδικός παράγοντας κινδύνου, δείχνοντας μία σημαντική συνακόλουθη αύξηση. Μία πρόσφατη μελέτη από το Hong Kong έδειξε τη συχνότητα του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα από 0.17 στις 1.000 γεννήσεις την περίοδο 1999-2003 στο 0.79 στις 1.000 γεννήσεις την περίοδο 2009-2013 (Cheng and Lee, 2015). Καμία όμως από τις παραπάνω μελέτες δεν παρέχει στοιχεία για το βάθος της πλακουντιακής διείσδυσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι η συχνότητα των διαταραχών αυτών αυξήθηκε, τόσο σε γυναίκες με προηγηθείσα καισαρική τομή, όσο και σε αυτές που δεν είχαν κάποια ουλή στη μήτρα (Cheng and Lee, 2015), γεγονός που υποδεικνύει ότι στις μελέτες συμπεριλήφθηκαν τόσο περιστατικά του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, όσο και περιστατικά με απλά δυσκολία στην αφαίρεση ενός κατακρατημένου πλακούντα.

Η Nordic Obstetric Surveillance Study (NOSS) χρησιμοποιώντας απευθείας κλινικές αναφορές που είχαν υποβληθεί από εθνικούς καταχωρητές, εκτίμησε τη συχνότητα των διαταραχών αυτών στην καισαρική τομή να ανέρχεται στις 3.4 ανά 10.000 τοκετούς, ενώ όταν προστέθηκαν και οι κολπικοί τοκετοί με δύσκολη απομάκρυνση του πλακούντα και ανάγκη για μετάγγιση, το ποσοστό αυτό έφτασε στις 4.6 ανά 10.000 τοκετούς (Colmorn et al., 2015). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση πέντε μελετών κοόρτης και 11 case-control μελετών υπέδειξε 1.96% πιθανότητα για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, μετά από καισαρική τομή (Klar and Michels Karin, 2014). Τα δεδομένα δεν κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τον αριθμό των προηγούμενων καισαρικών τομών. Όταν κατηγοριοποιήθηκαν κατά τον αριθμό των προηγούμενων καισαρικών, το OR μεταβλήθηκε για ακόλουθη εγκυμοσύνη από 8.6 μετά από μία προηγηθείσα καισαρική σε 17.4 μετά από δύο καισαρικές και σε 55.9 μετά από τρεις ή παραπάνω καισαρικές (Thurn et al., 2016, Sentilhes et al., 2016a, Wu et al., 2005). Μία πολυκεντρική μελέτη από 30.132 γυναίκες, που οδηγήθηκαν σε εκλεκτική καισαρική τομή χωρίς προηγούμενο τοκετό, σε 19 πανεπιστημιακά νοσοκομεία στις ΗΠΑ ανάμεσα στο 1999 και το 2002, ανέδειξε ότι οι 143 παρουσίαζαν διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα και ότι ο κίνδυνος αυξανόταν από 0.24% ύστερα από μία προηγηθείσα καισαρική τομή σε 6.74% ύστερα από έξι ή περισσότερες καισαρικές τομές (Silver et al., 2006a).

Ένα αναλυτικό μοντέλο αποφάσεων που αναπτύχθηκε, χρησιμοποιώντας δεδομένα των εθνικών τάσεων γέννησης μετά από καισαρική τομή, στις ΗΠΑ μεταξύ 1995 και 2005, εκτίμησε ότι αν ο αριθμός των καισαρικών τομών εξακολουθήσει να αυξάνεται,

το 2020 το ποσοστό των καισαρικών τομών θα ανέρχεται στο 56.2% και σαν επακόλουθο θα υπάρχουν πρόσθετες 6236 περιπτώσεις προδρομικού πλακούντα, 4504 διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα και 130 μητρικοί θάνατοι ετησίως (Solheim et al., 2011). Η μελέτη επίσης υπολόγισε ότι η αύξηση στις επιπλοκές, θα συμβεί με μία καθυστέρηση της τάξης των 6 ετών, από την αύξηση των καισαρικών. Ερευνητικά μοντέλα επίσης χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου νοσηρότητας ανάμεσα σε επαναλαμβανόμενη, έναντι πρώτης καισαρικής τομής κατά τα έτη 2000-2011 στις ΗΠΑ (Creanga et al., 2015). Η μελέτη ανέδειξε αύξηση του ποσοστού του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα κατά 30.8% σε γυναίκες με προηγούμενη καισαρική τομή. Σε σύγκριση με γυναίκες με πρώτη καισαρική τομή, οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε επαναλαμβανόμενη καισαρική ήταν 2.13 φορές πιο πιθανόν να παρουσιάζουν διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.

Μεταξύ 1960 και 2002 η συχνότητα των επιπλεγμένων με αυτό το παθολογικό φάσμα κυήσεων από 1 στις 30.000 κυήσεις σε 1 στις 533, γεγονός που συνιστά μία αύξηση της συχνότητας κατά 60 φορές, μέσα σε 5 δεκαετίες (MacDorman et al., 2008, Khong, 2008). Έτσι καθώς έχουν αυξηθεί τα περιστατικά αυτά οι ενδείξεις για μαιευτική υστερεκτομή έχουν τροποποιηθεί, με το φάσμα του διεισδυτικού πλακούντα να ανέρχεται στο 47% αυτών (Rossi et al., 2010).

Είναι απαραίτητο η εκτίμηση των επιδημιολογικών δεδομένων και αποτελεσμάτων να βασίζεται σε ξεκάθαρα διαγνωστικά κριτήρια και αυτό είναι μόνο δυνατόν εάν χρησιμοποιούνται οικουμενικά οι ίδιες βάσεις και μία τυποποιημένη προσέγγιση. Ο όρος φάσμα διεισδυτικού πλακούντα (Luke et al., 1966), προσφέρει τυποποιημένη ονοματολογία, που καλύπτει το βάθος της τροφοβλαστικής διείσδυσης, την τοπική επέκταση του διεισδυτικού πλακούντα και τον πιθανό συνδυασμό από διαφορετικά βάθη διείσδυσης, σχετικά με τον ίδιο πλακούντα.

Παράγοντες κινδύνου

Η παθοφυσιολογία του φάσματος αυτού δεν είναι ξεκάθαρη ακόμα. Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρείται όμως ανώμαλη προσκόλληση της τροφοβλάστης σε σχέση με το μυομήτριο. Σε φυσιολογικές κυήσεις τα τροφοβλαστικά κύτταρα διεισδύουν στο ενδομήτριο μέχρι να φτάσουν τη σπογγώδη στιβάδα του φθαρτού – Nitabuch (Breen et al., 1977). Μόλις φτάσουν σε αυτό το σημείο τα τροφοβλαστικά κύτταρα σταματούν τη διείσδυση στο ενδομήτριο και αρχίζουν να διαφοροποιούνται σε πλακουντιακό ιστό, που είναι απαραίτητος για μία επιτυχή κύηση. Παρόλου που έχει σημειωθεί πρόοδος στην κατανόηση των μηχανισμών επιτυχούς και μη πλακουντοποίησης, πολλά σημεία παραμένουν ακόμα αδιευκρίνιστα.

Θεωρητικά οποιαδήποτε πρωτοπαθής ανωμαλία της μήτρας ή δευτερογενής βλάβη στο μητρικό τοίχωμα μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, περιλαμβανομένων και των πιο διεισδυτικών μορφών (Jauniaux and Jurkovic, 2012b, Jauniaux et al., 2018c, FOX, 1972). Διαταραχές όμως έχουν αναφερθεί και σε πρωτοτόκους, χωρίς όμως προγενέστερες εμφανείς ανωμαλίες

της μήτρας (FOX, 1972). Οι περιπτώσεις αυτές όμως είναι εξαιρετικά σπάνιες και έχουν χειρουργικό ιστορικό, σχετικά με τερματισμό εγκυμοσύνης, μπορεί να μην είναι πάντα ακριβείς (Jauniaux et al., 1996).

Όπως έχει προηγουμένως αναφερθεί υπάρχει σαφής συσχετισμός ανάμεσα στον αριθμό των καισαρικών και τον κίνδυνο για διεισδυτικό πλακούντα. Η αύξηση στη συχνότητα των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, έχει άμεσα συσχετιστεί με την αύξηση των καισαρικών τομών στις χώρες μέσων και υψηλών εισοδημάτων, γεγονός που υποστηρίζεται από ισχυρά επιδημιολογικά στοιχεία (Breen et al., 1977). Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα για τη συχνότητα του διεισδυτικού πλακούντα σε χώρες χαμηλών εισοδημάτων. Αυτή η συσχέτιση πιστεύεται να οφείλεται σε κακή επιδιόρθωση του ενδομητρίου και του βασικού φθαρτού. Στην επακόλουθη κύηση τα τροφοβλαστικά κύτταρα διεισδύουν στο φθαρτοποιημένο ενδομήτριο, αλλά αποτυγχάνουν να συναντήσουν τη σπογγώδη στιβάδα και άρα τη σηματοδότηση της ανασχεσης της διαδικασίας διείσδυσης. Αντιθέτως η διείσδυση συνεχίζεται σε ένα παθολογικό βαθμό. Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα από διεισδυτικούς πλακούντες υποστηρίζουν αυτή τη θεωρία, καθώς δείχνουν τροφοβλαστική διείσδυση του μυομητρίου, χωρίς στιβάδα φθαρτού ανάμεσα. Τροφοβλαστική συμμετοχή με έσω στιβάδα από συγκυτιοτροφοβλάστη, έξω από κυτταροτροφοβλάστη να περιέχονται αποκλειστικά από χοριακές λάχνες, είναι πιο συχνή σε περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα σε σχέση με περιπτώσεις φυσιολογικής πλακουντοποίησης (Adler et al., 2014). Έχει παρατηρηθεί επίσης μικρότερη συγκέντρωση κυττάρων NK φθαρτού στις περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα (Laban et al., 2014).

Η σχετική υποξία που παρατηρείται στον ουλώδη ιστό της καισαρικής, η οποία οφείλεται στην αναδόμηση με βάση τους ινοβλάστες και στη μικρή αγγειακή συμμετοχή σε αυτήν, σχετίζεται με την παθοφυσιολογία του διεισδυτικού πλακούντα (Jauniaux and Jurkovic, 2012b). Η κυτταροτροφοβλαστική διείσδυση συνεχίζεται μέχρι τα τροφοβλαστικά κύτταρα να φτάσουν τα σπироειδή αρτηρίδια, όπου και αυτά διαφοροποιούνται και αλλάζουν βιολογική συμπεριφορά, επιτρέποντας την αναδιοργάνωση των σπироειδών αρτηριδίων και την αυξημένη τάση και διάθεση οξυγόνου (Hannon et al., 2012). Η σχετική υποξία του ουλώδους ιστού της καισαρικής τομής, μπορεί να οδηγήσει τη βλαστοκύστη να εμφυτευθεί σε περιοχές που έχουν σαν αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα. Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης προδρομικού, αλλά και διεισδυτικού πλακούντα σε γυναίκες με πολλαπλές καισαρικές, άρα και η αυξανόμενη ποσότητα σχετικά υποξικού ιστού υποστηρίζει αυτή τη θεωρία.

Όποιο και να είναι το πραγματικό παθοφυσιολογικό μοντέλο της ανώμαλης πρόσφυσης του πλακούντα, υπάρχουν πολλαπλές μελέτες που υποστηρίζουν την αυξημένη επίπτωση διεισδυτικού πλακούντα σε γυναίκες με ιστορικό πολλαπλών καισαρικών τομών. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων του διεισδυτικού πλακούντα συμβαίνει σε πολυτόκους, με ιστορικό τουλάχιστον μίας προηγηθείσας καισαρικής τομής. Καθώς ο αριθμός των προηγούμενων καισαρικών τομών αυξάνεται,

παράλληλα αυξάνεται και ο κίνδυνος για την εμφάνιση του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Για παράδειγμα γυναίκες με ιστορικό 3 ή 4 καισαρικών τομών, έχουν τουλάχιστον 2% πιθανότητα διεισδυτικού πλακούντα, ενώ οι γυναίκες με ιστορικό τουλάχιστον 5 προηγούμενων καισαρικών έχουν πάνω από τριπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα περίπου 7% (Silver et al., 2006b).

Παρόλο που ο διεισδυτικός πλακούντας μπορεί να εμφανιστεί χωρίς την ύπαρξη προδρομικού πλακούντα, η συνύπαρξη αυτού, καθώς και ένα ιστορικό πολλαπλών καισαρικών τομών, αυξάνουν δραματικά τον κίνδυνο εκδήλωσης παθολογικής πρόσφυσης. Το 2006 μια μελέτη κοόρτης εκτίμησε τον κίνδυνο εμφάνισης διεισδυτικού πλακούντα να είναι στο 3%, 11%, 40%, 61%, 67% για την πρώτη, δεύτερη, τρίτη, τέταρτη, πέμπτη ή παραπάνω καισαρικές τομές αντίστοιχα (Silver et al., 2006b). Ακόμα και με μία προηγούμενη καισαρική τομή, η παρουσία προδρομικού πλακούντα, θα πρέπει να εγείρει την υποψία για πιθανό διεισδυτικό πλακούντα.

Εκτός από τις καισαρικές τομές υπάρχουν και άλλα χειρουργεία που μπορούν να διαταράξουν την ιστολογική διάρθρωση της μήτρας και να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα. Έτσι οι διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα έχουν παρατηρηθεί σε επεμβάσεις που προκαλούν μικρότερη χειρουργική βλάβη στην ακεραιότητα της δομής της μήτρας, όπως αποξέσεις, ινομυωματεκτομών, αλλά και ακόμα υστεροσκοπικών χειρουργείων, αν και είναι δύσκολο να προσδιορισθεί ο απόλυτος κίνδυνος (Gyamfi-Bannerman et al., 2012b). Εάν εμφανισθεί σύνδρομο Asherman, συνήθως μετά από απόξεση, ο κίνδυνος για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλός. Επίσης η χρήση ηλεκτροθερμικού καυτηριασμού του ενδομητρίου, ο εμβολισμός μητριάων αρτηριών, η πυελική ακτινοβολία, η δακτυλική αποκόλληση του πλακούντα και η ενδομητρίτιδα μετά τον τοκετό είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα (Bowman et al., 2014f, Pron et al., 2005).

Ανάπτυξη διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα έχει επίσης αναφερθεί και σε γυναίκες στις οποίες δεν έχει προηγηθεί κάποιο χειρουργείο στη μήτρα, αλλά με παθολογία μήτρας όπως η δίκερως μήτρα, η αδеноμύωση, τα υποβλεννογόνια ινομώματα και η μυοτονική δυστροφία. Αυτά τα σπάνια περιστατικά υποδηλώνουν ότι η μυομητρική εμφύτευση τροφοβλαστικού ιστού, δεν είναι πάντοτε απότοκος μείζονος χειρουργείου στη μήτρα και μπορεί να εξηγήσει τις σποραδικές περιπτώσεις διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, που έχουν παρατηρηθεί πριν τον 20^ο αιώνα. Η συχνότητα των καταστάσεων αυτών στο γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα των ινομυωμάτων και της αδеноμύωσης και η έλλειψη συσχετισμού με ιδιαίτερα διεισδυτική πλακουντοποίηση, υποδηλώνουν ότι δεν αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Διαταραχές του φάσματος διεισδυτικού πλακούντα έχουν επίσης παρατηρηθεί χωρίς προηγούμενες κυήσεις και χωρίς εμφανή παθολογία της μήτρας (FOX, 1972), ενώ η αιτιολογία σε αυτές τις περιπτώσεις παραμένει αδύνατον να αποσαφηνισθεί. Γενικά, εξαιτίας της ραγδαίας αύξησης των καισαρικών τομών

παγκοσμίως, οι περισσότεροι από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου, είναι υπεύθυνοι πλέον για σχετικά μικρό ποσοστό των διαταραχών αυτού του φάσματος.

Η Nordic Obstetric Surveillance μελέτη (NOSS), εξέτασε αρκετές επιπλοκές μεταξύ 2009 και 2012 (Thurn et al., 2016), ανέδειξε ότι η μητρική ηλικία άνω των 35 αυξάνει τις πιθανότητες για διαταραχές κατά 4.5 (απόλυτος κίνδυνος 7.5 ανά 10.000), επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα από προγενέστερη case-control μελέτη κοόρτης (Wu et al., 2005) και αναδρομική μελέτη κοόρτης (Eshkoli et al., 2013). Αυτός ο συσχετισμός πιθανά οφείλεται σε συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου όπως η πολυτοκία, ο κίνδυνος για προδρομικό πλακούντα, προηγούμενο χειρουργείο στη μήτρα, παρά στην αυξημένη ηλικία αυτή καθεαυτή.

Η NOSS επίσης ανέδειξε OR της τάξης του 3.1 για τις διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα με απόλυτο κίνδυνο 8.2 ανά 10.000 σε κύσεις προερχόμενες από IVF (Thurn et al., 2016). Η εθνική case-control μελέτη που χρησιμοποιεί την UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) ανέδειξε ένα adjusted OR στο 32.1 σε κύσεις προερχόμενες από IVF (Thurn et al., 2016). Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν από μία πρόσφατη case-control μελέτη 1571 κύσεων προερχόμενων από IVF ή και ICSI, σε αυτόλογα ή ωάρια δότριας, που υποβλήθηκαν σε άμεση ή εμβρυομεταφορά μετά από κρυοσυντήρηση (CET) (Kaser et al., 2015). Η ανάλυση ανέδειξε συσχέτιση ανάμεσα σε CET και διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (aOR 3.2). Μία case-control μελέτη τοκετών σε ένα μόνο τριτοβάθμιο κέντρο, επίσης ανέδειξε συχνότητα διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα στο 1.6% μετά από IVF έναντι 0.12% σε αυτόματη σύλληψη (OR 13.2, 95% CI 6.7-25.8), αλλά ο αριθμός προηγούμενων κύσεων, το ποσοστό των καισαρικών στις κύσεις του δείγματος και το βάρος γέννησης, διέφεραν σημαντικά, υποδηλώνοντας τη συμμετοχή συνυπαρχόντων παραγόντων στην ανάλυση (Esh-Broder et al., 2011). Μία Ιαπωνική εθνική καταχώρηση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) περιλαμβάνοντας 277.042 κύκλους εμβρυομεταφοράς ενός εμβρύου ανάμεσα στο 2008 και το 2010 ανέδειξε ένα OR 3.16 για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (Ishihara et al., 2014). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση σε cohort μελέτες περιλαμβάνοντας 161.370 κύσεις προερχόμενες από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συγκρινόμενες 2.280.241 αυτόματες μονήρεις κύσεις δεν ανέδειξε διαφορά στο σχετικό κίνδυνο RR για διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα (Qin et al., 2016). Έτσι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να διευκρινίσουμε την επίδραση των υποβοηθούμενων τεχνικών αναπαραγωγής στο διεισδυτικό πλακούντα, τον ομφάλιο λώρο και άλλες πλακουντιακές ανωμαλίες.

Η UK case-control μελέτη ανέδειξε aOR για τις διαταραχές αυτές στο 3.4 μετά από προηγηθέν έλασσον χειρουργείο στη μήτρα (Fitzpatrick et al., 2012). Ο χειρουργικός τερματισμός της κύησης και οι αποξέσεις, αποτελούν κοινές χειρουργικές επεμβάσεις και έχουν σχετιστεί με διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, σε επακόλουθες κύσεις (Jauniaux and Jurkovic, 2012b, Jauniaux et al., 2018c, FOX, 1972). Θραύσματα του μυομητρίου βρίσκονται συχνά στα προϊόντα της σύλληψης, περίπου στο 1/3 των χειρουργικών τερματισμών κύησης και αποξέσεων για αποβολές

(Beuker et al., 2005). Μυομητρικές ίνες έχουν επίσης παρατηρηθεί στη βασική στιβάδα του πλακούντα, από προηγούμενους τοκετούς γυναικών, που παρουσιάζονταν με διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα και μεγαλύτερες ποσότητες μυομητρικών ινών στον πλακούντα, έχουν συνδεθεί με ανάπτυξη διαταραχών σε επακόλουθη κύηση (Linn et al., 2015). Μία μικρή case-control μελέτη από 25 περιστατικά διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, ανέδειξε ότι το 76% είχε μυομητρικές ίνες προσκολλημένες στην πλακουντιακή βασική στιβάδα, σε σχέση με το 41% της ομάδας ελέγχου (Miller et al., 2016). Συμπερασματικά το τραύμα στο μυομήτριο και την επιφάνεια του ενδομητρίου, είναι συχνά περιορισμένο σε μία απόξεση και δεν θα πρέπει να σχετίζεται με την απουσία της επανεπιθηλιοποίησης της ουλής από ενδομητρικά κύτταρα, σε σύγκριση με μεγαλύτερες και βαθύτερες τομές που προκύπτουν από μία καισαρική τομή. Έτσι το έλασσον τραύμα στο τοίχωμα της μήτρας, είναι λιγότερο πιθανόν να οδηγήσει σε εκτεταμένη διεισδυτική πλακουντοποίηση, όπως συμβαίνει στο διεισδυτικό πλακούντα.

Ο μοναδικός σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου, που αναφέρεται σχεδόν στις μισές περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα, είναι η ύπαρξη προδρομικού πλακούντα (Thurn et al., 2016). Ο κίνδυνος για προδρομικό πλακούντα αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των προηγούμενων καισαρικών (Ananth et al., 1997, Getahun et al., 2006). Μετά από μία καισαρική τομή, υπάρχει 50% αύξηση του κινδύνου για προδρομικό πλακούντα και μετά από δύο καισαρικές τομές υπάρχει διπλάσιος κίνδυνος σε σχέση με αυτόν μετά από δύο κολπικούς τοκετούς (Getahun et al., 2006). Ο κίνδυνος για προδρομικό πλακούντα στις ΗΠΑ είναι 40% υψηλότερος στις δίδυμες κυήσεις και αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας και τον αριθμό των τοκετών και για τις μονήρεις, αλλά και για τις δίδυμες κυήσεις (Ananth et al., 2003a). Μία αναδρομική μελέτη κοόρτης από 399.674 γυναίκες, που γέννησαν με μονήρεις κυήσεις, ένα πρώτο και δεύτερο νεογνό μεταξύ 2000 και 2009 στην Αγγλία έδειξε OR για προδρομικό πλακούντα μετά από μία καισαρική τομή της τάξης του 1.60 σε σχέση με κολπικό τοκετό (Gurol-Urganci et al., 2011). Η μετα-ανάλυση από 37 προηγούμενα δημοσιευμένες μελέτες από 21 χώρες έδειξε ένα τυχαποιημένο OR της τάξης του 2.20 και έναν πρόσθετο προδρομικό πλακούντα για 259 καισαρικές τομές κατά τον πρώτο τοκετό (Gurol-Urganci et al., 2011). Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν από άλλες δύο συστηματικές ανασκοπήσεις (Marshall et al., 2011, Klar and Michels Karin, 2014).

Το 1997 μία μετα-ανάλυση του συσχετισμού μεταξύ προδρομικού πλακούντα και προηγηθείσας καισαρικής τομής, ανέδειξε ένα «δοσοεξαρτώμενο» πρότυπο για το RR του προδρομικού πλακούντα (Ananth et al., 1997). Οι αναλυτές βρήκαν RR 4.5 για μία, 7.4 για δύο, 6.5 για τρεις και 44.9 για τέσσερις ή παραπάνω προηγηθείσες καισαρικές τομές, σε σχέση με κολπικούς τοκετούς. Μία πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση από 22 μελέτες, περιλαμβανομένων πάνω από 2.000.000 τοκετών, ανέφερε ότι η συχνότητα του προδρομικού πλακούντα αυξήθηκε από 10 στους 1000 τοκετούς, με μία προηγηθείσα καισαρική, σε 28 στους 1000 τοκετούς με τρεις ή περισσότερες προηγηθείσες καισαρικές τομές (Marshall et al., 2011). Μία μεγάλη

αναδρομική μελέτη κοόρτης από 26.987 γυναίκες με τοκετό με καισαρική τομή, πριν την αυτόματη έναρξη του τοκετού και καισαρική τομή μετά την έναρξη του τοκετού, έδειξε ότι η προηγηθείσα καισαρική τομή εκτός τοκετού, σχετίζεται με περισσότερο από δύο φορές αύξηση του κινδύνου του προδρομικού πλακούντα στο δεύτερο τοκετό aOR 2.62 (Downes et al., 2015). Σε αντίθεση το 20% του αυξημένου κινδύνου σε σχέση με προηγούμενη καισαρική τομή, αφού επέλθει η έναρξη τοκετού δεν είναι σημαντικό (aOR 1.22).

Η UKOSS μελέτη, ανέδειξε ότι η επίπτωση των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα, περιλαμβανομένου στιφρού και διεισδυτικού, αυξάνεται από 1.7 στις 10.000 κύσεις, στις 577 στις 10.000 κύσεις, στις γυναίκες με μια προηγούμενη καισαρική, αλλά και προδρομικό πλακούντα (Fitzpatrick et al., 2012). Το εκτιμώμενο OR σε διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, σε περιστατικά προγεννητικής διάγνωσης προδρομικού πλακούντα ποικίλουν μεταξύ 51.4 (Wu et al., 2005) και 614 (Thurn et al., 2016) και τα aOR ανάμεσα σε 34.9 (Bowman et al., 2014a) και 65.0 (Fitzpatrick et al., 2012). Μία μεγάλη αμερικανική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης (Silver et al., 2006a) έδειξε ότι σε γυναίκες που παρουσιάζονταν με προδρομικό πλακούντα και προηγηθείσες καισαρικές τομές ο κίνδυνος για διεισδυτικό πλακούντα ήταν 3%, 11%, 40%, 61% και 67% για την πρώτη, δεύτερη, τρίτη, τέταρτη και πέμπτη ή και περισσότερες καισαρικές τομές αντίστοιχα. Αυτοί οι κίνδυνοι είναι ανεξάρτητοι από άλλα μητρικά χαρακτηριστικά όπως ο αριθμός κύσεων, το BMI, το κάπνισμα και η συνυπάρχουσα υπέρταση ή ο συνυπάρχων διαβήτης (Wu et al., 2005, Ananth et al., 1997, Bowman et al., 2014a). Μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης, έδειξε ότι σε σύγκριση με γυναίκες με προδρομικό πλακούντα και χωρίς προηγηθείσα καισαρική τομή, γυναίκες με προδρομικό πλακούντα και τρεις ή περισσότερες προηγούμενες καισαρικές τομές έχουν 15-20 φορές αύξηση (3.3% - 4% έναντι 50% - 67%), στον κίνδυνο για εμφάνιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (Marshall et al., 2011). Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 3.889 γυναικών με μία ή περισσότερες προηγηθείσες καισαρικές τομές, που παρουσιάστηκαν με προδρομικό πλακούντα ή χαμηλή πρόσφυση πλακούντα, στο προγεννητικό υπερηχογράφημα και επιβεβαιώθηκε στον τοκετό έδειξε ότι η συχνότητα του προδρομικού και διεισδυτικού πλακούντα ήταν στο 4.1% σε γυναίκες με μία προηγηθείσα καισαρική τομή και 13.3% σε γυναίκες με δύο ή περισσότερες προηγηθείσες καισαρικές τομές (Jauniaux and Bhide, 2017a). Γενικά όμως αυτές οι μελέτες ίσως υποτιμούν τον κίνδυνο υποτροπών, καθώς οι πιο διεισδυτικές μορφές του πλακούντα συχνά καταλήγουν σε υστερεκτομή, οπότε και δεν είναι εφικτή επόμενη κύηση.

Μία case-control μελέτη από την Αυστραλία, που περιλαμβάνει 65 περιστατικά του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα και 102 αντίστοιχα περιστατικά control, σταθμισμένα για την συνύπαρξη προδρομικού πλακούντα, αριθμού προηγούμενων καισαρικών, μητρικής ηλικίας, έδειξε ότι γυναίκες με καισαρική τομή χωρίς έναρξη τοκετού, είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν διαταραχή διεισδυτικού πλακούντα, σε επακόλουθη κύηση, που παρουσιάζεται με προδρομικό πλακούντα, σε σχέση με αυτές

που υποβάλλονται σε καισαρική τομή μετά την έναρξη του τοκετού OR 3.0 (Kamara et al., 2013b). Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της NOSS μελέτης που αναφέρουν ένα OR της τάξης του 4.1 για εμφάνιση διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, μετά από μία πρώτη προγραμματισμένη καισαρική τομή, σε σύγκριση με επείγουσα πρώτη καισαρική τομή (Colmorn and Krebs, 2017).

Μια πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, 176 γυναικών με προηγηθείσα ινομυωματεκτομή και 455 γυναικών με προηγηθείσα κλασική καισαρική έδειξε ότι δεν υπήρχαν διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα στην ομάδα της ινομυωματεκτομής (0%), ενώ στην ομάδα της προηγηθείσας κλασικής καισαρικής τομής, οι διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα ήταν στο 0.88% σε σύγκριση με το 0.19% σε ομάδα ελέγχου από 13.273 γυναίκες με προηγηθείσα εγκάρσια καισαρική τομή (Gyamfi-Bannerman et al., 2012a). Για αυτές τις γυναίκες με προδρομικό πλακούντα το OR για τις διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα στις γυναίκες με προηγηθείσα κλασική καισαρική τομή ήταν 2.09 και αφού σταθμιστεί για την μητρική ηλικία και ηλικία κύησης κατά τον τοκετό το OR ήταν 0.82 σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλής εγκάρσιας καισαρικής.

Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι εκλεκτικές καισαρικές τομές, μπορεί να παρουσιάζουν περισσότερο κίνδυνο για διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, σε σχέση με τις επείγουσες καισαρικές τομές και ότι η προηγούμενη ινομυωματεκτομή, σχετίζεται με πολύ χαμηλό κίνδυνο ανάπτυξης διεισδυτικού πλακούντα, σε επόμενη κύηση. Πιθανοί συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνουν τις χειρουργικές τεχνικές που επιλέχθηκαν για τις καισαρικές τομές και τις ινομυωματεκτομές. Επίσης στις περιπτώσεις των ινομυωματεκτομών, η είσοδος στην κοιλότητα της μήτρας κατά την επέμβαση και το μέγεθος της μυομητρικής ουλής, δύνανται να επηρεάσουν τον κίνδυνο για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε ακόλουθες κύσεις.

Μετά την πρώτη δημοσίευση (Ben Nagi et al., 2005), ενός περιστατικού κύησης στην ουλή της καισαρικής, που διαγνώσθηκε κατά το πρώτο τρίμηνο, το οποίο ακολούθως ανέπτυξε προδρομικό διεισδυτικό πλακούντα, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι αυτή η κατάσταση μπορεί να είναι προπομπός διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα. Επιδημιολογικά στοιχεία παραμένουν περιορισμένα σε λίγες αναδρομικές μελέτες κοόρτης (Timor-Tritsch et al., 2014, Zosmer et al., 2015b, Cali et al., 2017). Δεν απαιτούν όλες οι κύσεις στην ουλή της καισαρικής μείζον χειρουργείο ή υστερεκτομή, τη στιγμή του τοκετού (Jurkovic, 2014a), κάτι το οποίο υποδεικνύει ότι σε έναν αδιευκρίνιστο αριθμό περιστατικών, το ουλώδες έλλειμμα μπορεί να είναι τόσο μεγάλο, ώστε να μπορεί να φιλοξενήσει έναν ολόκληρο σάκο κύησης, χωρίς οι πλακουντιακές λάχνες να εισβάλλουν στο υπόλοιπο μυομήτριο ή τον ορογόνο της μήτρας. Το τραχηλικό τοίχωμα αποτελείται απαραίτητα από συνδετικό ιστό, με μόνο το 10% να αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες, έτσι η κύηση στην τραχηλική ουλή παρουσιάζεται πάντα με αιμορραγία στην αρχή της κύησης, οπότε τα συμπτώματα

μπορεί να ομοιάζουν με αυτά μίας κύησης του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Η διάγνωση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα γίνεται, όπως έχουμε προαναφέρει, με ιστοπαθολογική επιβεβαίωση, οπότε σε περίπτωση επιτυχούς συντηρητικής αντιμετώπισης, είναι δύσκολο να είμαστε σίγουροι, ότι μία κύηση στην ουλή ανήκει αληθώς σε αυτό το φάσμα.

Πρωτογενείς και δευτερογενείς παθολογίες μήτρας που αναφέρεται ότι σχετίζονται με διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (Jauniaux et al., 2018b)	
Κατηγορίες	Τύποι παθολογίας μήτρας
Χειρουργική ουλή	Καισαρική τομή
	Χειρουργικός τερματισμός κύησης
	Απόξεση
	Ινομυωματεκτομή
	Εκτομή ενδομητρίου
	Σύνδρομο Asherman
Μη χειρουργική ουλή	IVF επεμβάσεις
	Εμβολισμός μητριάων αρτηριών
	Χημειοθεραπεία και ακτινοβολία
	Ενδομητρίτιδα
	Τοποθέτηση ενδομητρίου spiral
	Δακτυλική αφαίρεση πλακούντα
Ανωμαλίες μήτρας	Προηγούμενος διεισδυτικός πλακούντας
	Δίκερως μήτρα
	Αδενομύωση
	Υποβληνογόνια ινομυώματα
	Μυοτονική δυστροφία

Βάθος λαχνικής διείσδυσης

Η προγεννητική εκτίμηση του βάθους της πλακουντιακής διείσδυσης είναι απαραίτητη για την εξατομικευμένη αντιμετώπιση των γυναικών, που διαγιγνώσκονται με διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Chantraine et al., 2012). Παρά το γεγονός ότι περίπου το 90% των γυναικών, που έχουν διαγνωσθεί προγεννητικά με προδρομικό και διεισδυτικό πλακούντα έχουν καταλήξει να υποβληθούν σε εκλεκτική ή επείγουσα υστερεκτομή (Jauniaux and Bhide, 2017a), υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για το βάθος της λαχνικής διείσδυσης σε αυτά τα περιστατικά. Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 1.078 περιστατικών διαταρχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα που

διαγνώσθηκαν προεγχειρητικά, λιγότερο από το 40% των μελετών κοόρτης και case-control μελετών προγεννητικών υπερήχων, παρέχει πληροφορίες για το βάθος της λαχνικής διείσδυσης (Jauniaux et al., 2016a). Αυτό μπορεί να οφείλεται στην περιορισμένη πρόσβαση σε εξειδικευμένους περιγεννητικούς παθολογοανατόμους στα περισσότερα κέντρα, όπου αντιμετωπίζονται τέτοια περιστατικά και στην παραπλάνηση από την απλή κατακράτηση πλακούντα, που αναφέρεται και από τους κλινικούς (Silver, 2015a), αλλά και από τους παθολογοανατόμους (Jacques et al., 1996a), σαν ήπιες μορφές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα και τις κλινικές περιγραφές πλακουντιακού ιστού, που εμφανίζεται κάτω από την διάσταση στον ορογόνο μίας παλαιάς ουλής, κατά την καισαρική τομή (Jauniaux et al., 2018c), σαν ανωμαλία του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

Πρόσφατα προτάθηκαν (Dannheim et al., 2016) μέθοδοι μικροσκοπικής εξέτασης και αναφοράς των δειγμάτων της υστερεκτομής, που περιέχουν διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα μπορεί να είναι εστιακές ή τμηματικές και ετερογενείς, με ταυτόχρονη παρουσία συμφυτικού ή διεισδυτικού λαχνικού ιστού (Luke et al., 1966, Weekes and Greig, 1972, Breen et al., 1977, Morison, 1978). Επίσης η ιστολογική διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη, στην περίπτωση που ο χειρουργός προσπαθήσει να αφαιρέσει τον πλακούντα κατά τον τοκετό ή και αδύνατη στις περιπτώσεις συντηρητικής αντιμετώπισης με τον πλακούντα να αφήνεται in situ.

Στον πίνακα παρατίθενται τα δεδομένα από παθολογοανατομικές μελέτες και σειρές προγεννητικών διαγνώσεων, διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, με λεπτομερή κλινική και ιστοπαθολογική ανάλυση δεδομένων στο βάθος της λαχνικής διήθησης (Luke et al., 1966, Weekes and Greig, 1972, Breen et al., 1977, Morison, 1978, Twickler et al., 2000, Comstock et al., 2004b, Woodring et al., 2011, Lim et al., 2011, Cali et al., 2013, Maher et al., 2013, Riteau et al., 2014b, Algebally et al., 2014, Satija et al., 2015, Kumar et al., 2016). Σε παθολογοανατομικές μελέτες, η κατανομή του συμφυτικού, στιφρού και διεισδυτικού πλακούντα είναι 69.5%, 23.7% και 6.8% αντίστοιχα. Στις μελέτες προγεννητικής διάγνωσης, η συχνότητα του συμφυτικού πλακούντα είναι χαμηλότερη κατά 50.7%, ενώ του προδρομικού πλακούντα υψηλότερη κατά 25.1%. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να συμβαίνει λόγω των διαφορετικών πληθυσμών που μελετήθηκαν, καθώς και τη διαφορά στη συχνότητα των καισαρικών μεταξύ των δεκαετιών του 1970 και 2000. Δύο μελέτες (Morison, 1978, Cali et al., 2013) έχουν προσφέρει λεπτομερή δεδομένα στη σχέση μεταξύ του βάθους λαχνικής διήθησης και του αριθμού των προηγούμενων καισαρικών τομών. Εντόπισαν 5 συμφυτικούς, 1 στιφρό και 2 επιπωματικούς μετά από μία καισαρική τομή, 7 συμφυτικούς, 7 στιφρούς και 11 επιπωματικούς μετά από 2 καισαρικές και 6 συμφυτικούς, 3 στιφρούς, και 8 επιπωματικούς μετά από πάνω από 2 καισαρικές. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 23 μελετών κοόρτης, που περιλάμβαναν έναν πληθυσμό 350.939 γυναικών από την ενδοχώρα στην Κίνα, έδειξε συχνότητα στον συμφυτικό και στιφρό πλακούντα 0.48%

και 0.23% αντίστοιχα. Προς έκπληξη, δεν ανευρέθηκαν περιστατικά διεισδυτικού πλακούντα σε αυτόν τον πληθυσμό, κάτι που υποδεικνύει θέματα, γύρω από τον κλινικό ορισμό του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Fan et al., 2017). Η συχνότητα του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου από 0.3% το 1970-1979 στο 0.48% το 2010-2016, ενώ ήταν χαμηλότερα τα ποσοστά, σε κεντρικές γεωγραφικά περιοχές, από τον βορρά και τον νότο και στις γυναίκες που ζουν στην ενδοχώρα, σε σχέση με αυτές που ζουν στις παραθαλάσσιες περιοχές. Οι συγγραφείς απέδωσαν αυτές τις διαφοροποιήσεις, στη συχνότητα στις περισσότερες ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες και στο χειρουργικό τους τερματισμό, στις παραθαλάσσιες περιοχές, σε σχέση με τις περιοχές της ενδοχώρας (Fan et al., 2017). Αυτό επίσης μπορεί να οφείλεται στην μεγαλύτερη συχνότητα των εκλεκτικών καισαρικών και στη μεγαλύτερη ηλικία των γυναικών στις αστικές παραθαλάσσιες περιοχές σε σχέση με τις επαρχιακές της ενδοχώρας (Liu et al., 2017).

Μία τυποποιημένη κλινική κατάταξη περιγραφή και κατηγοριοποίηση των διαφορετικών μορφών των διαταραχών του φάσματος διεισδυτικού πλακούντα κατά τον τοκετό έχει πρόσφατα προταθεί (Collins et al., 2015). Επικεντρώνεται κυρίως στις σοβαρές μορφές και δεν έχει δοκιμασθεί προοπτικά, αλλά παρέχει μία καλή αφετηρία, για περισσότερες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες. Η υπερηχογραφία αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο διαλογής, για τις διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Jauniaux and Bhide, 2017a) και ένας συνδυασμός, από καλά διαμορφωμένα υπερηχογραφικά κριτήρια και τυποποιημένα κλινικά κριτήρια, με λεπτομερείς ιστοπαθολογικούς συσχετισμούς, θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιηθεί στις μελλοντικές κλινικές έρευνες (Collins et al., 2015, Jauniaux et al., 2018c, Jauniaux et al., 2016a).

Επίπτωση των χειρουργικών τεχνικών

Έχει θεωρηθεί ότι οι χειρουργικές τεχνικές, που χρησιμοποιούνται για την είσοδο και την σύγκλειση της μήτρας, κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής, μπορούν να παίξουν έναν ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (Bartels et al., 2018). Για παράδειγμα, η σύγκλειση της μήτρας σε ένα στρώμα, έναντι της σύγκλεισης σε πολλαπλά στρώματα ή της κλειδωμένης, έναντι της διακεκομμένης ραφής ή τα διαφορετικά υλικά συρραφής, μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα στις ακόλουθες εγκυμοσύνες. Γενικά η συρραφή σε ένα στρώμα έναντι των δύο, σχετίζεται με μειωμένη απώλεια αίματος και διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (Jauniaux and Grobman, 2016). Μία συστηματική ανασκόπηση όμως (Roberge et al., 2014), ανέδειξε ότι η σε ένα στρώμα συνεχής κλειδωμένη συρραφή της μήτρας, μπορεί να σχετίζεται με παχύτερο μυομήτριο, όπως εκτιμήθηκε υπερηχογραφικά μετά τον τοκετό. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από 9 τυχαιοποιημένες μελέτες που περιλαμβάνουν 3.696 περιστατικά, έχει αναδείξει αντίστοιχη συχνότητα προβλημάτων ουλής στη μήτρα σε γυναίκες που είχαν σύγκλειση σε ένα στρώμα και σε δύο στρώματα (RR 0.77) (Di Spiezio Sardo et al., 2017). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν ανακριβή, γιατί οι μελέτες που ανασκοπήθηκαν

είχαν περιλάβει σχετικά λίγα περιστατικά (5 σειρές με 350 συμμετοχές). Αυτά τα δεδομένα πάντως, υποδεικνύουν ότι ο τύπος σύγκλεισης της μήτρας, έχει μικρή επιρροή στην αποκατάσταση της ουλής της καισαρικής τομής και επομένως περιορισμένη επίδραση στο φάσμα των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα σε σχέση με την προγραμματισμένη έναντι επείγουσας καισαρικής (Kamara et al., 2013a).

Μία case-control μελέτη 98 γυναικών, με μία ή περισσότερες προηγούμενες καισαρικές τομές, που παρουσιάστηκαν με προδρομικό πλακούντα, περιλαμβανομένων 38 διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, δεν ανέδειξε διαφορά σε μονή συρραφή μήτρας, έναντι συρραφής σε δύο στρώματα, σε ότι αφορά τη συχνότητα των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα (Sumigama et al., 2014). Μελέτες ανάλυσης έδειξαν ότι η συνεχής συρραφή έχει μεγαλύτερο κίνδυνο διαταραχών έναντι της διακεκομμένης (aOR 6.0). Μία αναδρομική case control μελέτη 53 περιστατικών και 157 περιστατικών ελέγχου, ανέδειξε ότι η χρήση μονόκλωνου ράμματος για τη σύγκλειση της καισαρικής τομής, μειώνει τον κίνδυνο για προδρομικό πλακούντα (aOR 0.26) και έτσι και τον κίνδυνο των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, σε μελλοντικές κυήσεις (Chiu et al., 2013). Περισσότερες προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες χρειάζονται για την εκτίμηση της επίδρασης των χειρουργικών τεχνικών, που χρησιμοποιούνται κατά την καισαρική τομή στους κινδύνους εμφάνισης διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα σε ακόλουθες κυήσεις.

Ανακεφαλαιωτικά ένα ιστορικό παθολογικής πρόσφυσης πλακούντα σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, ή ένας σύγχρονος προδρομικός πλακούντας χωρίς ιστορικό καισαρικής τομής, επίσης αυξάνει τον κίνδυνο διεισδυτικού πλακούντα. Επίσης εκτός από τις διαταραχές αυτές που έχουν σαν αποτέλεσμα διαταραγμένη ιστολογική αρχιτεκτονική στο ενδομήτριο, η αυξημένη μητρική ηλικία, αλλά και ο αριθμός των κυήσεων έχουν ενοχοποιηθεί σε κάποιες μελέτες, αλλά όχι σε όλες, σαν παράγοντες κινδύνου (Miller et al., 1997, Bowman et al., 2014a).

Συστάσεις για την εκτίμηση επιδημιολογικών παραγόντων σε διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

(Jauniaux et al., 2018b)

Η πρόσφατη αύξηση στην επίπτωση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα είναι συνέπεια της αύξησης των καισαρικών τομών κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες

Ουλή της καισαρικής τομής αυξάνει τον κίνδυνο του προδρομικού πλακούντα σε επακόλουθες κύσεις

Ουλή της ινομυωματοεκτομής αυξάνει τον κίνδυνο διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε επακόλουθες κύσεις

Μικρές χειρουργικές επεμβάσεις όπως η απόξεση μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε επακόλουθες κύσεις

Γυναίκες με ιστορικό καισαρικής τομής που παρουσιάζονται με χαμηλή πρόσφυση ή προδρομικό πλακούντα κατά το δεύτερο τρίμηνο είναι η μεγαλύτερη ομάδα γυναικών με τον υψηλότερο κίνδυνο για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Θα πρέπει να ενημερώνονται οι γυναίκες ότι ο κίνδυνος για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα αυξάνεται με κάθε καισαρική τομή

Οι γυναίκες που ζητούν εκλεκτική καισαρική τομή πριν την έναρξη του τοκετού πρέπει να ενημερώνονται ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα είναι υψηλότερος από τον αντίστοιχο μετά από επείγουσα καισαρική

Γυναίκες που παρουσιάζονται με κύηση στην ουλή προηγούμενης καισαρικής κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης πρέπει να ενημερώνονται για τον υψηλό κίνδυνο διεισδυτικής πλακουντοποίησης ή μείζονος προδρομικού πλακούντα αργότερα στην κύηση και πρέπει να τους προσφέρεται η επιλογή του τερματισμού της κύησης

Η χρήση τυποποιημένου πρωτοκόλλου και ορολογίας για την κλινική διάγνωση και ιστοπαθολογική επιβεβαίωση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα είναι απαραίτητα συστατικά για τη συλλογή νεότερων και υψηλότερης ακρίβειας επιδημιολογικών δεδομένων

Πρόληψη

Η πρόληψη του διεισδυτικού πλακούντα απαιτείται να είναι πρώιμη. Απαραίτητη είναι η αποφυγή των πολλαπλών καισαρικών τομών και άλλων χειρουργείων της μήτρας. Στη ζυγαριά αυτή πρέπει να συμπεριληφθούν κοινωνικοί και οικονομικοί λόγοι, καθώς και ιατρικοί. Στόχοι μας θα πρέπει να είναι η πρόληψη της πρώτης καισαρικής τομής (πρωτογενής πρόληψη) και η ενθάρρυνση του φυσιολογικού τοκετού μετά από καισαρική σε επιλεγμένα περιστατικά. Ανάλυση κόστους-οφέλους

έδειξε ότι τα μητρικά και νεογνικά οφέλη αυξάνονται με κάθε κολπικό τοκετό, μετά από προηγηθείσα καισαρική τομή και ότι η πρόκληση τοκετού ήταν η μέθοδος τοκετού, που προτιμήθηκε σε τουλάχιστον 75% των περιπτώσεων (Wymer et al., 2014).

Άλλες πιθανές δευτερογενείς μέθοδοι πρόληψης, μπορεί να αποτελέσουν οι εναλλακτικές χειρουργικές τεχνικές και η χρήση τοπικών νεοαγγειογενετικών παραγόντων. Για παράδειγμα η συρραφή μήτρας σε ένα ή δυο στρώματα και ο ενταφιασμός ή όχι του ενδομητρίου, οδηγούν σε καλύτερη αποκατάσταση της βασικής στιβάδας του φθαρτού, με επακόλουθο μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης διεισδυτικού πλακούντα. Οι διαφορετικές δευτερογενείς μέθοδοι που χρησιμοποιούνται, αποτελούν πεδίο ενεργούς επιστημονικής έρευνας. Για τα υπόλοιπα χειρουργεία εκτός της καισαρικής, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται και να δίνουν συγκατάθεση, εφόσον τους έχει επεξηγηθεί η αύξηση του σχετικού κινδύνου για την παρουσία διεισδυτικού πλακούντα σε επόμενη κύηση. Αυτή η γνώση θα πρέπει να ενσωματωθεί στην ενημέρωση και λήψη αποφάσεων πριν από μια χειρουργική επέμβαση.

Διάγνωση

Ο χρυσός κανόνας εξακολουθεί να είναι η παθολογοανατομική εξέταση του πλακούντα και της μήτρας, με ανεύρεση παθολογικής διείσδυσης κυττάρων τροφοβλάστης εντός του μυομητρίου. Κάτι που είναι όμως αποκλειστικά εφικτό, όταν πραγματοποιείται και υστερεκτομή, που παρόλο που είναι συχνό, δεν συμβαίνει σε κάθε περίπτωση διεισδυτικού πλακούντα. Η κλινική διάγνωση εστιακού ή πλήρως διεισδυτικού πλακούντα, μπορεί να συμβεί στα πλαίσια συμφυτικού πλακούντα, ο οποίος αντιμετωπίζεται συντηρητικά. Το φάσμα του διεισδυτικού πλακούντα περιλαμβάνει και περιπτώσεις ανώμαλης πρόσφυσης (Belfort, 2010). Αυτό το γεγονός εισάγει από μόνο του μια υποκειμενικότητα και αντιφατικότητα στις διαγνώσεις. Τις περισσότερες φορές περιλαμβάνονται περιπτώσεις που χρειάζονται περαιτέρω χειρουργικούς χειρισμούς, για να ελεγχθεί η αιμορραγία, όπως υστερεκτομή, απόξεση ενδομητρίου κοιλότητας, εμβολισμό πυελικών αγγείων, για να εισαχθεί η διάγνωση του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

Πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι οι διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα παραμένουν αδιάγνωστες πριν τον τοκετό στο 1/2 με 2/3 των περιπτώσεων (Bailit et al., 2015a, Fitzpatrick et al., 2014a). Σε μία σειρά από ειδικά διαγνωστικά κέντρα των ΗΠΑ, περίπου το 1/3 των διαταραχών δεν είχαν διαγνωσθεί κατά την κύηση (Bowman et al., 2014b). Η μητρική νοσηρότητα και θνητότητα μειώνεται, όταν οι γυναίκες του φάσματος αυτού και ιδιαίτερα των πιο σοβαρών μορφών, αντιμετωπίζονται σε κέντρα αναφοράς, από ομάδα πολλαπλών εξειδικεύσεων, με εμπειρία στην αντιμετώπιση των χειρουργικών προκλήσεων που εμφανίζονται στην αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών (Eller et al., 2011a, Shamshirsaz et al., 2015a, Al-Khan et al., 2013, Silver et al., 2015b). Η μεταφορά για αντιμετώπιση σε ένα τέτοιο κέντρο των γυναικών αυτών, βασίζεται στην αναγνώριση

των γυναικών υψηλού κινδύνου και στην έγκαιρη και έγκυρη προγεννητική διάγνωση αυτών.

Προγεννητική διάγνωση

Η μαιευτική υπερηχογραφία βελτίωσε σημαντικά την προγεννητική διάγνωση του κλινικού φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Με δεδομένη την υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα που σχετίζεται με το φάσμα του διεισδυτικού πλακούντα, σε αυτή την έγκαιρη και έγκυρη προγεννητική διάγνωση στοχεύουμε. Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν, ότι τα περιγεννητικά αποτελέσματα μπορούν να βελτιωθούν με την προγεννητική διάγνωση και να φθάσουν σε επίπεδα αντίστοιχα, λιγότερο σοβαρών περιπτώσεων από το φάσμα αυτό (Koai et al., 2014a). Αυτή τη στιγμή η προγεννητική διάγνωση βασίζεται στην υποκειμενική ερμηνεία τυπικών υπερηχογραφικών ευρημάτων και σημείων με δυσδιάστατη και color Doppler απεικόνιση. Πολλά σημεία έχουν προταθεί στη διεθνή βιβλιογραφία με ποικίλες αναφορές σε ότι αφορά την ευαισθησία και ειδικότητα τους (D'antonio et al., 2013). Η βιβλιογραφία είναι δύσκολο να εμνηυθεί εξαιτίας των αρκετών προβλημάτων στον ορισμό και τη διάγνωση της διαταραχής αυτής (Bhide et al., 2017). Για τη βελτίωση της εγκυρότητας και την κατάλληλη σύγκριση των διαφορετικών υπερηχογραφικών σημείων, οι ομάδες των ειδικών που ασχολούνται με το συγκεκριμένο θέμα, έχουν δημοσιεύσει consensus, με στόχο την τυποποίηση των περιγραφών και των ελάχιστων απαιτήσεων, για την υπερηχογραφική διάγνωση του φάσματος των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα (Alfirevic et al., 2016, Collins et al., 2016).

Απεικόνιση

Οι τεχνικές απεικόνισης που έχουμε διαθέσιμες για την προγεννητική διάγνωση περιλαμβάνουν την υπερηχογραφία και την μαγνητική τομογραφία.

Υπερηχογραφία

Διαφορετικές τεχνικές υπερηχογραφικής απεικόνισης έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τα τελευταία 30 χρόνια, για τη διάγνωση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης, περιλαμβανομένων των grey-scale και color Doppler απεικονίσεων ή και της 3D power Doppler υπερηχογραφίας. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, έδειξε ότι μετά από τις πρώτες υπερηχογραφικές περιγραφές περιστατικών στην αρχή της δεκαετίας του 1980, 1.078 περιπτώσεις αναφέρθηκαν στη διεθνή βιβλιογραφία, σε 53 σειρές περιστατικών και 38 case-report μελέτες (Jauniaux et al., 2016a). Η υπερηχογραφία παρουσιάζει ευαισθησία 80-90% και ειδικότητα σχεδόν 98% για τη διάγνωση, καθώς και τον αποκλεισμό της διάγνωσης του διεισδυτικού πλακούντα αντίστοιχα (Japraj et al., 2007). Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν χαμηλότερα επίπεδα ευαισθησίας και ειδικότητας (Riteau et al., 2014a). Μελέτη του 2011 ανέδειξε θετική προγνωστική αξία μόνο στο 68% των περιπτώσεων, ενώ η αρνητική προγνωστική

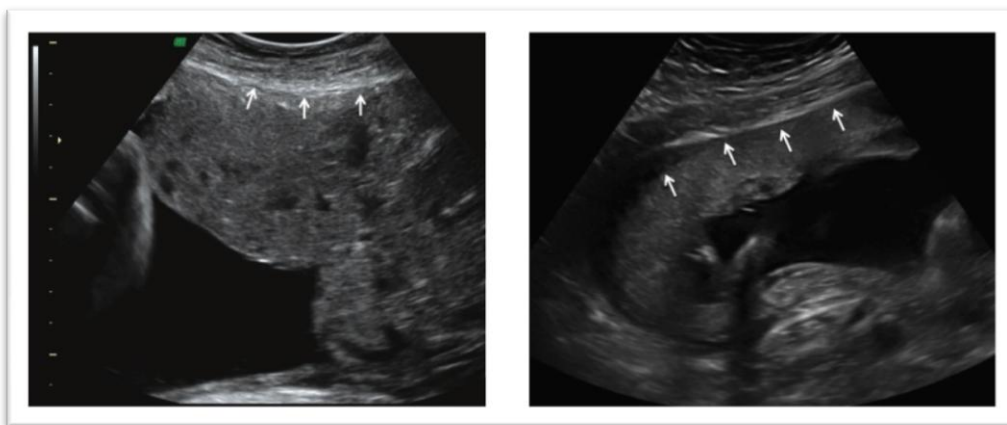
αξία ανερχόταν στο 98%. Το 2014 σε μία σειρά περιστατικών από κέντρο αναφοράς για την αντιμετώπιση του διεισδυτικού πλακούντα, έδειξε η ευαισθησία να φθάνει κοντά στο 55% και η ειδικότητα στο 88%, ενώ η ολική ακρίβεια ήταν στο 65% (Bowman et al., 2014c). Πρέπει να σημειωθεί ότι σε αυτή την μελέτη, οι υπερηχογραφιστές δεν είχαν πληροφόρηση για την κλινική κατάσταση των περιστατικών. Η γνώση της κλινικής κατάστασης, αλλά και των παραγόντων κινδύνου, βελτιώνει την διαγνωστική ακρίβεια του υπερήχου. Επίσης η προϋπάρχουσα του υπερήχου, πιθανότητα για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα, επηρεάζει την προγνωστική αξία και οι περισσότερες μελέτες έχουν σχεδιαστεί σε γυναίκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα. Επίσης η υπερηχογραφία πρώτου τριμήνου, φαίνεται να έχει μικρότερη ευαισθησία (Rahimi-Sharbat et al., 2014). Σε πληθυσμούς χωρίς πρόσβαση σε έλεγχο πριν το υπερηχογράφημα της μελέτης, η διαγνωστική ακρίβεια για την εκτίμηση του διεισδυτικού πλακούντα είναι μικρότερη. Επίσης το σημείο πρόσφυσης του πλακούντα επηρεάζει τη διαγνωστική ακρίβεια (Laifer-Narin, 2007). Η ποιότητα του μηχανήματος, οι δεξιότητες του υπερηχογραφιστή και η κλινική του εμπειρία, είναι επιπλέον παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία και ειδικότητα. Η πλειοψηφία των υπερηχογραφικών μελετών είναι από κέντρα αναφοράς, με ιδιαίτερη εξειδίκευση στη διάγνωση και αντιμετώπιση των περιστατικών διεισδυτικού πλακούντα, ενώ οι διαγνωστικές επιδόσεις είναι σαφώς χαμηλότερες σε κέντρα με περιορισμένο όγκο περιστατικών.

Μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση (D'antonio et al., 2013), υπερηχογραφικών μελετών που περιλαμβάνουν 3.707 κυήσεις, με κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, έδειξε ότι η ολική διαγνωστική επίδοση του υπερήχου είναι άριστη, παρουσιάζοντας ευαισθησία 90.72%, ειδικότητα 96.94% και διαγνωστικό OR 98.59. Μία πιο πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 14 μελετών κοόρτης, που συμπεριέλαβαν 3.907 κυήσεις, που παρουσιάστηκαν με προδρομικό ή πλακούντα χαμηλής πρόσφυσης και μία ή και περισσότερες καισαρικές τομές, ταυτοποίησαν 328 (8.4%) περιστατικά προδρομικού και διεισδυτικού πλακούντα, ενώ προγεννητικά με υπέρηχο είχαν διαγνωσθεί τα 298 (90.9%) (Jauniaux et al., 2016a). Η επίδοση του υπερήχου για την προγεννητική διάγνωση του προδρομικού και διεισδυτικού πλακούντα ήταν υψηλότερη στις προοπτικές έναντι των αναδρομικών μελετών, με διαγνωστικό OR 228.5 και 80.8, αντίστοιχα.

Υπερηχογραφικά ευρήματα

Το πρώτο υπερηχογραφικό εύρημα που υποδεικνύει διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, ήταν η απώλεια της οπισθοπλακουντιακής υποηχοϊκής ζώνης, που θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την ανώμαλη επέκταση των πλακουντιακών λαχνών στο μυομήτριο (Jauniaux et al., 2017). Η παρουσία πολλαπλών μεγάλων και ακανόνιστων λαχνών, άμεσα συνδεδεμένων με ένα τροφοφόρο αγγείο, έχει ήδη επαναλαμβανόμενα αναφερθεί σαν ένα αξιόπιστο υπερηχογραφικό σημείο (Jauniaux et al., 2017, Finberg and Williams, 1992). Η

ενσωμάτωση του εθνικού συστήματος κλινικής καταγραφής δεδομένων στις ΗΠΑ, έκανε δυνατή την καλύτερη απεικόνιση της μητροπλακουντιακής κυκλοφορίας και υπέδειξε, ότι οι περισσότερες περιπτώσεις διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, σχετίζονται με μοντέλα υπεραγγείωσης (tornado vessels), εντός του πλακούντα και ανάμεσα στην πλακουντιακή βασική στιβάδα ή ζώνη κάτω από τον πλακούντα και τους υποκείμενους ιστούς, όπως το μυομήτριο και το τοίχωμα της ουροδόχου κύστης. Ο συνδυασμός της κλασικής υπερηχογραφίας και της color Doppler υπερηχογραφίας αναφέρεται να έχει αυξημένη ευαισθησία στην υπερηχογραφική απεικόνιση στο 90% με αρνητική προγνωστική αξία μεταξύ 95% και 98% (D'antonio et al., 2013).



Εικόνα 28.

Απώλεια της οπισθοπλακουντιακής υποηχοϊκής ζώνης Φυσιολογική οπισθοπλακουντιακή ζώνη

(Placenta Accreta Spectrum, Silver 2015)

Υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στα ποσοστά προγεννητικής διάγνωσης, σε συνάρτηση με τα υπερηχογραφικά σημεία που χρησιμοποιήθηκαν, την εμπειρία του εξεταστή, τις συνθήκες κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο, τον εξοπλισμό που χρησιμοποιήθηκε και την ηλικία κύησης που επιτελέστηκε ο έλεγχος. Συγκεκριμένα η color Doppler υπερηχογραφία είναι πιο επίφοβη για λάθος του χειριστή από την κλασική. Οι διαφορές στα ποσοστά ανίχνευσης ανάμεσα στις μελέτες, μπορούν επίσης να αποδοθούν σε έναν συνδυασμό, περιορισμένων περιστατικών, αναδρομικού σχεδιασμού των μελετών, ποικιλομορφίας των κριτηρίων συμπερίληψης στις μελέτες και την επιβεβαίωσης της διάγνωσης των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα κατά τον τοκετό ή την ιστοπαθολογική εξέταση (D'antonio et al., 2013, Jauniaux et al., 2016a, Jauniaux and Bhide, 2017b). Όπως όλες οι διαγνωστικές τεχνικές που εναπόκεινται στην υποκειμενική άποψη του υπερηχογραφιστή, η καταγεγραμμένη παρουσία ή απουσία κάθε σημείου εξαρτάται από την ερμηνεία αυτού. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό, ειδικά όταν αναφερόμαστε σε υπερηχογραφιστές, που μπορεί να μην έχουν ιδιαίτερη εμπειρία με την υπερηχογραφία του πλακούντα. Τα αποτελέσματα καλά σχεδιασμένων προοπτικών

μελετών των Finberg, Williams και Comstock, υποδεικνύουν ότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της κλασικής υπερηχογραφίας σαν μοναδικό μέσο διαλογής για προδρομικό και διεισδυτικό πλακούντα, είναι υψηλές όταν εκτελούνται από εξειδικευμένους υπερηχογραφιστές (Finberg and Williams, 1992, Comstock et al., 2004c).

Εκτίμηση ευαισθησίας και ειδικότητας διαφόρων υπερηχογραφικών και MRI σημείων για τη διάγνωση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (D'antonio et al., 2013, D'antonio et al., 2014b)				
Σημεία διάγνωσης	Μελέτες (n)	Ασθενείς (n)	% Ευαισθησία	% Ειδικότητα
Υπερηχογραφικά σημεία				
Πλακουντιακές αιματολίμνες	13	2725	77.4	95.02
Απώλεια υποηχογενούς ζώνης	10	2633	66.2	95.8
Ανωμαλίες κυστεομητρικής	9	2579	49.7	99.8
Ανωμαλίες Color-Doppler	12	714	90.8	87.7
MRI σημεία				
Διόγκωση μήτρας	5	119	79.1	90.2
Ετερογένεια πυκνότητας σήματος	6	143	78.6	87.7
Σκοτεινές ενδοπλακουντιακές ζώνες στη T2 ακολουθία	6	146	87.9	71.9
Εστιακή διακοπή του μυομητρίου	4	119	92.0	75.6
Tenting ουροδόχου κύστης	2	74	80.0	98.6

Σε μία προσπάθεια για να μειωθούν τα λάθη εξαιτίας της υποκειμενικότητας της υπερηχογραφικής εξέτασης και για την διαβεβαίωση ότι όλοι οι υπερηχογραφιστές χρησιμοποιούν την ίδια περιγραφή για το ίδιο σημείο, η Ευρωπαϊκή ομάδα εργασίας για τον διεισδυτικό πλακούντα (EW-AIP), πρότεινε πρόσφατα μια τυποποιημένη περιγραφή και ονοματολογία για όλα τα υπερηχογραφικά ευρήματα που χρησιμοποιούνται στην προγεννητική διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα (Collins et al., 2016). Η απόδοση καθενός από αυτά τα σημεία, είναι αδιευκρίνιστη στη δημοσιευμένη μέχρι στιγμής βιβλιογραφία, έτσι μία ομάδα εξειδικευμένων ερευνητών χρησιμοποίησαν τα ευρήματα του EW-AIP και μία τεχνική Delphi για να δημιουργήσουν μια τυποποιημένη προ-φόρμα, για τις ελάχιστες απαιτήσεις αναφοράς κατά την εκτέλεση μιας υπερηχογραφικής μελέτης, για τη διάγνωση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Alfirevic et al., 2016). Μια συστηματική ανασκόπηση που χρησιμοποιεί αυτήν την νέα τυποποιημένη περιγραφή για την υπερηχογραφική εξέταση των διαταραχών αυτών, έδειξε ότι η απώλεια της «καθαρής ζώνης» (62.1%) και η παρουσία «αγγείων γέφυρας» (71.4%) ήταν τα πιο συχνά

σημεία σε συμφυτικό πλακούντα. Σε στιφρό η απώλεια της «καθαρής ζώνης» (84.6%) και η «υποπλακουντιακή υπεραγγείωση» (60%) ήταν τα πιο κοινά υπερηχογραφικά σημεία, ενώ οι «πλακουντιακές αιματολίνες» (82.4%) και η «υποπλακουντιακή υπεραγγείωση» (54.5%) ήταν τα πιο συχνά υπερηχογραφικά σημεία στο διεισδυτικό πλακούντα (Jauniaux et al., 2016a).

EW-AIP προτάσεις για υπερηχογραφικά ευρήματα διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (Collins et al., 2016)	
Περιγραφή	Εύρημα
2D grey-scale	
Απώλεια υποηχογενούς «καθαρής ζώνης»	Απώλεια του υποηχογενούς πλάνου στο μυομήτριοκάτω από το πλακουντιακό στρώμα «καθαρής ζώνης»
Ανώμαλες πλακουντιακές αιματολίνες	Παρουσία πολλών αιματολινών περιλαμβανομένων μερικών μεγάλων και ανώμαλων (Finberg grade 3), που συχνά περιέχουν στροβιλώδη ροή
Διακοπή του τοιχώματος της κύστης	Απώλεια της διακοπής του υπερηχογενούς τοιχώματος της κύστης (η υπερηχογενής ζώνη μεταξύ του ορογόνου της μήτρας και της κύστης)
Λέπτυνση μυομητρίου	Λέπτυνση του μυομητρίου πάνω από τον πλακούντα σε < 1 mm ή μη αναγνωρίσιμα επίπεδα
Πλακουντιακή διόγκωση	Παρέκκλιση του ορογόνου της μήτρας από το αναμενόμενο πλάνο, προκαλούμενη από ανώμαλη διόγκωση πλακουντιακού ιστού σε γειννάζον όργανο, τυπικά την ουροδόχο κύστη. Ο ορογόνος της μήτρας παρουσιάζεται ακέραιος, αλλά το περίγραμμα είναι διεστραμμένο
Εστιακή εξωφυτική μάζα	Ο πλακουντιακός ιστός εισβάλλει στον ορογόνο της μήτρας και επεκτείνεται πέρα από αυτόν. Συχνότερα φαίνεται σε μία γεμάτη ουροδόχο κύστη
Color Doppler	
Αγγειοβρίθεια κυστεομητρικής	Ιδιαίτερα αυξημένο color Doppler σήμα ανάμεσα στο μυομήτριο και το οπίσθιο τοίχωμα της κύστης. Αυτό το σημείο πιθανά υποδηλώνει πολλαπλά στιβαγμένα ελικοειδή αγγεία σε αυτήν την περιοχή
Υποπλακουντιακή αγγειοβρίθεια	Ιδιαίτερα αυξημένο color Doppler σήμα στο πλακουντιακό στρώμα. Αυτό το σημείο πιθανά υποδηλώνει πολλαπλά στιβαγμένα ελικοειδή αγγεία σε αυτήν την περιοχή
Αγγεία γέφυρας	Αγγεία που φαίνεται να επεκτείνονται από τον πλακούντα πέρα από το μυομήτριο και τον ορογόνο στην κύστη ή άλλα όργανα. Συχνά διατρέχουν κάθετα το μυομήτριο
Τροφοφόρα αγγεία πλακουντιακών αιματολινών	Αγγεία με ροή αίματος υψηλής ταχύτητας που διέρχονται από το μυομήτριο στις πλακουντιακές αιματολίνες, προκαλώντας στροβιλώδη ροή στην είσοδο τους
3D ενδοπλακουντιακή αγγειοβρίθεια	Περίπλοκη, ανώμαλη κατανομή πολλαπλών πλακουντιακών αγγείων, ακολουθώντας ελικοειδείς πορείες διαφόρων διαμετρημάτων

Λόγω της ευρείας ετερογένειας στους ορισμούς, που χρησιμοποιούνται για την περιγραφή των σταδίων του διεισδυτικού πλακούντα και τις διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών, κανένα υπερηχογραφικό σημείο ή συνδυασμός αυτών δεν είναι ειδικό για το βάθος διεισδυτικής πλακουντοποίησης (Jauniaux et al., 2016a, Jauniaux et al., 2017). Επίσης η πλακουντοποίηση στο διεισδυτικό πλακούντα δεν είναι ομοιογενής, αλλά συνδυάζει συμφυτικό και διεισδυτικό λαχνικό ιστό. Σε αυτό το πλαίσιο είναι σημαντικό οι συγγραφείς σειρών προγεννητικής διάγνωσης, να παρέχουν λεπτομερή στοιχεία για το βαθμό της λαχνικής διείσδυσης, σε κάθε περιστατικό που συμπεριλαμβάνεται στη μελέτη τους. Είναι επίσης απαραίτητο οι μελλοντικές μελέτες να χρησιμοποιούν τυποποιημένα κριτήρια για την υπερηχογραφική απεικόνιση, κλινική διάγνωση και ιστοπαθολογική εξέταση για τη διασφάλιση ποιοτικού ελέγχου της κλινικής πράξης, έρευνας, διδασκαλίας, αλλά πάνω από όλα αποτελέσματος για την ασθενή.

Μοντέλα βελτίωσης της υπερηχογραφικής πρόβλεψης

Σε μία μονοκεντρική αναδρομική μελέτη κοόρτης 184 γυναικών, με μία ή περισσότερες προηγηθείσες καισαρικές τομές και υπερηχογραφική διάγνωση προδρομικού πλακούντα, χρησιμοποιήθηκαν στατιστικές μέθοδοι για τη δημιουργία προγνωστικής εξίσωσης. Στην εξίσωση χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα όπως το ελάχιστο οβελιαίο πάχος μυομητρίου, οι ενδοπλακουντιακές αιματολίμνες, τα αγγεία γέφυρας, σε συνδυασμό με τον αριθμό των προηγούμενων καισαρικών και την θέση του πλακούντα και δημιουργήθηκε ένα μοντέλο πρόβλεψης με 9 βαθμούς και με μία συνολική βαθμολογία από 0-9 (Rac et al., 2015a), όπου κάθε βαθμός παρείχε μία πιθανότητα που αντιστοιχούσε στην αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης διεισδυτικού πλακούντα, σε ένα εύρος από 2% μέχρι 96% αντίστοιχα. Παρόμοια σχεδιασμένη μελέτη 92 περιστατικών, με υποψία διεισδυτικού πλακούντα, συμπεριέλαβε τη συμμετοχή τριών μεταβλητών, τον προδρομικό πλακούντα, τον αριθμό των προηγούμενων καισαρικών, και την υπερηχογραφική υποψία (Weiniger et al., 2013). Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός διαγνωστικών σημείων σχετιζόμενων με διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, μαζί με μαθηματικά μοντέλα, μπορούν να βελτιώσουν την ακρίβεια της προγεννητικής διάγνωσης, σε σχέση με την αποκλειστική χρήση του υπερήχου. Όμως όπως οι περισσότερες μονοκεντρικές μελέτες, έτσι και σε αυτές μπορεί να έχει υπερεκτιμηθεί η ακρίβεια, καθώς συντελούνται σε κέντρα εξειδικευμένα στην προγεννητική διάγνωση, ενώ ο ολικός αριθμός των περιστατικών που περιλαμβάνονται σε αυτές είναι μικρός. Οι συγγραφείς αυτών των μελετών, δεν έχουν διαχωρίσει τα περιστατικά μεταξύ συμφυτικού και διεισδυτικού πλακούντα, περιορίζοντας τη χρήση των δεδομένων στην κλινική πράξη. Ενώ η χρήση του όρου του νοσηρώς διεισδυτικού πλακούντα, για την περιγραφή των περιστατικών, όπου είναι εμφανώς διεισδυτικός ο πλακούντας (Rac et al., 2015a), μπορεί να οδηγήσει σε κακή ερμηνεία των δεδομένων.

Τεχνικά θέματα στη διάγνωση των διαταραχών

Επιλογή ηχοβολέα και πλάνου λήψης

Τα υπερηχογραφικά ευρήματα της παθολογικής διεύσδυσης του πλακούντα, πολύ συχνά περιγράφονται στη βιβλιογραφία, με τη χρήση της διακοιλιακής υπερηχογραφίας και μόνο σε 6 από τις 14 μελέτες κοόρτης του προδρομικού διεισδυτικού πλακούντα, αναφέρεται η χρήση ενδοκολπικού υπέρηχου (TVS) (Jauniaux et al., 2017). Ο TVS συχνά συνιστάται για την αναγνώριση του τραχηλικού καναλιού, του έσω τραχηλικού στομίου και της σχέσης μεταξύ του κάτω πλακουντιακού ορίου και του έσω τραχηλικού στομίου, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μία εστιασμένη εκτίμηση του κάτω τοιχώματος της μήτρας και της ουροδόχου κύστης. Ο διακοιλιακός υπέρηχος μπορεί να βελτιωθεί χρησιμοποιώντας υψηλότερη συχνότητα ηχοβολέα και προσεκτική σάρωση της ουλής από το ένα άκρο στο άλλο, κρατώντας τον ηχοβολέα κάθετα στο τοίχωμα της μήτρας.

Πλήρωση της ουροδόχου

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος θα πρέπει να εκτελείται με γεμάτη ουροδόχο κύστη, περίπου 200-300 ml. Το περίγραμμα της ουροδόχου κύστης είναι ζωτικής σημασίας στην αναγνώριση του κατώτερου τμήματος της μήτρας, που αποτελεί την αναμενόμενη θέση της ουλής μίας προηγηθείσας καισαρικής, σε σχέση με τη θέση του πλακούντα. Με άδεια κύστη, σημεία όπως η διακοπή του τοιχώματος της κύστης, πλακουντιακές προεξοχές και υπεραγγείωση της κυστεομητρικής δεν μπορούν να εκτιμηθούν καταλλήλως (Jauniaux et al., 2017).

Πίεση του ηχοβολέα

Εξεσημασμένη πίεση του ηχοβολέα, κατά το διακοιλιακό υπερηχογράφημα, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της οπισθοπλακουντιακής «καθαρής ζώνης», ενός από τα σημεία διεισδυτικής πλακουντοποίησης. Έτσι θα πρέπει να αποφεύγεται και η απώλεια της «καθαρής ζώνης» να συνδέεται με ελαφριά πίεση του ηχοβολέα (Jauniaux et al., 2017). Προφανώς αυτό το πρόβλημα δεν μπορεί να ανακύψει με τον ενδοκολπικό υπέρηχο.

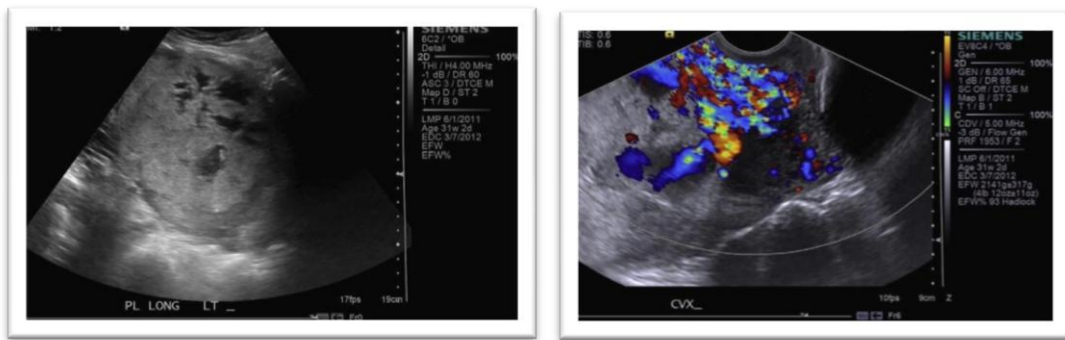
Χρήση του color και power Doppler

Εξεσημασμένη αγγείωση του κατώτερου τοιχώματος μήτρας σχετίζεται με παθολογική διεύσδυση, είναι όμως ένα εκ φύσεως υποκειμενικό εύρημα. Η φυσιολογική μητροπλακουντιακή επιφάνεια είναι γεμάτη αγγεία, αλλά η εκτίμηση με color Doppler της περιοχής δεν είναι μια τυπική εξέταση ρουτίνας. Ακόμα και οι έμπειροι υπερηχογραφιστές, συχνά δεν έχουν μια βασική γνώση εκτίμησης της φυσιολογικής αιματικής ροής, έτσι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η αυξημένη ροή.

Κατάλληλες υπερηχογραφικές ρυθμίσεις είναι απαραίτητες (Pozniak et al., 1992). Αυτό περιλαμβάνει εξατομικευμένη ρύθμιση ενίσχυσης σήματος (gain), που συχνά αναφέρεται σαν υποηχηκή ενίσχυση σήματος (subnoise gain). Αυτή είναι η τιμή gain όπου οποιοδήποτε artifact εξαφανίζεται. Αυτές οι ρυθμίσεις επιτρέπουν τη βέλτιστη

απεικόνιση της ροής. Η σωστή κλίμακα ταχύτητας, είναι σημαντική για την απεικόνιση του αγγειακού συστήματος. Αν είναι πολύ υψηλή, οι χαμηλές ροές δε θα μπορούν να απεικονισθούν, αν είναι πολύ χαμηλή θα απεικονισθούν artifacts. Για αυτό το λόγο κατάλληλες ρυθμίσεις στα μηχανήματα και πλήρης γνώση, στο πώς οι αλλαγές αυτές επηρεάζουν την απεικόνιση της αγγείωσης, είναι σημαντικές.

Ανακεφαλαιωτικά, τα υπερηχογραφικά ευρήματα που υποδεικνύουν ύπαρξη διεισδυτικού πλακούντα μπορούν να ποικίλουν και να εξαρτώνται από την ηλικία κύησης και την ανάπτυξη του πλακούντα. Στο πρώτο τρίμηνο, η ανεύρεση ενός σάκου κύησης εμφυτευμένου χαμηλά και προσθίως στη μήτρα σχετίζεται με εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα (Rahimi-Sharbaf et al., 2014). Απώλεια επίσης της οπισθοπλακουντιομυομητρικής ζώνης μπορεί επίσης να απεικονισθεί στο πρώτο τρίμηνο (Chen et al., 2002, Moretti et al., 2014). Το πιο χρήσιμο όμως εύρημα είναι η αναγνώριση του προδρομικού πλακούντα. Όπως έχει προηγουμένα αναλυθεί η εύρεση προδρομικού πλακούντα, μεταβάλλει δραματικά την πιθανότητα ανάπτυξης διεισδυτικού πλακούντα. Τα υπερηχογραφικά ευρήματα μιας φυσιολογικής πλακουντοποίησης, περιλαμβάνουν έναν ενιαίο, ομογενή πλακούντα και την ξεχωριστά την κύστη. Πρέπει να υπάρχει μια διακριτή ενδιάμεση υπερηχογενής ζώνη, η μυομητρική ζώνη, ανάμεσα στον πλακούντα και την κύστη. Σε αντίθεση σε περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα υπάρχει πλήρης απουσία η διακοπή της συνέχειας της ζώνης του μυομητρίου (Comstock et al., 2004a). Στις πιο διεισδυτικές μορφές, η διακοπή του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης μπορεί να εμφανιστεί και κάποιες φορές ο πλακούντας να προβάλλει εντός της κύστης. Η εικόνα ενός διεισδυτικού πλακούντα φαίνεται ανομοιογενής, με περιοχές αποπλατυσμένων αγγειακών διευρύνσεων, τις αιματολίμνες, η ποικιλομορφία των οποίων δίνει την εμφάνιση του «ελβετικού τυριού» σε αυτόν (Chou et al., 2000). Η εξέταση Doppler συχνά ανιχνεύει στροβιλώδη ροή (Chou et al., 2001b). Πρόσθετα υπερηχογραφικά ευρήματα αποτελούν η αυξημένη αγγειοβρίθεια της κυστεοπλακουντιακής επιφάνειας και τα διατρέχοντα το τοίχωμα της μήτρας στα όρια με τον πλακούντα αγγεία (Chou et al., 2001a, Wong et al., 2008). Από τα υπερηχογραφικά ευρήματα αυτά με την ισχυρότερη συσχέτιση με τον διεισδυτικό πλακούντα είναι η στροβιλώδης ροή και η παρουσία των αιματολιμνών (Bowman et al., 2014b).



Εικόνα 29.

Αιματολίμνες σε διεισδυτικό πλακούντα
Swiss Cheese

Αγγειοβρίθεια κυστεοπλακουντιακής επιφάνειας
Tornado Vessels

(Placenta Accreta Spectrum, Silver 2015)

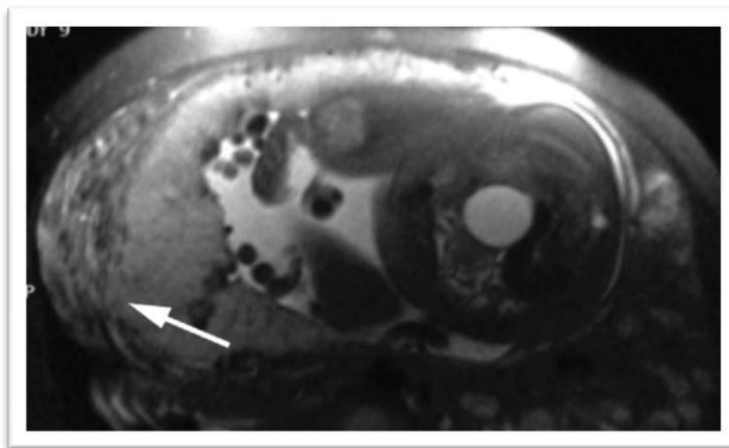
Στη μελέτη του 2014 που συζητείται, τα αληθώς θετικά αποτελέσματα, όπου ο υπερηχογραφιστής διέγνωσε διεισδυτικό πλακούντα, που υπήρχε και στην πραγματικότητα, αυξήθηκαν με την παρουσία αιματολιμνών, την απώλεια της οπισθοπλακουντιακής ζώνης μυομητρίου, ή την εμφάνιση ανωμαλιών στην color Doppler εξέταση (Bowman et al., 2014b). Η ανάπτυξη μη πρόσθιου διεισδυτικού πλακούντα μπορεί να κάνει την υπερηχογραφική διάγνωση πιο δύσκολη (Koai et al., 2014b). Η 3D υπερηχογραφία επίσης χρησιμοποιείται για την αναγνώριση του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, ιδιαίτερα στις βεβαρυμένες περιπτώσεις (Warshak et al., 2006).

Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία (MRI), παρά την ευρεία χρήση της, δεν έχει ακόμα επιδείξει σημαντικά οφέλη στη διαχείριση αυτών των κήσεων και στη βελτίωση των περιγεννητικών αποτελεσμάτων (Belfort et al., 2010). Η MRI είναι μία υψηλού κόστους εξέταση και απαιτεί εξειδίκευση, που είναι σπάνια διαθέσιμη σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος. Η MRI προς το παρόν συνιστάται επικουρικά του υπερήχου, από αρκετές επιστημονικές κοινότητες περιλαμβανομένου και του RCOG στο Ηνωμένο Βασίλειο (Jauniaux et al.). Ανεξάρτητα από τη μέθοδο απεικόνισης που χρησιμοποιείται η προγεννητική διάγνωση των διαταραχών αυτών παραμένει υποκειμενική, με την ακρίβεια να εξαρτάται στην εμπειρία του εξεταστή, η οποία μέχρι στιγμής ήταν περιορισμένη εξαιτίας της σπανιότητας αυτής της κατάστασης και της έλλειψης εκπαιδευτικών προγραμμάτων αντίστοιχων με αυτών για το screening εμβρυϊκών ανευπλοειδιών ή εμβρυϊκών ανατομικών ανωμαλιών, όπως οι συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες.

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί μία νέα διαγνωστική μέθοδο διεισδυτικού πλακούντα, ενώ δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση διεισδυτικού

πλακούντα σε όλα τα κέντρα, όμως χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο (McLean et al., 2011, PALACIOS- JARAQUEMADA et al., 2013, Budorick et al., 2017, D'antonio et al., 2014b, Meng et al., 2013). Σε μελέτες σε κέντρα αναφοράς, η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας, καταγράφηκε σε ποσοστά μεγαλύτερα από 90% και 98%, αντίστοιχα (Esakoff et al., 2011). Σε αντίθεση, άλλες μελέτες έδειξαν την ευαισθησία να είναι της τάξεως του 67% (Bauwens et al., 2014). Το 2014 μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της μαγνητικής τομογραφίας στην ταυτοποίηση του διεισδυτικού πλακούντα έδειξε ευαισθησία 94,4%, ειδικότητα 84%, δείκτη θετικής συσχέτισης 5,91 και δείκτη αρνητικής συσχέτισης 0,07. Σύμφωνα με αυτή την έρευνα, η μαγνητική τομογραφία έχει επίσης υψηλή προγνωστική ακρίβεια στην αξιολόγηση του βάθους και της τοπογραφίας της διήθησης, χρησιμοποιώντας τη διόγκωση της μήτρας, την ετερογένεια στην ένταση του σήματος εντός του πλακούντα, την εστιακή διακοπή του μυομητρίου και της μητροπλακουντιακής ζώνης, τη διάταση της ουροδόχου κύστης και την εμφάνιση ενδοπλακουντιακών ζωνών χαμηλού σήματος, στην T2 ακολουθία σάρωσης, καθώς και την αποδιοργάνωση του πλακουντιακού αγγειακού συστήματος. Η ανασκόπηση αυτή συνέκρινε διαγνωστικά την υπερηχογραφία με τη μαγνητική τομογραφία για τη διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα, χωρίς να εντοπιστεί ουσιαστική διαφορά στην ευαισθησία και ειδικότητα των δύο μεθόδων (D'Antonio et al., 2014a). Ενώ με τον υπέρηχο είναι δύσκολο να πιστοποιηθεί η διήθηση άλλων δομών, η MRI μπορεί να παρέχει καλύτερες πληροφορίες σχετικά με την έκταση της πλακουντιακής διήθησης (Palacios Jaraquemada and Bruno, 2005). Επίσης η MRI μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα βοηθητική σε περιπτώσεις οπισθίου προδρομικού διεισδυτικού πλακούντα. Πρέπει να έχουμε κατά νου, ότι η MRI στη βιβλιογραφία για προγεννητική διάγνωση, δεν έχει χρησιμοποιηθεί σαν εξέταση διαλογής και μόνο περιστατικά, με υψηλή υποψία έχουν οδηγηθεί σε MRI. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι οι περισσότερες μελέτες είναι μικρού δείγματος και άρα η ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου για τη διάγνωση ποικίλει από 75% μέχρι 100% και από 65% μέχρι 100% αντίστοιχα (D'antonio et al., 2014b). Είναι σημαντικό να διευκρινίσουμε ότι η MRI δεν έχει αποδειχθεί, ότι βελτιώνει τη διαγνωστική δυναμική μας έναντι της υπερηχογραφίας, επίσης έχει μεγαλύτερο κόστος και δεν είναι ευρέως διαθέσιμη. Όπως συμβαίνει και στην υπερηχογραφία η εμπειρία του ιατρού σε αυτή την τεχνική επηρεάζει την τελική διαγνωστική ακρίβεια. Έχει θεωρηθεί ότι η MRI είναι πολύτιμη στην ανίχνευση της διήθησης των παραμητρίων από λαχνικό ιστό (PALACIOS- JARAQUEMADA et al., 2013). Όμως η διήθηση των παραμητρίων δεν αναφέρεται από τους περισσότερους συγγραφείς. Εξαιτίας της ποικίλης διαγνωστικής ακρίβειας και του μη αποδεδειγμένου διαγνωστικού οφέλους της, η MRI δεν έχει προκριθεί σαν screening test για τον διεισδυτικό πλακούντα, αλλά συνιστάται όταν τα ευρήματα δεν είναι σαφή με την υπερηχογραφία, σε οπίσθιους προδρομικούς πλακούντες και σε υποψία ιδιαίτερα διεισδυτικού πλακούντα. Το αυξημένο βάθος και τα εμβρυϊκά μέρη που μπορεί να επηρεάζουν μία ενδεδειγμένη υπερηχογραφική εκτίμηση της μητροπλακουντιακής επιφάνειας ενός οπισθίου πλακούντα, δεν επηρεάζουν την MRI (Budorick et al., 2017).



Εικόνα 30. MRI Πλακουντιακή εισβολή στο μυομήτριο (Placenta Accreta Spectrum, Silver 2015)

Καθώς οι διαγνωστικές επιδόσεις των υπερήχων σε χέρια ειδικών είναι πολύ υψηλές, είναι συζητήσιμο, αν η MRI μπορεί να προσθέσει διαγνωστικά οφέλη στην προγεννητική διάγνωση των διαταραχών αυτών. Η χρήση νέων ασφαλών σκιαγραφικών στο μέλλον, ίσως να μπορούσε να βελτιώσει την διαγνωστική επίδοση της MRI.

Προγεννητικός έλεγχος για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν ταυτοποιηθεί. Αυτοί περιλαμβάνουν την αυξημένη μητρική ηλικία, την πολυτοκία, τα προηγούμενα χειρουργεία μήτρας περιλαμβανομένων των αποξέσεων, τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και προηγθείσες καισαρικές τομές (Jauniaux and Jurkovic, 2012a). Ο πιο συχνά περιγραφόμενος παράγοντας κινδύνου, είναι ο συνδυασμός προηγθείσας καισαρικής τομής και προδρομικού πλακούντα (Silver, 2015b). Αυτός ο συνδυασμός επίσης εμφανίζει και άλλα προβλήματα, περιλαμβανομένων του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, της δύσκολης πρόσβασης του εμβρύου για τοκετό και της σχετικά μικρής συσταλτικότητας του κατώτερου μητρικού τοιχώματος που οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια αίματος μετά τον τοκετό.

Η συχνότητα των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα στο γενικό πληθυσμό εγκύων γυναικών είναι περίπου 1.7 ανά 10.000 κύσεις (Silver, 2015b, Fitzpatrick et al., 2012). Η επίπτωση του προδρομικού διεισδυτικού πλακούντα είναι 4.1% σε γυναίκες με μία προηγθείσα καισαρική τομή και 13.3% σε γυναίκες με δύο ή περισσότερες προηγθείσες καισαρικές τομές και συνεχίζει να αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των προηγθεισών καισαρικών τομών (Silver, 2015b). Έτσι η εστίαση του ελέγχου διαλογής, διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα σε αυτήν την ομάδα, είναι πιο παραγωγική από πλευράς διάγνωσης. Όλες οι γυναίκες που αναγνωρίζονται με πρόσθιο, χαμηλής πρόσφυσης πλακούντα, (το όριο του πλακούντα απέχει <2 cm από το έσω τραχηλικό στόμιο μετά τις 16 εβδομάδες κύησης), ή προδρομικό πλακούντα, θα πρέπει να εξετάζεται αν είχαν προηγθείσα καισαρική

τομή κατά την προγεννητική συμβουλευτική και σε περίπτωση επιβεβαίωσης θα πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρο με εξειδίκευση στην προγεννητική διάγνωση των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα.

Υπερηχογραφικός έλεγχος διαλογής κατά το μέσο της κύησης

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος διαλογής για τη διάγνωση των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, δεν περιλαμβάνεται στα τυπικά υπερηχογραφικά εκπαιδευτικά προγράμματα. Η εισαγωγή ενός τέτοιου ελέγχου διαλογής έχει εξετασθεί, αλλά μέχρι στιγμής δεν έχει εφαρμοσθεί. Δεν υπάρχουν προγράμματα εκπαίδευσης των υπερηχογραφιστών που εκτελούν υπέρηχο δευτέρου τριμήνου, για λεπτομερή εξέταση της εμβρυϊκής ανατομίας, και διαλογή διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα. Η ταυτοποίηση ενός προσθίου, χαμηλά προσφυόμενου πλακούντα ή προδρομικού πλακούντα που καλύπτει το έσω τραχηλικό στόμιο, σε γυναίκα με προηγηθείσα καισαρική τομή θα πρέπει να σηματοδοτεί παραπομπή στο πιο εξειδικευμένο διαθέσιμο υπερηχογραφιστή για την διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα, για έναν πιο λεπτομερή έλεγχο για υπερηχογραφικά σημεία. Όλοι οι υπερηχογραφιστές θα πρέπει να έχουν γνώση των παραγόντων κινδύνου του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, ειδικά την εμφάνιση ενός προδρομικού ή χαμηλά προσφυόμενου προσθίου πλακούντα και την περαιτέρω διαδικασία παραπομπής.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από προοπτικές μελέτες για την υπερηχογραφική διαλογή των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, στον τυπικό υπερηχογραφικό έλεγχο δευτέρου τριμήνου από μη εξειδικευμένους υπερηχογραφιστές (Jauniaux et al., 2016a). Η εισαγωγή ενός τέτοιου προγράμματος διαλογής, χρειάζεται προσεκτικό σχεδιασμό, αλλά λόγω της συνεχιζόμενης αύξησης των καισαρικών τομών, θεωρείται πλέον απαραίτητη.

Έλεγχος πρώτου τριμήνου για διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα

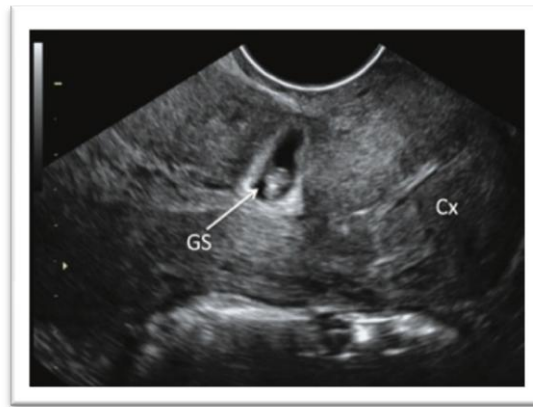
Πρόσφατα έχει προταθεί ότι η κύηση στην ουλή της καισαρικής αποτελεί μια πρόδρομη μορφή μίας από τις διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Timor-Tritsch et al., 2015, Zosmer et al., 2015a, Jurkovic, 2014b).

Η εμφύτευση του σάκου κύησης στην ουλή μίας καισαρικής τομής διαγιγνώσκεται χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα τρία υπερηχογραφικά κριτήρια στον ενδοκολπικό υπέρηχο (Jurkovic et al., 2016).

- Ο σάκος κύησης εντοπίζεται προσθίως στο επίπεδο του έσω τραχηλικού στομίου, εντός ενός ορατού μυομητρικού ελλείμματος (λεπτό ή απόν μυομήτριο), στο σημείο μίας ουλής χαμηλής καισαρικής τομής, στο κατώτερο τμήμα της μήτρας.
- Ένδειξη λειτουργικής τροφοβλαστικής/πλακουντιακής κυκλοφορίας, στην εξέταση color Doppler, χαρακτηριζόμενη από υψηλών ταχυτήτων (peak velocity >20cm/s) και χαμηλών αντιστάσεων (pulsatility index <1) αιματική ροή.

- Απουσία του σημείου «ολισθαινόντων οργάνων», που ορίζεται σαν την ανικανότητα μετακίνησης του σάκου κύησης, από την θέση του στο επίπεδο του έσω τραχηλικού στομίου, με την εφαρμογή ήπιας πίεσης από την κολπική κεφαλή, ώστε να διακριθεί από μία αυτόματη εκβολή.

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι η κύηση στην ουλή της καισαρικής τομής, με θετική καρδιακή εμβρυϊκή λειτουργία, που αντιμετωπίζεται με αναμονή, σχετίζεται με υψηλή μητρική νοσηρότητα, περιλαμβάνοντας σοβαρή αιμορραγία, ρήξη μήτρας νωρίς κατά την κύηση, υστερεκτομή και σοβαρές διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Cali et al., 2018). Όμως αυτή η ανασκόπηση περιλάμβανε μόνο 69 περιστατικά και επομένως, υπάρχουν ακόμα περιορισμένα δεδομένα για την φυσική ιστορία της κύησης στην ουλή της καισαρικής και συγκεκριμένα για την επίπτωση των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα, σε γυναίκες διαγνωσμένες στο πρώτο τρίμηνο, με κύηση στην ουλή.



Εικόνα 31. Κύηση στην ουλή προηγούμενης καισαρικής. (Placenta Accreta Spectrum, Silver 2015)

Μία κύηση στην ουλή της καισαρικής τομής, ακόμα και όταν δεν εξελίσσεται σε διεισδυτικό πλακούντα, σχετίζεται με πολύ υψηλό κίνδυνο μαιευτικών επιπλοκών, λόγω των συνεπειών ενός μείζονος προδρομικού πλακούντα, όπως για παράδειγμα η μαζική μαιευτική αιμορραγία. Έτσι οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται στο πρώτο τρίμηνο με κύηση στην ουλή καισαρικής, θα πρέπει να ενημερώνονται για τον υψηλό κίνδυνο επιπλοκών περιλαμβανομένου της υστερεκτομής. Λόγω του υψηλού κινδύνου στην περίπτωση συνέχισης της εγκυμοσύνης, θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή του τερματισμού της κύησης κατά το πρώτο τρίμηνο (Petersen et al., 2016). Ενώ η παρακολούθηση θα πρέπει να γίνεται από τον πιο έμπειρο διαθέσιμο υπερηχογραφιστή, κατά προτίμηση με εξειδίκευση στη διάγνωση των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα.

Μητρικό αίμα

Αρκετές πλακουντιακές και εμβρυϊκές ορμόνες που χρησιμοποιούνται σαν εξέταση ρουτίνας για τη διάγνωση του συνδρόμου Down, έχουν βρεθεί να παρουσιάζουν διαφορετικές συγκεντρώσεις, στον ορό γυναικών που παρουσιάζουν προδρομικό και

δισδυτικό πλακούντα, σε σχέση με αυτές που παρουσιάζουν απλά προδρομικό (Zelop et al., 1992, Thompson et al., 2015, Desai et al., 2014). Στις 11-12 εβδομάδες κύησης, η hCG και η ελεύθερη β υποομάδα της, που μετράμε είναι χαμηλότερες, η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α, είναι υψηλότερη στον ορό των γυναικών με διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα. Σε αντίθεση στις 14-22 εβδομάδες, οι γυναίκες που παρουσιάζονται με προδρομικό πλακούντα, είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών διεισδυτικού, αν στον ορό η β-hCG και η AFP είναι πάνω από 2.5 MoM. Σε αντίθεση δεν έχει βρεθεί διαφορά στην ποσότητα του ελεύθερου κυτταρικού εμβρυϊκού DNA στον ορό του μητρικού αίματος σε γυναίκες που παρουσιάζουν διαταραχές συμφυτικού πλακούντα, σε σύγκριση με τις φυσιολογικές (Samuel et al., 2013). Άλλοι βιοδείκτες έχουν ερευνηθεί αναδρομικά, σε γυναίκες που παρουσίασαν διεισδυτικό πλακούντα κατά τον τοκετό, αλλά η έλλειψη διαθεσιμότητας τους στα νοσοκομειακά εργαστήρια, περιορίζει την κλινική χρησιμότητα τους. Οι βιοδείκτες στο μητρικό αίμα μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα. Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η AFP, το πλακουντιακό mRNA, η β-hCG, η κρεατινική κινάση, η σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη πρωτεΐνη πλάσματος Α (PAPP-A), το ελεύθερο κυτταρικό mRNA του ανθρώπινου πλακουντιακού γαλακτογόνου και το ελεύθερο κυτταρικό εμβρυϊκό/πλακουντιακό DNA. Αυτοί οι δείκτες αποτελούν ένδειξη πλακουντιακής βλάβης ή ανώμαλης πλακουντιακής ανάπτυξης. Παρόλο που είναι πολλά υποσχόμενοι στην διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα, δεν είναι αρκετά ακριβείς ώστε να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη αυτή τη στιγμή. Οι βιοδείκτες σήμερα μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με την υπερηχογραφία, για την διάγνωση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα προγεννητικά, σε ένα μοντέλο ανάλογο του χρησιμοποιούμενου για την ανίχνευση ανευπλοειδιών, όμως το όφελος παραμένει αδιευκρίνιστο, μέχρι την διάθεση περισσότερων δεδομένων από προοπτικές μελέτες.

Περιορισμοί της προγεννητικής διάγνωσης

Θα πρέπει να έχουμε στο μυαλό ότι η προγεννητική διάγνωση των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα, δεν είναι μια ιστοπαθολογική διάγνωση. Μικρές περιοχές παθολογικής διείσδυσης έχουν αναφερθεί ακόμα και σε ασυμπτωματικές γυναίκες, ενώ είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας (Jacques et al., 1996b). Ομοίως ένας απλά συμφυτικός πλακούντας, δε θα χρειαστεί μείζον χειρουργείο και μπορεί να αντιμετωπισθεί συντηρητικά. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η έλλειψη υπερηχογραφικών ευρημάτων, παρά την ύπαρξη ιστοπαθολογικών ευρημάτων ανώμαλης διείσδυσης, μπορεί να ερμηνεύεται σαν αποτυχία της προγεννητικής υπερηχογραφικής διάγνωσης. Ουσιαστικά ο σκοπός της προγεννητικής διάγνωσης είναι η προειδοποίηση της μαιευτικής ομάδας, για την πιθανότητα σοβαρής μητρικής νοσηρότητας. Έτσι ο στόχος της προγεννητικής απεικόνισης πρέπει να είναι η διάγνωση των διαταραχών των κλινικά σημαντικών μορφών, του στιφρού και διεισδυτικού πλακούντα (Bhide et al., 2017, Alfievic et al., 2016, Collins et al., 2016, Jauniaux and Bhide, 2017b, Jauniaux et al., 2017, Jauniaux et al., 2016a). Έτσι είναι

παράδοξο και αποπροσανατολιστικό, το γεγονός ότι ένας αυξανόμενος αριθμός συγγραφέων σειρών προγεννητικού ελέγχου, περιλαμβάνουν στις μελέτες κοόρτης τους, στην κατηγορία της υψηλής νοσηρότητας πλακούντων ανώμαλης πρόσφυσης, τόσο τους επιφανειακά συμφυτικούς πλακούντες, όσο και τους διεισδυτικούς. Επιπρόσθετα, καθώς αρκετοί από αυτούς τους συγγραφείς δεν παρέχουν ακριβή κλινικά δεδομένα, για τη διαφορική διάγνωση, των διαφορετικών κατηγοριών των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα, είναι δύσκολο να χωριστεί αναδρομικά ο μη διεισδυτικός, συμφυτικός πλακούντας από τον κατακρατημένο πλακούντα. Αυτό το γεγονός έχει επίδραση στα επιδημιολογικά δεδομένα και στην διαγνωστική ακρίβεια της MRI και του υπερήχου.

Μια σημαντική ποσότητα περιστατικών προδρομικού πλακούντα σχετίζονται με τις διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα, ειδικά αν η μήτρα φέρει ουλή και ο πλακούντας είναι πρόσθιος ή καλύπτει το τραχηλικό στόμιο. Ακόμα και αν το μυομήτριο δεν προσβάλλεται από λαχνικό ιστό, η πρόσβαση στο έμβρυο είναι επιπλεγμένη από τη θέση του υποκείμενου πλακούντα, ενώ το κατώτερο τοίχωμα της μήτρας παρουσιάζεται με έντονη αγγείωση και μαζική αιμορραγία μπορεί ακόμα να συμβεί. Έτσι είναι εσφαλμένο να πιστεύουμε ότι μείζων νοσηρότητα μπορεί να υπάρξει μόνο κατά την προγεννητική διάγνωση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

Είναι επίσης σημαντικό να θυμόμαστε ότι παρόλο που η απεικόνιση είναι ο καλύτερος τρόπος προγεννητικής διάγνωσης του φάσματος αυτού, η ευαισθησία και η ειδικότητα της δεν είναι 100%. Σε περιπτώσεις ψευδώς αρνητικής προγεννητικής διάγνωσης, ο μαιευτήρας που εκτελεί την καισαρική θα χρησιμοποιήσει μια χαμηλή εγκάρσια τομή στη μήτρα που μπορεί να οδηγήσει σε μαζική διεγχειρητική αιμορραγία ακόμα και πριν τον τοκετό του εμβρύου. Εν αντιθέσει ψευδώς θετική προγεννητική διάγνωση διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα θα οδηγήσει σε μη απαραίτητη μέση κάθετη τομή δέρματος και κάθετη τομή μήτρας, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών και την πιθανότητα ανάπτυξης διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα και ρήξης μήτρας σε ακόλουθες κυήσεις (Jauniaux and Bhide, 2017b).

Οι συστάσεις για την προγεννητική διάγνωση και διαλογή διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα παρουσιάζονται ακολούθως.

Συστάσεις για την προγεννητική διάγνωση και διαλογή διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

(Jauniaux et al., 2018a)

Η υπερηχογραφία είναι μια σχετικά οικονομική και ευρέως διαδεδομένη τεχνική απεικόνισης και έτσι πρέπει να βρίσκεται στην πρώτη γραμμή για τη διάγνωση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με κύηση στην ουλή προηγούμενης καισαρικής τομής κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον υψηλό κίνδυνο ανάγκης υστερεκτομής, λόγω διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα. Πρέπει να παρακολουθούνται από τον πιο έμπειρο διαθέσιμο υπερηχογραφιστή, κατά προτίμηση έναν με εξειδίκευση στη διάγνωση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Στην εξέταση β-επιπέδου για εμβρυϊκές ανωμαλίες, όλες οι γυναίκες πρέπει να ερωτώνται αν είχαν προηγούμενη καισαρική τομή. Σε περίπτωση που είχαν, θα πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή η θέση εμφύτευσης του πλακούντα, ιδιαιτέρως αν είναι πρόσθιος, χαμηλής πρόσφυσης ή προδρομικός

Τα υπερηχογραφικά σημεία που παρατηρούνται κατά τη διάγνωση θα πρέπει να περιγράφονται με τη χρήση τυποποιημένων πρωτοκόλλων

Η καταγραφόμενη παρουσία ή απουσία κάθε υπερηχογραφικού σημείου επηρεάζεται από την ερμηνεία του υπερηχογραφιστή στο τι απαρτίζει τον κάθε δείκτη

Η MRI δεν είναι απαραίτητη για την προγεννητική διάγνωση ύποπτων περιστατικών για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, αλλά μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση της πυελικής επέκτασης διεισδυτικού πλακούντα ή περιοχών δύσκολης υπερηχογραφικής εκτίμησης

Αντιμετώπιση διεισδυτικού πλακούντα

Για περισσότερο από μισό αιώνα από την πρώτη αναφορά περιστατικών διεισδυτικού πλακούντα το 1937 (Irving, 1937a), η κύρια και μόνη μέθοδος αντιμετώπισης ήταν η μαιευτική υστερεκτομή μετά από καισαρική. Αυτή η προσέγγιση είχε το πλεονέκτημα της μείωσης των άμεσων κινδύνων για μείζονα αιμορραγία, σχετιζόμενη με διεισδυτική πλακουντοποίηση, κατά το χρονικό διάστημα που δεν υπήρχε δυνατότητα μετάγγισης αίματος.

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, μία ποικιλία από συντηρητικές επιλογές διαχείρισης των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, έχουν εξελιχθεί, κάθε μία από τις οποίες παρουσιάζει ποικίλα ποσοστά επιτυχίας και περιγεννητικών και όψιμων επιπλοκών (Clausen et al., 2014, Amsalem et al., 2011, Jauniaux et al., 2016b). Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων των προδρομικών και διεισδυτικών πλακούντων που διαγνώστηκαν προγεννητικά, 208 από 232 περιπτώσεις υποβλήθηκαν σε εκλεκτική ή επείγουσα καισαρική τομή και ακόλουθη μαιευτική υστερεκτομή (Jauniaux and

Bhide, 2017b). Σαν αποτέλεσμα έλλειψης τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η ιδεατή αντιμετώπιση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, παραμένει αδιευκρίνιστη και καθορίζεται από τη δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης διεισδυτικής πλακουντοποίησης, το βάθος της λαχνικής διείσδυσης και τα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζονται (Jauniaux et al., 2016b).

Σε περιπτώσεις υψηλής υποψίας για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, κατά την καισαρική τομή, η πλειοψηφία των μελών της Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), προχωρά με υστερεκτομή και μόνο ένα 15%-32% αναφέρει συντηρητική αντιμετώπιση (Esakoff et al., 2012, Jolley et al., 2012). Παρατηρείται όμως αξιοσημείωτη ποικιλομορφία στις πρακτικές που ακολουθούνται σε σχέση με τον τοκετό και την μαιευτική υστερεκτομή και από τους εξειδικευμένους εμβρυομητρικούς, αλλά και από τους μαιευτήρες (Esakoff et al., 2012, Wright et al., 2013). Υπάρχει επίσης μεγάλη διαφοροποίηση, μεταξύ χωρών υψηλών εισοδημάτων και χαμηλών και μέσων εισοδημάτων, απότοκος της περιορισμένης ή καθόλου πρόσβασης σε εξειδικευμένη φροντίδα και απαραίτητες επιπλέον θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως για παράδειγμα τα παράγωγα αίματος για μετάγγιση. Η υστερεκτομή παραμένει η σίγουρη χειρουργική αντιμετώπιση για τις διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, ειδικά για τις διεισδυτικές μορφές και μία πρωτογενής εκλεκτική μαιευτική υστερεκτομή μετά από καισαρική τομή, είναι η ασφαλέστερη και πιο πρακτική επιλογή για τις περισσότερες χαμηλού και μέτριου εισοδήματος χώρες, όπου προγεννητική διάγνωση, follow-up παρακολούθηση και πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές δεν είναι διαθέσιμες.

Προετοιμασία για τη χειρουργική αντιμετώπιση της διεισδυτικής πλακουντοποίησης

Η μαιευτική υστερεκτομή στο έδαφος των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, μπορεί να είναι ιδιαίτερα απαιτητικό χειρουργείο, εξαιτίας των πολλαπλών προηγηθέντων καισαρικών τομών που συνήθως παρουσιάζονται και των πυελικών συμφύσεων, του λεπτού και αγγειοβριθούς κατώτερου τμήματος της μήτρας, ενός ογκώδους in-situ πλακούντα, της εν τω βάθει πυελικής νεοαγγείωσης, καθώς επίσης και της πιθανής διείσδυσης στην κύστη, στο έντερο, στον τράχηλο και στα παραμήτρια στις περιπτώσεις του διεισδυτικού πλακούντα.

Ο κύριος κίνδυνος που συνδέεται με όλες τις μορφές του φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, είναι η μαζική μαιευτική αιμορραγία, που οδηγεί σε επιπλοκές όπως διαταραχές πήκτικότητας, η πολυοργανική ανεπάρκεια και ο θάνατος. Ο χειρουργικός κίνδυνος αυξάνεται με το βάθος της πλακουντιακής διείσδυσης, με τις γυναίκες που παρουσιάζονται με διεισδυτικό πλακούντα να είναι πιο πιθανό να χρειαστούν πρόσθετα παράγωγα αίματος, να έχουν ουρολογικές κακώσεις και να χρειαστούν μεταφορά σε μονάδα εντατικής θεραπείας σε σχέση με τις γυναίκες που παρουσιάζονται με συμφυτικό πλακούντα (Tan et al., 2013b, Brookfield et al., 2014, Woldu et al., 2014).

Η ακριβής προγεννητική διάγνωση, ο προσεκτικός σχεδιασμός και η στενή επικοινωνία είναι απαραίτητα μαζί με τη δημιουργία εξειδικευμένης χειρουργικής ομάδας, για να εκτελεστεί ένα ασφαλές πλάνο φροντίδας για τις ασθενείς με διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα.

Αντιμετώπιση από ομάδα πολλαπλών εξειδικεύσεων

Πολλαπλές αναδρομικές μελέτες κοόρτης των διαταραχών του διεισδυτικού πλακούντα, αναφέρουν βελτιωμένα αποτελέσματα όταν η αντιμετώπιση γίνεται σε κέντρα αναφοράς (Shamshirsaz et al., 2015a, Al-Khan et al., 2014b, Eller et al., 2011a, Smulian et al., 2017). Τα χαρακτηριστικά που πρέπει να έχουν αυτά τα κέντρα, αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (Silver et al., 2015a). Τα στοιχεία μπορεί να διαφέρουν από κέντρο σε κέντρο, όμως οι βασικές αρχές παραμένουν ένα απαρτιωμένο σχέδιο φροντίδας και μια ομάδα ιατρών πολλαπλών εξειδικεύσεων, με χειρουργική ικανότητα αντιμετώπισης ολόκληρης της πολυπλοκότητας των επιπλοκών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Πρόσφατες μελέτες κοόρτης έδειξαν ότι οι γυναίκες που αντιμετωπίζονται από τέτοιες ομάδες, ήταν λιγότερο πιθανό να χρειασθούν πολλαπλές μονάδες αίματος για μετάγγιση, μεταφορά σε μονάδα εντατικής θεραπείας και επανεγχείριση εντός της εβδομάδας για αντιμετώπιση επιπλοκών, σε σχέση με γυναίκες που αντιμετωπίζονται σε τυπικά τριτοβάθμια κέντρα, χωρίς εξειδικευμένο πρωτόκολλο (Shamshirsaz et al., 2015a, Al-Khan et al., 2014b, Eller et al., 2011a, Smulian et al., 2017). Κάθε συστατικό του σχεδίου φροντίδας είναι σημαντικό. Σε καναδική μελέτη 33 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν σε κέντρο αναφοράς, η αύξηση των συστατικών του σχεδίου που χρησιμοποιούνταν σχετίστηκε αντίστοιχη μείωση στη νοσηρότητα (Walker et al., 2013b), που υποδεικνύει την πρόσθετη αξία που αποδίδει κάθε συστατικό του σχεδίου ξεχωριστά. Ένας επαρκής αριθμός περιστατικών για τη διατήρηση της εμπειρίας της ομάδας είναι απαραίτητος.

Εξειδίκευση στη χειρουργική πυέλου είναι ο απαραίτητος πυλώνας για την αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Μία μονοκεντρική μελέτη κοόρτης 98 περιστατικών, ιστολογικά επιβεβαιωμένων διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, έδειξε ότι η απώλεια αίματος και οι απαιτούμενες μονάδες για μετάγγιση αίματος ήταν περισσότερες, όταν εξειδικευμένος γυναικολόγος ογκολόγος ήταν σε ετοιμότητα, από τις περιπτώσεις που ο γυναικολόγος ογκολόγος ήταν εξαρχής στο χειρουργικό τραπέζι (Brennan et al., 2015). Αυτό το γεγονός υποστηρίζει την παρουσία από την αρχή του χειρουργείου, ενός εξειδικευμένου στην μαιευτική υστερεκτομή, για διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα. Συνήθως αυτός είναι ένας γυναικολόγος ογκολόγος, ανάλογα βέβαια και με τη σύσταση της ομάδας των διαθέσιμων ιατρών του κέντρου. Επομένως η διαθεσιμότητα ενός εξειδικευμένου, στο χειρουργικό τραπέζι είναι απαραίτητη, ειδικά στις περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα με προσβολή των γύρω οργάνων, όπως η ουροδόχος κύστη. Μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι σχεδόν οι μισές (49%) από τις γυναίκες που χρειάστηκαν μαζική μετάγγιση, είχαν διαταραχή

φάσματος διεισδυτικού πλακούντα και το 34% από αυτές αντιμετωπίστηκαν εκτός του τυπικού πρωϊνού ωραρίου λειτουργίας των νοσοκομείων (Green et al., 2016).

Η αντιμετώπιση σε κέντρο αναφοράς, υποδεικνύει βελτίωση στην ασφάλεια των ασθενών, με την αυξανόμενη εμπειρία και τις αλλαγές στα σχέδια φροντίδας. Μελέτη που περιλαμβάνει 118 διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε δύο διαδοχικές χρονικές περιόδους, ανέδειξε μείωση στις απώλειες αίματος, στο ποσοστό των γυναικών που δέχονται μεταγγίσεις πολλαπλών μονάδων, στην πορεία του χρόνου, σε ένα άρτια σχεδιασμένο κέντρο αντιμετώπισης (Shamshirsaz et al., 2017). Η βελτίωση αφορούσε τα περιστατικά του στιφρού και διεισδυτικού πλακούντα αναδεικνύοντας τη σημασία της εμπειρίας στην αντιμετώπιση, σε εξειδικευμένα κέντρα των διαταραχών αυτών.

Παρά την ξεκάθαρη βελτίωση στην μητρική νοσηρότητα, δεν υπήρξε αντίστοιχη επίδραση στην νεογνική, στην αντιμετώπιση σε κέντρα αναφοράς των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Shamshirsaz et al., 2015a, Al-Khan et al., 2014b). Ο χρόνος χειρουργείου σε τέτοια κέντρα μπορεί να είναι σημαντικά διαφορετικός. Σε ένα κέντρο ο χρόνος αντιστοιχούσε σε 260 ± 68 λεπτά με ομάδα εξειδικευμένης αντιμετώπισης, ενώ χωρίς την ομάδα αυτή 181 ± 57 λεπτά, πιθανότατα λόγω περισσότερων σημείων προσοχής από την εξειδικευμένη ομάδα (Smulian et al., 2017). Είναι επίσης πιθανόν, η εξειδικευμένη ομάδα να αναλαμβάνει τα πιο επιπλεγμένα περιστατικά, που απλά χρειάζονται περισσότερο χειρουργικό χρόνο για να αντιμετωπισθούν. Αυτοί οι μεγαλύτεροι χειρουργικοί χρόνοι, μπορεί να επηρεάσουν τη διαθεσιμότητα των πηγών και να μην είναι δυνατοί σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος.

Στοιχεία ομάδας πολλαπλών εξειδικεύσεων για την αντιμετώπιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε κέντρα αναφοράς (Allen et al., 2018a)	
Καθολική πρόσβαση σε αντιμετώπιση από ομάδα πολλαπλών εξειδικεύσεων	24/7 πρόσβαση στην ομάδα για αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών
Καθορισμένο πρωτόκολλο αντιμετώπισης	Απαρτιωμένο και τυποποιημένο σχέδιο αντιμετώπισης πρέπει να είναι καθορισμένο, με τη βοήθεια προγεννητικών, κατά και μετά τον τοκετό λιστών ελέγχου ενεργειών
Ακτινολογική διαγνωστική εξειδίκευση	Υπερηχογραφική και MRI
Έμπειρος μαιευτήρας/ εξειδικευμένος εμβρυομητρικός	Προγεννητική διάγνωση, αντιμετώπιση προ, κατά και μετά τον τοκετό
Χειρουργική εξειδίκευση για επιπλεγμένα χειρουργεία (γυναικολόγος ογκολόγος, χειρουργός πυέλου, ουρογυναικολόγος)	Δεξιότητες οπισθοπεριτοναϊκής προσπέλασης, ουρητηρόλυσης, απολίνωσης έσω λαγονίου, τοποθέτησης ουρητηρικού stent
Αναισθησιολογική υποστήριξη (εξειδίκευση στη μαιευτική ή στο τραύμα)	Έμπειρος αναισθησιολόγος στη διαχείριση μαζικής αιμορραγίας και περιεγχειρητικής διαχείρισης εγκύων
Μονάδα εντατικής νεογνών και νεογνολόγοι	Δυνατότητα αντιμετώπισης προγραμματισμένων νεογνών όψιμης προωρότητας αλλά και έκτακτων περιστατικών προωρότητας
ΜΕΘ ενηλίκων και εντατικολόγοι	Χειρουργική και ιατρική εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση όπως απαιτείται
Δυνατότητα μαζικής μετάγγισης	Πρόσβαση σε παράγωγα τράπεζας αίματος, πρωτόκολλο μαζικής μετάγγισης, εξειδικευμένοι αιματολόγοι
Πρόσθετη χειρουργική κάλυψη όταν απαιτείται: ουρολόγοι,αγγειοχειρουργοί, γενικοί χειρουργοί, χειρουργοί τραύματος	Αντιμετώπιση των επιπλοκών: επανεμφύτευση ουρητήρων, εντερεκτομή, αντιμετώπιση τρώσεων αγγείων
Επεμβατική ακτινολογία	Πιθανή τοποθέτηση ενδαγγειακών καθετήρων απόφραξης με μπαλόνι ή μετεγχειρητικός εκλεκτικός αρτηριακός εμβολισμός
Αυτόλογη μετάγγιση αίματος	Σε περίπτωση διαθεσιμότητας, μπορεί να είναι αποδοτικό ανάλογα με τη συχνότητα μετάγγισης αλλογενούς αίματος

Σκέψεις σε σχέση με την αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Η προγεννητική διάγνωση μας προσφέρει πολλαπλά πλεονεκτήματα, για την αντιμετώπιση μίας εγκυμοσύνης επιπλεγμένης με διεισδυτικό πλακούντα. Αρχικά μπορεί να γίνει υστεροτομή μακριά από το σημείο πρόσφυσης του πλακούντα, να επέλθει ο τοκετός, χωρίς να ακολουθήσει η έξοδος του πλακούντα, να πραγματοποιηθεί συρραφή της μήτρας και ακολούθως μαιευτική υστερεκτομή (Eller et al., 2009a, Warshak et al., 2010a). Η μαιευτική υστερεκτομή γίνεται προσπάθεια να

αποσοβηθεί, για λόγους διατήρησης της γονιμότητας. Επίσης η προγεννητική αναγνώριση του διεισδυτικού πλακούντα μας δίνει την ευκαιρία αντιμετώπισης αυτών των περιστατικών σε κέντρα αναφοράς. Αρκετές μελέτες κοόρτης, έχουν αναδείξει καλύτερα αποτελέσματα και μικρότερη απώλεια αίματος σε διεισδυτικούς πλακούντες που αντιμετωπίζονται από ομάδες με εμπειρία και εξειδικευμένες στην αντιμετώπιση τους (Eller et al., 2011a, Wright et al., 2010). Ένας υψηλός δείκτης υποψίας, με γνώση των παραγόντων κινδύνου, επίσης είναι απαραίτητος για την έγκαιρη προγεννητική διάγνωση.

Η ιδανική αντιμετώπιση του διεισδυτικού πλακούντα δεν είναι ακόμα προκαθορισμένη. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν ότι η μία στρατηγική υπερτερεί έναντι της άλλης. Έτσι η αντιμετώπιση αυτή τη στιγμή βασίζεται σε αναδρομικές μελέτες συχνά μικρού όγκου περιστατικών, την επίκληση στην αυθεντία και αρκετές προκαταλήψεις. Γίνονται όμως σημαντικές προσπάθειες για να οργανωθούν πολυκεντρικές μελέτες και υψηλότερης ποιότητας δεδομένα να είναι σύντομα διαθέσιμα σε εμάς.

Υπάρχει επίσης παγκοσμίως μεγάλη διαφοροποίηση στην αντιμετώπιση του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, σε κάποια κέντρα να προτιμούν μία πιο ριζική προσέγγιση, ενώ άλλα σε πιο συντηρητικές προσεγγίσεις (Allen et al., 2018b, Sentilhes et al., 2018b). Κατά την τελευταία δεκαετία, έχει υπάρξει ένας αυξανόμενος αριθμός από case reports, μελέτες κοόρτης, συστηματικές ανασκοπήσεις, στη διάγνωση και αντιμετώπιση του φάσματος. Το αμερικανικό και το βασιλικό κολλέγιο μαιευτήρων γυναικολόγων (ACOG, RCOG) (Practice, 2012, Jauniaux et al.), έχουν δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες για την καλύτερη κλινική αντιμετώπιση της νοσολογικής αυτής οντότητας. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες όμως, είναι σχεδιασμένες να εξυπηρετούν τις συγκεκριμένες ανάγκες των αντιστοίχων συστημάτων υγείας. Το αποτέλεσμα και ο βαθμός επιτυχίας κάθε τεχνικής αντιμετώπισης εξαρτάται από το βαθμό πλακουντιακής διήθησης σε βάθος και έκταση. Έτσι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας κάθε μεθόδου εξαρτάται από την ακρίβεια της κλινικής διάγνωσης και την επιβεβαίωση του βάθους πλακουντιακής διήθησης ύστερα από ενδελεχή ιστολογική εξέταση. Περιορισμένα στοιχεία υπάρχουν από χώρες χαμηλού εισοδήματος, αλλά καθώς ο αριθμός των καισαρικών ολοένα και αυξάνεται παγκοσμίως, η συχνότητα του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα γίνεται ένα ταχέως εξελισσόμενο παγκόσμιο πρόβλημα και μία συντονισμένη διεθνής αντιμετώπιση απαιτείται σε αυτό το περίπλοκο μαιευτικό θέμα.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιλαμβάνουν, αντιμετώπιση σε νοσοκομείο με τις αναγκαίες πηγές και την επάρκεια εξειδίκευσης που απαιτείται για να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα. Είναι απαραίτητη τράπεζα αίματος πλήρης σε αποθέματα αίματος και παραγώγων, αναισθησιολογική υποστήριξη από πεπειραμένους αναισθησιολόγους σε αντιμετώπιση μαιευτικών περιστατικών σε κρίσιμη κατάσταση και χειρουργών εκπαιδευμένων στην αντιμετώπιση διεισδυτικού πλακούντα, αλλά και με ικανότητες για χειρουργική προσέγγιση του

οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, της ουροδόχου κύστης, των ουρητήρων και του εντέρου. Πολλαπλές μελέτες υποδεικνύουν ότι η αντιμετώπιση σε ένα κέντρο αναφοράς έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας, μικρότερη απώλεια αίματος, λιγότερες μεταγγίσεις λιγότερες εισαγωγές σε μονάδες εντατικής θεραπείας (Al-Khan et al., 2014b). Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και με προσεκτική σχεδίαση, αλλά και την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση, μπορεί να υπάρξει σημαντική νοσηρότητα, αλλά και θνητότητα.

Επιλογή χρόνου τοκετού

Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες, που να υποδεικνύουν το καλύτερο χρονικό σημείο τοκετού. Όπως προαναφέρθηκε τα καλύτερα αποτελέσματα υπάρχουν, όταν ο τοκετός συντελείται σε ιδανικές συνθήκες, συνήθως προγραμματισμένα χρονικά. Παράταση της επιπλεγμένης με διεισδυτικό πλακούντα κύησης, προς το τέλος του τρίτου τριμήνου, αυξάνει την πιθανότητα για κολπική αιμόρροια, τοκετό ή και τα δύο. Τοκετός νωρίτερα στην κύηση, αυξάνει την νεογνική θνητότητα και νοσηρότητα, λόγω της προωρότητας. Ο ιδανικός χρόνος του τοκετού ισορροπεί μεταξύ νεογνικών και μητρικών προτερημάτων και κινδύνων, περιλαμβάνοντας και τον κίνδυνο τοκετού σε ένα μη σχεδιασμένο και ιδεατό περιβάλλον. Σε γενικές γραμμές προτιμάται ένας τοκετός, όσο το δυνατόν αργότερα, πριν την αυτόματη έναρξη του ή την εμφάνιση κολπικής αιμόρροιας. Διαφορετικά κέντρα έχουν δημοσιεύσει ποικίλα πρωτόκολλα, με συστάσεις που ποικίλουν από 34 με 36 εβδομάδες, σε 36 με 38 για την ηλικία κύησης που επιλέγεται ο τοκετός (Walker et al., 2013a, Grace Tan et al., 2013, Shamshirsaz et al., 2015b, Al-Khan et al., 2014b, Eller et al., 2011b, Bowman et al., 2014d, Rac et al., 2015c). Η πλειοψηφία των περιστατικών συνδέεται με προδρομικό πλακούντα (Wright et al., 2011b, Warshak et al., 2010b) και επομένως καθώς μεγαλώνει η ηλικία κύησης, αυξάνεται και η πιθανότητα αιμορραγίας. Μία ανάλυση αποφάσεων, για γυναίκες με προδρομικό ή διεισδυτικό πλακούντα, εκτίμησε ότι το ιδανικό χρονικό σημείο τοκετού βρίσκεται στις 34 εβδομάδες, όταν η νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα μειώνονται, αλλά πριν την αύξηση του αυτόματου τοκετού ή κολπικής αιμόρροιας (Robinson and Grobman, 2010). Ο τοκετός επιτελείται μετά την χορήγηση των κορτικοειδών για την επίτευξη πνευμονικής ωριμότητας, ενώ δεν υπάρχει λόγος για την επιβεβαίωση αυτής με αμνιοπαρακέντηση, ενώ μικρό όφελος επέρχεται με την αναμονή πέρα από τις 37 εβδομάδες. Λόγω του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, ιδιαίτερα μετά τις 36 εβδομάδες κύησης, ο προτεινόμενος χρόνος τοκετού είναι συνήθως πριν τη συμπλήρωση των 36 εβδομάδων, ενώ πρέπει να ληφθούν υπόψιν και εξατομικευμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως η αιμορραγία (Belfort, 2011). Ενώ όταν ο κίνδυνος για αιμορραγία είναι μικρός ο τοκετός στις 37 εβδομάδες είναι ιδεατός.

Οι προγραμματισμένες μη επείγουσες καισαρικές τομές έχουν αποτέλεσμα σημαντική μείωση στην μητρική νοσηρότητα εξαιτίας των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα. Επιπλοκές συνδεόμενες με απώλεια αίματος είναι λιγότερες στις προγραμματισμένες από τις επείγουσες καισαρικές τομές (Eller et al., 2009b, Warshak et al., 2010b, Seoud et al., 2017b). Αυτή η γνώση έχει οδηγήσει στο σχεδιασμό των

καισαρικών σε όψιμα πρόωρα (35-36 εβδομάδες), ή σε τελειόμηνα (37 εβδομάδων), σαν μηχανισμό για την αποφυγή επείγοντος χειρουργείου. Αντιμετώπιση σε κέντρο αναφοράς από εξειδικευμένη ομάδα στις 34-35 εβδομάδες έδειξε μείωση σε επείγουσες καισαρικές από 23% με 64% χωρίς ουσιαστική επίδραση στα νεογνικά αποτελέσματα (Shamshirsaz et al., 2015b).

Αναδρομική μελέτη κοόρτης 77 γυναικών, με υποψία διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, έδειξε ότι γυναίκες που γέννησαν πριν από την προγραμματισμένη καισαρική τους, είχαν σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να έχουν προηγούμενη αιμορραγία και μυομητρική δραστηριότητα σε σχέση με γυναίκες που γέννησαν στην προγραμματισμένη καισαρική τους. Κάθε επεισόδιο πρόωρης αιμορραγίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μη προγραμματισμένου τοκετού. Το διάστημα μέχρι τον τοκετό μειώνεται περαιτέρω, όταν η αιμορραγία συνδυάζεται με πρόωμη πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών μεμβρανών. Έτσι οι γυναίκες που οφελούνται περισσότερο από μία στρατηγική όψιμου πρόωρου τοκετού είναι αυτές με ιστορικό αιμορραγιών, μυομητρικής δραστηριότητας και πρόωμης πρόωρης ρήξης εμβρυϊκών μεμβρανών (Bowman et al., 2014d, Rac et al., 2015b). Πολλές γυναίκες που δεν είχαν προβλήματα κολπικής αιμόρροιας ή συστολών μήτρας, είχαν ανεπίπλεκτους σχεδιασμένους τοκετούς στις 36 εβδομάδες κύησης (Bowman et al., 2014e). Έτσι αποτελεί πρακτική, η εξατομίκευση του χρόνου τοκετού, με βάση πολλαπλούς παράγοντες, όπως η πρόωρη ρήξη μεμβρανών, η έναρξη τοκετού, η αιμορραγία και η υποψία διεισδυτικού πλακούντα. Σχεδιάζεται ο τοκετός μεταξύ 34 και 36 εβδομάδων σε συνάρτηση με τη σταθερή κλινική πορεία. Σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων επεισοδίων κολπικής αιμόρροιας και μυομητρικής δραστηριότητας ο χρόνος τοκετού μπορεί να επιλεχθεί στις 32 με 34 εβδομάδες, ενώ ο τοκετός πριν τις 32 εβδομάδες αποτελεί επιλογή για επείγουσες περιπτώσεις. Οι κίνδυνοι του επείγοντος χειρουργείου στη μητρική υγεία θα πρέπει να σταθμίζονται με τους κινδύνους της νεογνικής προωρότητας. Κορτικοειδή θα πρέπει να χορηγούνται πάντα σε περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα.

Περιεγχειρητική διάγνωση

Η προγεννητική διάγνωση του πλακούντα, δυστυχώς δεν επιτυγχάνεται σε όλες τις περιπτώσεις. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε λιγότερο επιπλεγμένες μορφές διεισδυτικού πλακούντα, σε περιπτώσεις χωρίς τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, ή σε επιπλεγμένες κύσεις με περιορισμένη πρόσβαση σε προγεννητική μαιευτική παρακολούθηση (Hall et al., 2014). Ο διεισδυτικός πλακούντας μπορεί να διαγνωσθεί κατά τη στιγμή του κολπικού τοκετού ή της καισαρικής τομής. Ευρήματα κατά το στάδιο της υστεροτοκίας που θα πρέπει να μας προβληματίσουν και να μας κατευθύνουν στην υποψία για έναν αδιάγνωστο διεισδυτικό πλακούντα περιλαμβάνουν τη συνεχιζόμενη κολπική αιμορραγία, τη μη δυνατή αφαίρεση του πλακούντα και την ενδομητρίτιδα (Ryan et al., 2002). Η διάγνωση κατά τη στιγμή της καισαρικής τομής, μπορεί να είναι πιο εύκολη, καθώς η διείσδυση του πλακούντα είναι πιο εύκολα ορατή. Όπως είναι αντιληπτό, η απώλεια αίματος είναι κατά πολύ

μεγαλύτερη, όταν η διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα δεν έχει προηγηθεί του τοκετού (Asicioglu et al., 2014, Warshak et al., 2010a, Fitzpatrick et al., 2014b).

Από τη στιγμή που διαγνωσθεί ο διεισδυτικός πλακούντας είναι απαραίτητες γρήγορες ενέργειες. Πρέπει να γίνει προσπάθεια για πολυπαραγοντική προσέγγιση του περιστατικού με ενεργοποίηση της τράπεζας αίματος, επιπλέον αναισθησιολογική υποστήριξη, μονάδα εντατικής θεραπείας εφόσον χρειασθεί και χειρουργική υποστήριξη, εφόσον απαιτείται, από την προϋπάρχουσα χειρουργική εμπειρία.

Προεγχειρητική αύξηση της αιμοσφαιρίνης

Εξαιτίας του αναμενόμενου κινδύνου για αιμορραγία κατά τον τοκετό, προεγχειρητική βελτιστοποίηση της αιμοσφαιρίνης είναι αναγκαία. Η συχνότητα της αναιμίας στην κύηση μπορεί να ανέρχεται στο 38%, με την πλειοψηφία να οφείλεται σε σιδηροπενία. Γυναίκες σε χώρες χαμηλών εισοδημάτων είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο εξαιτίας της κακής διατροφής ή προϋπαρχουσών ασθενειών όπως η μαλάρια και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η προγεννητική διόρθωση της σιδηροπενικής αναιμίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας δράσης στις διαταραχές φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης σιδηροπενίας θα πρέπει να χορηγείται σίδηρος είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως. Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου είναι ασφαλής επιλογή στην κύηση και πιο αποτελεσματική σε σχέση με την από το στόμα χορήγηση (Breyman et al., 2017). Επιπλέον αποτελεσματικότητα μπορεί να υπάρξει με μία και μόνο δόση ενδοφλέβιου σιδήρου (Wong et al., 2016). Σε κάποια κεντρα χρησιμοποιείται και η ερυθροποιητίνη σε συνδυασμό με την σιδηροθεραπεία.

Ελαχιστοποίηση ουρολογικών κακώσεων

Σε μία συστηματική ανασκόπηση των χειρουργικών τεχνικών που χρησιμοποιήθηκαν, για διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα, το ποσοστό των ατυχηματικών ουρολογικών κακώσεων κατά τη μαιευτική υστερεκτομή ήταν 29%, υψηλότερο από το ποσοστό των κακώσεων σε υστερεκτομές που εκτελούνται για γυναικολογικές ενδείξεις (Tam Tam et al., 2012b). Το 78% των κακώσεων αφορούν την ουροδόχο κύστη, ενώ το 17% εμπλέκουν τον ουρητήρα (Tam Tam et al., 2012c). Τροποποίηση της χειρουργικής τεχνικής παρέχει τη δυνατότητα μείωσης των κακώσεων του ουροποιητικού σε σχέση με την τυπική υστερεκτομή (Tam Tam et al., 2012c). Συγκεκριμένα η τοποθέτηση ουρητηρικών stents προεγχειρητικά έχει βρεθεί ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο κακώσεων από 33% σε 6% (Tam Tam et al., 2012c). Κατά την τοποθέτηση των ουρητηρικών stents η κυστεοσκοπική εκτίμηση της ουροδόχου κύστης μπορεί να μας προσφέρει πληροφορίες σχετικά με την διείσδυση της ουροδόχου από τον πλακούντα. Προς το παρόν η χρήση των stents επαφίεται στην εξοικείωση των χειρουργών. Αυτή τη στιγμή στις ΗΠΑ χρησιμοποιούνται από ένα 26.2%-35% των εμβρυομητρικών και του 26.3% του αμερικανικού κολλεγίου μαιευτήρων και γυναικολόγων για την αντιμετώπιση των περιστατικών διεισδυτικού

πλακούνται (Esakoff et al., 2012, Jolley et al., 2012, Wright et al., 2013). Η παρασκευή των ουρητήρων μπορεί να είναι επιβοηθητική και να προστατέψει από ακούσια κάκωση των ουρητήρων (Seoud et al., 2017a).

Τα κλινικά συμπτώματα της διείσδυσης στην ουροδόχο κύστη είναι σπάνια. Σε μία ανασκόπηση που συμπεριλαμβάνονταν 20 περιστατικά με διείσδυση στην ουροδόχο κύστη, μόνο το 1/4 είχε μακροσκοπική αιματοουρία (Abbas et al., 2000). Έτσι περιεγχειρητική κυστεοσκόπηση και τοποθέτηση ουρητηρικών stents, συνιστάται όταν υποπτευόμαστε διείσδυση της ουροδόχου κύστης από την προγεννητική απεικόνιση (Shamshirsaz et al., 2015a, Al-Khan et al., 2014b, Norris et al., 2016). Το μεγαλύτερο βάθος πλακουντιακής διείσδυσης συνδέεται με κακώσεις ουροποιητικού (Woldu et al., 2014). Για τον διεισδυτικό πλακούντα με επέκταση στην ουροδόχο κύστη, κάποιιοι συγγραφείς συνιστούν σκόπιμη κυστοτομή, αναγνώριση του λαχνωτού διεισδυτικού ιστού και εκτομή της εμπλεκόμενης επιφάνειας της κύστης παρά προσπάθεια για εργώδη παρασκευή (Shamshirsaz et al., 2015a, Matsubara et al., 2013).

Ένας άλλος βασικός παράγοντας για αποφυγή κάκωσης του ουροποιητικού, είναι η αποφυγή μείζονος διεγχειρητικής αιμορραγίας, η οποία θα περιορίσει αφενός την ορατότητα στο χειρουργικό πεδίο και αφετέρου θα δημιουργήσει την ανάγκη για επείγουσα παρασκευή της κύστης. Ουρολογικές κακώσεις έχουν φανεί να είναι πιο συχνές, όταν η περιεγχειρητική απώλεια αίματος είναι μεγαλύτερη (Woldu et al., 2014). Παρασκευή της ουροδόχου προ της καισαρικής, έχει δείξει ότι επιτρέπει αρκετό χρόνο για την αναγνώριση και δημιουργία του πεδίου της κυστεομητρικής, πριν από την έναρξη της αιμορραγίας κατά το χειρουργείο που μπορεί να κάνει δυσχερή την αναγνώριση των διαφόρων ιστών (Tam Tam et al., 2012c). Σε κάποιες συγκεκριμένες περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα, η αφθονία των νεοσχηματισθέντων αγγείων, μπορεί να κάνει εξαιρετικά δύσκολη την παρασκευή της κύστης και να προκαλέσει σημαντική αιμορραγία.

Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει εκτεταμένη πρόσθια και πλευρική εισβολή ή διόγκωση της λεπτυσμένης μήτρας προς τα πλάγια πυελικά τοιχώματα, η υϊοθέτηση μίας οπίσθιας προσπέλασης μπορεί να επιτρέψει ανάστροφη απολίνωση των τροφοφόρων κλάδων της μήτρας και να βοηθήσει τεχνικά στην υστερεκτομή (Belfort et al., 2017b).

Η τοποθέτηση της ασθενούς σε θέση λιθοτομής, βελτιώνει την εκτίμηση της διεγχειρητικής αιμορραγίας. Το γέμισμα της ουροδόχου κύστης πριν τη χειρουργική επέμβαση μπορεί να βοηθήσει στην παρασκευή του κατώτερου τοιχώματος και να επιτρέψει ευκολότερη κυστοτομή, όταν αυτή χρειάζεται και καλύτερη αναγνώριση του τραχήλου κατά την υστερεκτομή (Seoud et al., 2017a).

Σκέψεις σχετικά με το χειρουργείο

Αναισθησία

Η επιλογή της τεχνικής της αναισθησίας για την καισαρική τομή, όταν υπάρχει υπόνοια διαταραχής του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, με υψηλό κίνδυνο σημαντικής αιμορραγίας, πρέπει να γίνεται από την αναισθησιολογική ομάδα. Η απόφαση για την επιλογή μεταξύ γενικής και περιοχικής αναισθησίας, μπορεί να βοηθηθεί μέσω συζήτησης με την ευρύτερη εξειδικευμένη ομάδα αντιμετώπισης τέτοιων περιστατικών.

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που πρέπει να λάβουμε υπόψιν στην επιλογή της απόφασης. Ιστορικά οι περισσότερες ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με γενική αναισθησία, όπως έχει περιγραφεί σε μία αναδρομική μελέτη από το Ισραήλ (Ioscovich et al., 2016). Πρόσφατα μεγαλύτερη εμπειρία έχει επιτρέψει πιο συχνή χρήση περιοχικής. Όταν αντιμετωπίζονται κατάλληλα και σε μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση οι περισσότερες ασθενείς μπορούν να ανεχτούν ακόμα και εκτεταμένα χειρουργεία με σημαντικές απώλειες αίματος με τη χρήση αυτών των τεχνικών (Lilker et al., 2011, Taylor and Russell, 2017, Iwata et al., 2010).

Η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει κίνδυνο 8% με 45% για την ανάγκη μετατροπής περιοχικής σε γενική αναισθησία σε περιστατικά διεισδυτικού πλακούντα (Taylor and Russell, 2017, Muñoz et al., 2015, Kocaoglu et al., 2012). Οι περισσότερες μετατροπές συμβαίνουν σε περιστατικά, που δεν υπάρχει προεγχειρητικά υποψία και η διάγνωση γίνεται διεγχειρητικά. Οι περισσότερες μετατροπές συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, όπου και αναφέρονται υψηλότερα επίπεδα απωλειών αίματος, για αυτό το λόγο ίσως η γενική αναισθησία να είναι η ιδανική επιλογή σε αυτό το πλαίσιο (Muñoz et al., 2015).

Αρκετές μελέτες ανέφεραν μειωμένη νοσηρότητα, σχετιζόμενη με αιμορραγία και ανάγκες για μετάγγιση, στην καισαρική με περιοχική, σε σχέση με γενική αναισθησία (Hong et al., 2003, Butwick et al., 2014). Μία από αυτές τις μελέτες ήταν τυχαιοποιημένη και σχεδιασμένη ειδικά, για μελέτη γυναικών με προδρομικό, διεισδυτικό πλακούντα και ενώ ανέφερε ότι οι ανάγκες για μετάγγιση αίματος ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα γενικής αναισθησίας, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην αναφερόμενη απώλεια αίματος (Hong et al., 2003). Σε πρόσφατη μελέτη στον Καναδά δεν αναφέρθηκε διαφορά στην ποσότητα αίματος που χρειάστηκε να μεταγγισθεί, ή στην αναφερόμενη απώλεια αίματος μετξύ των δύο τεχνικών (Nguyen-Lu et al., 2016).

Τα νεογενικά αποτελέσματα σε αναπνευστικές επιπλοκές, φαίνεται να είναι βελτιωμένα με τη χρήση περιοχικής σε σχέση με την γενική αναισθησία, κυρίως λόγω της αποφυγής των πτητικών παραγόντων που διασχίζουν τον πλακούντα (Nguyen-Lu et al., 2016).

**Παράγοντες για την επιλογή μεθόδου
αναισθησίας για τις διαταραχές φάσματος
διδυμικού πλακούντα**

(Allen et al., 2018a)

1. Προτίμηση της ασθενούς
2. Σωματοδομή (BMI, πιθανώς δύσκολος αεραγωγός)
3. American Society of Anesthesiologists Score
4. Διαθέσιμα μέσα
5. Αναισθησιολογική εμπειρία
6. Αποτελεσματικότητα της περιοχικής αναισθησίας
7. Εκτίμηση επείγουσας κατάστασης
8. Αιμοδυναμική αστάθεια
9. Δυνατότητα διαχείρισης υπογκαιμικού shock
10. Δυνατότητα εκτέλεσης μιας ταχείας επείγουσας τραχειακής διασωλήνωσης
11. Συννοσηρότητα ασθενούς
12. Πιθανές επιπλοκές
13. Δευτερογενή οφέλη π.χ. ελεγχόμενη από την ασθενή επισκληρίδιος αναισθησία για την ανακούφιση του μετεγχειρητικού πόνου σε μέθη κάθετη τομή

Τύποι χειρουργικών τομών

Η αποφυγή του πλακούντα σε μία προγραμματισμένη μαιευτική υστερεκτομή, μειώνει την απώλεια αίματος, έτσι η κοιλιακή τομή θα πρέπει να αφήνει αρκετό χειρουργικό πεδίο για τη μήτρα, για να επιλεχθεί το κατάλληλο σημείο υστεροτομής, πάνω από το πλακουντιακό όριο. Προεγχειρητική ή ακόμα διεγχειρητική υπερηχογραφία μπορεί να επιτρέψει στην ομάδα, να εντοπίσει το άνω πλακουντιακό όριο, ώστε να διευκολυνθεί ο σχεδιασμός τόσο της επιλογής της τομής δέρματος, αλλά και της τομής στην μήτρα (Walker et al., 2016, Al-Khan et al., 2014b).

Μία χαμηλή εγκάρσια τομή, που επιτρέπει πρόσβαση στο κατώτερο κομμάτι της μήτρας, μπορεί να είναι επαρκής, αν το ανώτερο όριο του πλακούντα δεν φθάνει στο άνω τμήμα της μήτρας και δεν σχεδιάζεται υστερεκτομή. Όμως μπορεί να μην παρέχει επαρκές χειρουργικό πεδίο, σε περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα. Στην περίπτωση του πρόσθιου πλακούντα, που επεκτείνεται προς το επίπεδο του ομφαλού και αν σχεδιάζεται υστερεκτομή, μία μέση κάθετη τομή δέρματος, αφήνει επαρκή χώρο για υψηλή εγκάρσια τομή μήτρας πάνω από το άνω όριο του πλακούντα, ή πιο συχνά μια πυθμενική εγκάρσια τομή μήτρας για τον τοκετό. Έτσι η μέση κάθετη τομή

δέρματος, προτείνεται από τους περισσότερους συγγραφείς, για την αντιμετώπιση διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα που έχουν διαγνωσθεί προεγχειρητικά (Al-Khan et al., 2014b, Shamshirsaz et al., 2015a, Camuzcuoglu et al., 2016, Matsubara et al., 2013, Walker et al., 2016).

Η τομή Joel–Cohen (4-5 cm πάνω από την ηβική σύμφυση) ή μια εκτεταμένη Churney εγκάρσια τομή με διατομή των ορθών κοιλιακών, κατά την είσοδο τους στην ηβική σύμφυση, μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά, για να αποφευχθεί η μέση κάθετη τομή και να είναι δυνατό το καλύτερο χειρουργικό πεδίο, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα, από τη χρήση αυτών των τεχνικών σε αντιμετώπιση περιστατικών διεισδυτικού πλακούντα.

Τεχνικές διατήρησης αίματος

Τρανεξαμικό οξύ

Το τρανεξαμικό οξύ είναι ένας ευρέως διαδεδομένος αιμοστατικός αντινωδολυτικός παράγοντας, που καταστέλλει την ενζυματική διάσπαση του ινωδογόνου και της ινικής από την πλασμίνη. Είναι σχετικά οικονομικός και διαθέσιμος σε δισκίο, αλλά και ενέσιμη μορφή. Σημαντικές προσπάθειες έχουν γίνει διεθνώς για την έρευνα της χρήσης του τρανεξαμικού στο μαιευτικό τραύμα και την μαιευτική αιμορραγία.

Η WOMAN μελέτη περιέλαβε 20.000 γυναίκες με αιμορραγία μετά τον τοκετό (Shakur et al., 2017). Η μελέτη έδειξε ότι σε σχέση με τη χορήγηση placebo, η χορήγηση τρανεξαμικού, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο για θάνατο λόγω μαζικής μαιευτικής αιμορραγίας, χωρίς να αυξάνει τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβανομένων των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση 2.365 ασθενών επιβεβαίωσε αυτά τα ευρήματα, δείχνοντας ότι η χορήγηση τρανεξαμικού πριν την καισαρική τομή, μειώνει σημαντικά τη διεγχειρητική και μετεγχειρητική απώλεια αίματος και τις μεταγγίσεις αίματος, χωρίς να υπάρχει αύξηση στα θρομβοεμβολικά επεισόδια (Simonazzi et al., 2016). Ενώ άλλες 3 μελέτες το επιβεβαίωσαν στη συνέχεια χωρίς να υπάρχει αύξηση στις μητρικές ή νεογνικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Lakshmi and Abraham, 2016, Ray et al., 2016, Maged et al., 2015).

Δεν υπάρχουν μελέτες στη χρήση του τρανεξαμικού οξέος στις διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, αλλά η ποιότητα των ενδείξεων στην αιμορραγία μετά τον τοκετό, αιτιολογεί τη χρήση στην αντιμετώπιση των γυναικών με προγεννητική διάγνωση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.

Καθετήρες απόφραξης με μπαλόνι

Μεγάλος αριθμός μελετών, κυρίως αναδρομικών, εκτίμησαν το ρόλο της προφυλακτικής τοποθέτησης καθετήρων απόφραξης με μπαλόνι, για να μετριαστεί η απώλεια αίματος κατά τη στιγμή της μαιευτικής υστερεκτομής, για διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα, με ποικίλα αποτελέσματα (Chou et al., 2015, Luo et al.,

2017, Takahashi et al., 2016, Vinas et al., 2014, Ballas et al., 2012, Cali et al., 2014, Carnevale et al., 2011, D'Souza et al., 2015, Duan et al., 2015, Kidney et al., 2001, Dubois et al., 1997, Minas et al., 2015, Mok et al., 2008, Panici et al., 2012b, Shih et al., 2005, Sivan et al., 2010, Tan et al., 2007, Salim et al., 2015, Bodner et al., 2006, Shrivastava et al., 2007, Levine et al., 1999b, Clausen et al., 2013). Αυτές οι συσκευές συνήθως εισέρχονται από εξειδικευμένους επεμβατικούς ακτινολόγους στην αορτή, την κοινή λαγόνιο, την έσω λαγόνιο και τις μητριάιες αρτηρίες και φουσκώνονται όταν υπάρχει αιμορραγία. Πολλοί συγγραφείς υποστηρίζουν την χρήση τους, ισχυριζόμενοι μείωση των απωλειών αίματος και αναγκών για μετάγγιση και βελτίωση της ορατότητας του χειρουργικού πεδίου (Chou et al., 2015, Luo et al., 2017, Takahashi et al., 2016, Vinas et al., 2014, Ballas et al., 2012, Cali et al., 2014, Carnevale et al., 2011, D'Souza et al., 2015, Duan et al., 2015, Kidney et al., 2001, Dubois et al., 1997, Minas et al., 2015, Mok et al., 2008, Panici et al., 2012, Shih et al., 2005, Sivan et al., 2010, Tan et al., 2007). Όμως, άλλες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν κανένα όφελος και στέκονται ενάντια στη χρήση τους. Ισχυρίζονται ότι τα μπαλόνια αυτά απόφραξης δεν μπορούν να αποτρέψουν καταστροφικές αιμορραγίες, από τη στιγμή που η παροχή αίματος στην πύελο διατηρείται από το σε ανάπτυξη παράπλευρο δίκτυο κατά την κύηση (Salim et al., 2015, Bodner et al., 2006, Shrivastava et al., 2007, Levine et al., 1999b). Μάλιστα θεωρούν ότι η εμπειρική χρήση αυτών των συσκευών σε ένα σχετικά στεγνό πεδίο μπορεί να προάγει και την αιμορραγία από το παράπλευρο δίκτυο (Levine et al., 1999b, Sentilhes et al., 2013). Επιπλέον αναφορές για ρήξη αγγείων και θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν θέσει σε ερώτημα τη σχέση κινδύνων- οφελών για αυτές τις συσκευές (Greenberg et al., 2007, Sewell et al., 2006, Teare et al., 2014, Chouliaras et al., 2009, Gagnon et al., 2013, Bishop et al., 2011, Matsueda et al., 2015).



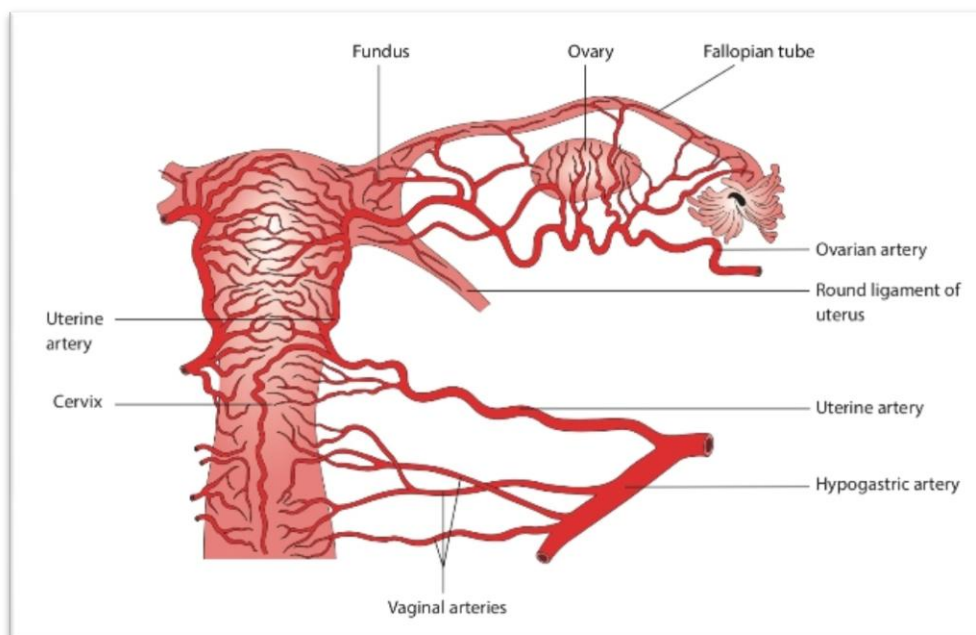
Εικόνα 32. Αμφοτερόπλευρη τοποθέτηση καθετήρων απόφραξης έσω λαγονίου με μπαλόνι. (Placenta Accreta Syndrome, Silver 2017)

Καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες χρειάζονται για να αναδείξουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης αυτών των συσκευών και για να ξεχωρίσουν ποιες ασθενείς θα είναι περισσότερο οφελημένες, από τη χρήση αυτών

των συσκευών (Dilauro et al., 2012). Προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για να εξαχθούν ισχυρές συστάσεις για τη χρήση τους.

Απολίνωση έσω λαγονίου

Τα πλεονεκτήματα της απολίνωσης των έσω λαγονίων, είναι παρόμοια με αυτά των μπαλονιών απόφραξης. Όμως με την κατάλληλη εκπαίδευση, η απολίνωση είναι διαθέσιμη και στις χώρες χαμηλών και μέσων εισοδημάτων, όπου η πρόσβαση στην επεμβατική ακτινολογία μπορεί να είναι περιορισμένη.



Εικόνα 33. Αιμάτωση της μήτρας. (Placenta Accreta Syndrome, Silver 2017)

Μελέτες που εκτιμούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της απολίνωσης έσω λαγονίου, στο πλαίσιο των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα είναι λίγες. Σε μία μελέτη το 44% των ασθενών υποβλήθηκε σε απολίνωση έσω λαγονίων, πριν από υστερεκτομή για διεισδυτικό πλακούντα, όμως οι ανάγκες για μετάγγιση παρέμειναν οι ίδιες για αυτούς που είχαν υποβληθεί σε απολίνωση και σε αυτούς που δεν είχαν (Tan et al., 2013b). Το ίδιο αναδείχθηκε και σε μικρότερη μελέτη 23 περιστατικών διεισδυτικού πλακούντα που υποβλήθηκαν οι 15 σε απολίνωση (Iwata et al., 2010).

Αυτόλογη μετάγγιση αίματος

Η αυτόλογη μετάγγιση αίματος προσφέρει έναν τρόπο να μετριασθεί η αλλογενής μετάγγιση ερυθρών σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως αυτοί με τον υψηλό κίνδυνο μαζικής μαιευτικής αιμορραγίας, χαμηλής συγκέντρωσης προεγχειρητικά αιμοσφαιρίνης, σπανίων τύπων αίματος, αλλά και αυτών που αρνούνται για θρησκευτικούς, κοινωνικούς λόγους μεταγγίσεις (Neb et al., 2017). Ενώ η αυτόλογη μετάγγιση θεωρείται σχετικά ακριβή και εργώδης μέθοδος, πολλά κέντρα όπου αντιμετωπίζονται διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα την έχουν υιοθετήσει, με

μελέτες παρατήρησης να επιδεικνύουν βελτιωμένα αποτελέσματα, αναφορικά με τις ανάγκες για μετάγγιση, χωρίς αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών (McDonnell et al., 2010, Elagamy et al., 2013, Lew and Tagore, 2015). Σε σχέση με το κόστος, πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι η αυτόλογη μετάγγιση σε περιστατικά διεισδυτικού πλακούντα δικαιολογούσε τη χρήση της, όταν η πιθανότητα για ανάγκη δύο μονάδων αίματος ήταν στο 75% (Albright et al., 2014).

Είναι σημαντικό οι αναρροφημένοι ρύποι, όπως αμνιακό υγρό, βλέννα, μικροοργανισμοί, εμβρυϊκό αίμα και εξωγενή χειρουργικά διαλύματα, όπως αιμοστατικά, να διατηρούνται στο απόλυτα ελάχιστο (Esper and Waters, 2011). Αυτά μπορεί να μην φιλτράρονται επαρκώς και να μεταφέρονται μέσω της αυτόλογης μετάγγισης στην μητρική κυκλοφορία, με θεωρητικές επιπλοκές την εμβολή, την ισοανοσοποίηση και την θρόμβωση.

Απομάκρυνση πλακούντα

Προσπάθεια για την απομάκρυνση μιας αδιάγνωστης διαταραχής του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, σε καισαρική τομή είναι γνωστό ότι οδηγεί σε μη ελεγχόμενη αιμορραγία. Οι κίνδυνοι είναι ιδιαίτερα μεγάλοι όταν ο τοκετός λαμβάνει χώρα σε περιβάλλον, χωρίς πρόσβαση σε τράπεζα αίματος και εξειδίκευση σε αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών. Μία αναδρομική μελέτη 57 περιστατικών έδειξε σημαντική μείωση την νοσηρότητας, αν αφαιρεθεί ο πλακούντας *in situ* και η υστερεκτομή εκτελεστεί εκλεκτικά σε σχέση με την προσπάθεια να αφαιρεθεί ο πλακούντας εξαρχής (Eller et al., 2009a). Δύο ακόμα αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι η αντιμετώπιση σε κέντρα αναφοράς, σχετιζόταν με στατιστικά λιγότερες προσπάθειες αφαίρεσης του πλακούντα και μείωση στην ποσότητα μετάγγισης αίματος και εκτιμώμενης απώλειας αίματος για διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα (Eller et al., 2011a, Smulian et al., 2017). Όμως σε επιλεγμένες περιπτώσεις, διεγχειρητική εκτίμηση της μήτρας στην καισαρική τομή, μπορεί να επιτρέπει δοκιμή διαχωρισμού του πλακούντα χωρίς να αυξηθεί η νοσηρότητα (Weiniger et al., 2016). Αυτή η μελέτη είχε ένα μεγάλο ποσοστό μη ιστολογικής επιβεβαίωσης για διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα (45/99) και οι συγγραφείς δεν παρείχαν λεπτομέρειες για το βάθος πλακουντιακής διείσδυσης.

Σε έρευνα στις ΗΠΑ, 60% των εμβρυομητρικών αναφέρουν προσπάθεια για αφαίρεση του πλακούντα με διαταραχές διεισδυτικού φάσματος. Όμως οι πιο έμπειροι στην αντιμετώπιση, πιο σπάνια επιχειρούσαν την αφαίρεση (Esakoff et al., 2012).

Συμπερασματικά όταν είναι σχεδιασμένη μαιευτική υστερεκτομή ακολούθως, δεν θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια να αφαιρεθεί ο πλακούντας, διότι αφήνοντας *in situ* τον πλακούντα υπάρχει μικρότερη απώλεια αίματος. Αν συμβεί αυτόματη μικρή αποκόλληση του πλακούντα, αντιμετώπιση όπως στις συντηρητικές τεχνικές μπορεί να ακολουθηθεί, αν το βάθος διείσδυσης και η έκταση είναι περιορισμένη. Έτσι μητροσυσπαστικά δεν δίνονται στην μαιευτική υστερεκτομή για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, εκτός αν είναι επικείμενη η αφαίρεση του

πλακούντα (Matsubara et al., 2013) ή συμβαίνει πλήρης αποκόλληση του, που όμως αποκλείει τη διάγνωση της διαταραχής φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.

Τεχνικές υστερεκτομής

Ολική έναντι υφολικής υστερεκτομής

Η ολική υστερεκτομή είναι η συνιστώμενη χειρουργική μέθοδος αντιμετώπισης της επείγουσας μαιευτικής υστερεκτομής, λόγω του δυνητικού κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας στον τράχηλο, την ανάγκη για τακτικό κυτταρολογικό έλεγχο και άλλα σχετικά προβλήματα όπως η αιμορραγία. Οι υποστηρικτές της υφολικής υστερεκτομής, αναφέρουν μικρότερη απώλεια αίματος, μεταγγίσεις αίματος, περιεγχειρητικές επιπλοκές και μικρότερο χειρουργικό χρόνο. Όμως η υφολική μπορεί να μην είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση στιφρού ή διεισδυτικού στην περίπτωση τραχηλικής εμπλοκής και μία ολική υστερεκτομή θα πρέπει να προτιμάται σε αυτές τις περιπτώσεις. Επίσης η υφολική υστερεκτομή δεν έχει φανεί να παρέχει προστασία έναντι της ολικής, σε ότι έχει να κάνει με τις κακώσεις ουροποιητικού σε χειρουργεία του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Tam Tam et al., 2012c).

Σε έρευνα στις ΗΠΑ στους παρόχους μαιευτικής φροντίδας οι υποστηρικτές της υφολικής ανέρχονταν στο 45%, ενώ οι αντίστοιχοι της ολικής στο 55% (Esakoff et al., 2012).

Άλλες νεότερες χειρουργικές τεχνικές

Πολλά κέντρα έχουν τροποποιήσει τις χειρουργικές τους τεχνικές, σε μία προσπάθεια να ελαχιστοποιήσουν την αιμορραγία και τις κακώσεις του ουροποιητικού (Shamshirsaz et al., 2015a, Belfort et al., 2017b, Belfort et al., 2017a, Arendas et al., 2012b). Αυτές οι τεχνικές περιλαμβάνουν πρώιμη παρασκευή και απολίνωση των τροφοφόρων αγγείων της μήτρας και τη χρήση αναλώσιμων συσκευών συρραφής ή θερμικής απολίνωσης αγγείων.

Νεότερες χειρουργικές τεχνικές αντιμετώπισης		
Συγγραφέας	Τεχνική	Περιγραφή της τροποποίησης
Selman (Selman, 2016)	Οπίσθια ανάστροφη υστερεκτομή δια του χώρου του Douglas	Μετά τη σύγκλειση της τομής της μήτρας, η μήτρα εξωτερικεύεται, απολινώνονται οι στρογγύλοι σύνδεσμοι, παρασκευάζεται ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος παρασκευάζεται παράλληλα με τους ουρητήρες και τα αγγεία στα πλάγια πυελικά τοιχώματα, οι ωοθηκικοί σύνδεσμοι απολινώνονται αφοτερόπλευρα: 1. Ο οπίσθιος κοιλιακός θόλος πιέζεται από τολύπιο που εισέρχεται στον κόλπο με θυριδωτή λαβίδα και διανοίγεται εγκαρσίως κάτω από το κολπο τραχηλικό όριο 2. Ο κόλπος συλλαμβάνεται κυκλικά με λαβίδες, διαχωρίζεται και απολινώνεται 3. Οι ουρητήρες αναγνωρίζονται, παρασκευάζονται και διατηρούνται μέσα από το πρόσθιο bladder pillar 4. Ο τράχηλος συλλαμβάνεται και έλκεται πίσω από τη μήτρα 5. Οι καρδινάλιοι σύνδεσμοι, οι ιερομητρικοί και τα bladder pillars ακολούθως διαχωρίζονται 6. Παρασκευή κυστεομητρικής μέχρι την απομάκρυνση της κύστης από το πρόσθιο τοίχωμα της μήτρας ή κυστοτομή και εκτομή του οπισθίου τοιχώματος της ουροδόχου σε περίπτωση πλακουντιακής διείσδυσης σε αυτό
Shamshirsaz (Shamshirsaz et al., 2015a)	Τροποποιημένη ριζική υστερεκτομή με χρήση διπολικού ηλεκτροκαυτηριασμού	Πλατιά όρια για αποφυγή εύθρυπτων αγγείων ή λεπτούσμενου μυομητρίου 1. Οπισθοπεριτοναϊκή πρόσβαση πλάγια από τους στρογγύλους, ουρητήρες και έσω λαγόνια αγγεία αναγνωρίζονται - Ουρητηρόλυση σε περίπτωση ανάγκης 2. Η μήτρα διαχωρίζεται από τις δομές υποστήριξης με πλατιά όρια στους πλατείς συνδέσμους 3. Ανάστροφη αποαγγείωση του κατώτερου τμήματος της μήτρας 4. Σε περίπτωση ανάγκης αναγνώριση και απολίνωση άνω κυστικών αρτηριών 5. Σκόπιμη κυστοτομή και εξαίρεση του τμήματος της κύστης σε περίπτωση διείσδυσης
Belfort (Belfort et al., 2017a)	Συσκευή γραμμικής κοπής για υστεροτομή	Μέση κοιλιακή τομή, η μήτρα εξωτερικεύεται και το σημείο τομής της μήτρας αναγνωρίζεται ψηλά στο άνω τμήμα του πυθμένα 1. Το τοίχωμα της μήτρας συλλαμβάνεται για να δημιουργήσει πτυχή της μήτρας 2. Τοποθέτηση 4 ραμμάτων ολικού πάχους σε διάταξη κουτιού για τη δημιουργία περιοχής αδιήθητης του άνω τμήματος της μήτρας 3. Δημιουργία αρχικής εισόδου στο κουτί με χρήση διαθερμίας 4. Δακτυλική παρασκευή μεμβρανών από τη μήτρα για τη δημιουργία χώρου για τη συσκευή 5. Συσκευή γραμμικής κοπής εισάγεται και χρησιμοποιείται 1-3 φορές για τη δημιουργία υστεροτομής
Rossetti (Rossetti et al., 2015)	Χρήση συσκευών ηλεκτροκαυτηριασμού αγγείων LigaSure για μαιευτική υστερεκτομή	Συσκευή ηλεκτροκαυτηριασμού αγγείων LigaSure χρησιμοποιείται για την διευκόλυνση του χειρουργείου

Προγραμματισμένη υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο

Η προγραμματισμένη υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο, είναι μία εναλλακτική χειρουργική προσέγγιση για την αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα. Αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει εκτεταμένη διήθηση των παρακείμενων δομών, που κάνουν την άμεση μαιευτική υστερεκτομή ιδιαίτερα δύσκολη. Ο στόχος είναι να επιτρέψουμε τη μείωση του όγκου του πλακούντα και της μήτρας, αλλά και μείωση της αγγειοβρίθειας, ώστε να διευκολυνθεί το χειρουργείο. Όμως, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας, διαταραχών πηκτικότητας, σήψης, κατά τη διάρκεια της ενδιάμεσης περιόδου. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι διαθέσιμοι για μετεγχειρητική παρακολούθηση follow-up και να υπάρχουν οι υποδομές για την αντιμετώπιση επειγουσών καταστάσεων, στην περίπτωση επιπλοκών, σε όλη τη διάρκεια της ημέρας.

Οι υστερεκτομές σε δεύτερο χρόνο εκτελούνται μεταξύ 3 και 12 εβδομάδων μετά τον τοκετό (Al-Khan et al., 2014a, Arendas et al., 2012a, Smith et al., 2016) και πολλές περιπτώσεις περιλαμβάνουν εμβολισμό μητριαίων μετά τον τοκετό ή απολίνωση έσω λαγονίου, άρα και πιθανές επιπλοκές (Al-Khan et al., 2014a, Arendas et al., 2012a, Smith et al., 2016, Rupley et al., 2016). Η εκτιμώμενη απώλεια αίματος σε αυτήν την προσέγγιση, που περιλαμβάνει και τον αρχικό τοκετό, αλλά και την ακόλουθη υστερεκτομή, έχει αναφερθεί να είναι μικρότερη ή παρόμοια σε σχέση με τη μαιευτική υστερεκτομή σε ένα χρόνο (Al-Khan et al., 2014a, Arendas et al., 2012a, Rupley et al., 2016). Η υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη χειρουργική νοσηρότητα σε επιλεγμένα περιστατικά. Σε συστηματική ανασκόπηση κακώσεων ουροποιητικού, σε διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, δεν αναφέρθηκαν κακώσεις σε 9 περιπτώσεις υστερεκτομής σε δεύτερο χρόνο, όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, σε σύγκριση με την άμεση αντιμετώπιση, ενώ κυστοτομή εκκούσια και μερική κυστεκτομή χρειάστηκε σε 3 από αυτές τις περιπτώσεις (33% των περιστατικών) (Tam Tam et al., 2012c).

Ενώ παραδοσιακά αυτές οι υστερεκτομές σε δεύτερο χρόνο περιλαμβάνουν λαπαροτομία, ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, όπως η ρομποτική χειρουργική έχουν αναφερθεί (Arendas et al., 2012b, Rupley et al., 2016, Skinner et al., 2012, Ochalski et al., 2010). Αυτή η προσέγγιση χρειάζεται αναπτυγμένες χειρουργικές δεξιότητες, αλλά μπορεί να έχει βελτιωμένη αναγνώριση δομών σε σχέση με την λαπαροτομία, αλλά και μειωμένο χρόνο ανάρρωσης, παρόλο που οι χειρουργικοί χρόνοι είναι μεγαλύτεροι (286-330 λεπτά) (Arendas et al., 2012b, Smith et al., 2016, Rupley et al., 2016, Skinner et al., 2012, Ochalski et al., 2010). Αυτές οι τεχνικές χρειάζεται να επιτελούνται σε κέντρα αναφοράς, με τη δυνατότητα διαχείρισης μαζικής μαιευτικής αιμορραγίας.

Επιπλοκές χειρουργικής αντιμετώπισης

Παρά την προγραμματισμένη αντιμετώπιση σε εξειδικευμένο κέντρο, από ομάδα με μεγάλη εμπειρία και άρτια προετοιμασμένη, μπορούν να συμβούν σοβαρές επιπλοκές. Οι πιο συχνές είναι η μαζική ή εμμένουσα αιμορραγία, η τρώση της ουροδόχου

κύστης, η πρόκληση ουρητηρικής βλάβης, ο τραυματισμός του εντέρου. Αυτές οι επιπλοκές συχνά οδηγούν σε νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας στο 25-50% των περιπτώσεων, γεγονός που ενέχει επιπλέον κινδύνους, όπως η λοίμωξη απο πνευμονία μονάδας ή κεντρικές γραμμές (Bretelle et al., 2007). Η κατάσταση λοχειάς και η μείζων χειρουργική επέμβαση θέτουν την ασθενή σε κίνδυνο για θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Οι χειρισμοί σε ουροποιητικό μέσω τοποθέτησης καθετήρα Foley, ή και ουρητηρικών stents μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για πυελονεφρίτιδα. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν τον τραυματισμό μεγάλων αγγείων ή πυελικών νεύρων, τις λοιμώξεις τραύματος, κοιλιακές, ή κοιλιακού κολοβώματος και την πιθανότητα για επανεπέμβαση.

Η πιο συχνή επιπλοκή του διεισδυτικού πλακούντα είναι η αιμορραγία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη DIC, υπογκαιμικό shock και πολυοργανική ανεπάρκεια MODS. Το 2009 σε μια σειρά από 76 περιστατικά με διεισδυτικό πλακούντα, τα οποία αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά, χρειάστηκε μετάγγιση αίματος σε πάνω από το 80%, ενώ τουλάχιστον το 50% χρειάστηκε 4 ή παραπάνω μονάδες ερυθρών. Στο 28% εμφανίστηκε DIC (Eller et al., 2009a). Σε μία άλλη μελέτη κοόρτης, η μέση απώλεια αίματος αποτυπώθηκε στα 3l, ενώ το 44% χρειάστηκε μέχρι 5 μονάδες ερυθρών και το 23% ανάμεσα σε 5-9 μονάδες (Wright et al., 2011a). Σε περιπτώσεις χορήγησης πολλαπλών παραγώγων αίματος αυξήθηκε ο κίνδυνος αναπνευστικών, νεφρικών και αιματολογικών επιπλοκών.

Η πιο συχνή χειρουργική επιπλοκή είναι η τομή της ουροδόχου κύστης, είτε από διήθηση της κύστης από τον πλακούντα, είτε από ακούσιο τραυματισμό λόγω ελλιπούς παρασκευής και κακού χειρουργικού πλάνου, είτε από σκόπιμη προσπέλαση διά της κύστης για να διευκολυνθεί η παρασκευή. Σε μία ανασκόπηση το ποσοστό αυτό ανήλθε στο 17% (Wright et al., 2011a). Ακόμα και όταν το χειρουργείο επιτελείται προγραμματισμένα, η τομή της κύστης, αλλά και η αιμορραγία είναι συνηθισμένες επιπλοκές (Hoffman et al., 2010). Ιατρογενείς κακώσεις των ουρητήρων μπορεί επίσης να συμβούν για τους ίδιους λόγους, με το ποσοστό που αντιστοιχεί στην μαιευτική υστερεκτομή για αντιμετώπιση διεισδυτικού πλακούντα να ανέρχεται στο 10-15%. Το 2012 μια συστηματική ανασκόπηση ανέδειξε ότι η προγεννητική διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα, η εξειδικευμένη χειρουργική αντιμετώπιση, η θεραπεία με μεθοτρεξάτη και η τοποθέτηση ουρητηρικών stents, σχετίζονται με μειωμένες ουρητηρικές κακώσεις (Tam Tam et al., 2012a). Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των ουρητηρικών stents δεν υπάρχει ακόμα. Μία ακόμα σημαντική απώτερη επιπλοκή που παρατηρείται, είναι το κυστεοκολπικό συρίγγιο, το οποίο πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψιν, όταν μετεγχειρητικά παρατηρηθεί ακράτεια ούρων, ή υδαρές κοιλιακό έκκριμα.

Η μητρική θνητότητα αναφέρεται να βρίσκεται στο 7%, αλλά φαίνεται χαμηλότερη σε μεγαλύτερες σειρές περιστατικών (Clark et al., 2008), ενώ σε μικρότερα κέντρα έχουν αναφερθεί ακόμα και μεγαλύτερα ποσοστά (Guleria et al., 2013). Τα ποσοστά νοσηρότητας, θνητότητας και επιπλοκών επηρεάζονται από τον τύπο του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα (Tan et al., 2013a) . Εξαιτίας της εκτεταμένης εισβολής

τους σε γειτνιάζοντες ιστούς από τη μήτρα οι διεισδυτικοί παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Η εξειδίκευση του κέντρου αντιμετώπισης μπορεί επίσης να επηρεάσει το αποτέλεσμα (Tan et al., 2013a).

Παρόλο που η αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνητότητα οφείλεται στην προωρότητα, η αιμορραγία μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή υποξαιμία και οξέωση, από περιορισμένη εμβρυομητροπλακουντιακή κυκλοφορία (Vinograd et al., 2015). Η περιγεννητική θνητότητα έχει αναφερθεί στο 25% (Breen et al., 1977).

Επιπλοκές σχετιζόμενες με χειρουργείο για αντιμετώπιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα (Allen et al., 2018a)	
Μέση εκτίμηση απωλειών αίματος	2-3 l
Μέση ποσότητα μονάδων μετάγγισης συμπτωκωμένων ερυθρών	3.5-5.4 l
Μεταγγίσεις μεγάλου όγκου αίματος > 10 l	5%-40%
Κακώσεις της ουροδόχου κύστης	7%-48%
Κακώσεις των ουρητήρων	0%-18%
Εισαγωγή σε ΜΕΘ	15%-66%
Κάκωση / απόφραξη εντέρου	2%-4%
Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	4%
Λοίμωξη χειρουργικού τραύματος	18%-32%
Επανεγχείριση	4%-18%
Μητρική θνητότητα	1%-7%

Διαχείριση της αιμορραγίας κατά/μετά τον τοκετό

Όπως έχει ήδη επισημανθεί, ο διεισδυτικός πλακούντας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία. Η μέση απώλεια αίματος έχει αναφερθεί να βρίσκεται κάπου μεταξύ 2000 και 7800 ml (Wright et al., 2011a), ενώ η μέση τιμή μονάδων μετάγγισης φθάνει τις 5 (Wright et al., 2011a). Σε μία παλαιότερη μελέτη περισσότερο από το 90% των ασθενών παρουσίαζαν απώλειες πάνω από 3l αίματος (Hudon et al., 1998). Για αυτό το λόγο η αιμοδοσία του νοσοκομείου θα πρέπει να είναι προετοιμασμένη, για μεγάλο όγκο διασταυρωμένων μονάδων αίματος και παραγώγων αίματος για μετάγγιση. Ιδανικά όλες οι μονάδες θα πρέπει να είναι διασταυρωμένες και προετοιμασμένες για να μειωθεί η νοσηρότητα. Η ανάγκη για μετάγγιση μονάδων αίματος, FFP, ή αιμοπεταλίων δεν επηρεάζονται από το βάθος διείσδυσης του πλακούντα (Brookfield et al., 2014). Στην κατάσταση της οξείας

απώλειας αίματος ιδεατή είναι η χρήση πρωτοκόλλου μαζικής μετάγγισης. Η αναλογία μετάγγισης αίματος πλάσματος ανέρχεται στο 1:1 και χρειάζεται πρόβλεψη για αρκετές μονάδες διαθεσιμότητας.

Πέραν των ερυθρών, αιμοπεταλίων, FFP και κρυοϊζήματος, πρέπει να δίδεται βάση στη χρήση ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII. Ο παράγοντας VII είναι μια σχετικά νέα θεραπεία που χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας. Έχει μελετηθεί σε μαιευτικές αιμορραγίες, σε τραύμα, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Στη μαιευτική μπορεί να μειώσει τις ανάγκες για πρόσθετα παράγωγα αίματος, αλλά και την ανάγκη για μαιευτική υστερεκτομή (Bouma et al., 2008, Alfirevic et al., 2007). Έχει αρκετά μεγάλο κόστος και στη σημερινή πρακτική είναι ένα από τα τελευταία μας εφόδια στην καταπολέμηση της αιμορραγίας.

Συστάσεις για τη χειρουργική, μη συντηρητική αντιμετώπιση διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

Συστάσεις για τη χειρουργική, μη συντηρητική αντιμετώπιση διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

(Allen et al., 2018a)

Οι γυναίκες που παρουσιάζονται με διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα με ή χωρίς προδρομικό πλακούντα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε κέντρα αναφοράς από ομάδα πολλαπλών εξειδικεύσεων με απαρτιωμένο σχέδιο αντιμετώπισης

Το σχέδιο αντιμετώπισης θα πρέπει να περιλαμβάνει υποστήριξη από τράπεζα αίματος, δυνατότητα εκτέλεσης επιπλεγμένου πυελικού χειρουργείου, υποστήριξη μονάδας εντατικής θεραπείας τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό και αναισθησιολόγους με εξειδίκευση στην αντιμετώπιση μαιευτικών περιστατικών

Χειρουργός εξειδικευμένος σε επιπλεγμένα πυελικά χειρουργεία θα πρέπει να είναι διαθέσιμος από την αρχή της επέμβασης και σε όλη τη διάρκεια της

Προγραμματισμένη εκλεκτική καισαρική τομή θα πρέπει να προτιμάται για γυναίκες με διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, καθώς σχετίζεται με μείωση επιπλοκών λόγω των μειωμένων απωλειών αίματος

Σκόπιμη τομή της ουροδόχου κύστης και εκτομή του εμπλεκόμενου τμήματος, θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις διεισδυτικού λαχνικού ιστού που επιπλέκει την κύστη

Μέση κάθετη τομή δέρματος θα πρέπει να εξετάζεται για διεισδυτικές μορφές, πρόσθια χαμηλή έκφυση ή προδρομικό πλακούντα, όταν το άνω πλακουντιακό όριο βρίσκεται πάνω από το κατώτερο τμήμα της μήτρας

Όταν είναι διαθέσιμο, τρανεξαμικό οξύ θα πρέπει να χορηγείται (1g iv αργά ή 1.000-1.300 mg per os) αμέσως πριν ή κατά τη διάρκεια της καισαρικής για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Ο ρόλος της αμφοτερόπλευρης απολίνωσης έσω λαγονίου κατά τη διάρκεια της μαιευτικής υστερεκτομής για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα είναι προς το παρόν ασαφής

Όταν είναι διαθέσιμη αυτόλογη μετάγγιση αίματος θα πρέπει να χρησιμοποιείται ή να είναι σε ετοιμότητα, κατά την καισαρική σε περιπτώσεις διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Σε απουσία αυτόματου διαχωρισμού του πλακούντα, ο πλακούντας θα πρέπει να διατηρείται in situ για την ελαχιστοποίηση των απωλειών αίματος, κατά την προγραμματισμένη μαιευτική υστερεκτομή και να μην χορηγούνται μητροσυσπαστικά

Η ολική υστερεκτομή με τον πλακούντα in situ προτιμάται από την υφολική σε περιπτώσεις προδρομικού, στιφρού ή διεισδυτικού πλακούντα

Σε περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα με εκτεταμένη πυελική επέκταση, υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο με διατήρηση του πλακούντα in situ θα πρέπει να εξετάζεται

Συντηρητική αντιμετώπιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα

Η συντηρητική αντιμετώπιση και του συμφυτικού, στιφρού και διεισδυτικού πλακούντα ορίζει όλες τις διαδικασίες που αποσκοπούν στην αποφυγή της μαιευτικής υστερεκτομής και της σχετικής νοσηρότητας και των συνεπειών της. Τέσσερις διαφορετικοί βασικοί μέθοδοι έχουν περιγραφεί στη διεθνή βιβλιογραφία:

1. Η τεχνική εκρίζωσης (με την χειρουργική αφαίρεση του πλακούντα).
2. Η τεχνική της διατήρησης του πλακούντα *in situ* ή η τεχνική της αναμονής.
3. Η τεχνική σε ένα βήμα αφαίρεσης της περιοχής του διεισδυτικού πλακούντα.
4. Η τεχνική συρραφής γύρω από την περιοχή διείσδυσης (Triple-P) μετά την εκτομή του .

Αυτές οι μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί ξεχωριστά ή σε συνδυασμό και σε πολλές περιπτώσεις με πρόσθετες διαδικασίες, όπως αυτές που έχουν προταθεί από την επεμβατική ακτινολογία.

Ο κύριος στόχος της διατήρησης του πλακούντα *in situ*, σε σχέση με την μέθοδο εκρίζωσης, είναι ουσιαστικά η προσπάθεια για μείωση του κινδύνου σοβαρής μητρικής νοσηρότητας, κατά τη διάρκεια της καισαρικής τομής (Kayem et al., 2004, Sentilhes et al., 2010a, Jaraquemada et al., 2004, Teixidor Viñas et al., 2015). Η βίαιη αφαίρεση ενός διεισδυτικού πλακούντα, με πλακουντιακές λάχνες οι οποίες έχουν διηθήσει τα εν τω βάθει αγγεία της μήτρας (Jauniaux et al., 2017), αυξάνει τον κίνδυνο μιας μαζικής μαιευτικής αιμορραγίας και την ανάγκη μαιευτικής υστερεκτομής διάσωσης. Η ανεξέλεγκτη αιμορραγία θα οδηγήσει σε διαταραχές πήξης και επίσης θα κάνει πιο πολύπλοκη την χειρουργική διαδικασία, αυξάνοντας τον κίνδυνο τραυματισμών κυρίως της ουροδόχου κύστης και των ουρητήρων και τις πιθανές μακροχρόνιες επιπλοκές όπως τη δημιουργία κυστεομητρικού συριγγίου (Kayem et al., 2004, Sentilhes et al., 2010a, Jaraquemada et al., 2004, Teixidor Viñas et al., 2015). Επιτυχημένες συντηρητικές στρατηγικές αντιμετώπισης θα διατηρήσουν επίσης τη γονιμότητα, μειώνοντας έτσι τον αντίκτυπο στην κοινωνική κατάσταση της γυναίκας και στην αυτοεκτίμησή της που σχετίζονται με την απώλεια της μήτρας και της γονιμότητας.

Παρόλο που η υστερεκτομή και η αφαίρεση του εισβάλλοντος πλακουντιακού ιστού με ή χωρίς συμπληρωματικές θεραπείες θεωρείται γενικά αποδεκτός τρόπος αντιμετώπισης, αρκετές περιπτώσεις έχουν αντιμετωπισθεί συντηρητικά, χωρίς διενέργεια υστερεκτομής με την ελπίδα διατήρησης της γονιμότητας (Khan et al., 2013). Σε αμερικανική μελέτη, μέχρι και το 32% των εμβρυομητρικών έχουν προσπαθήσει συντηρητική αντιμετώπιση του διεισδυτικού πλακούντα (Esakoff et al., 2012). Αυτή η στρατηγική περιλαμβάνει αφαίρεση του πλακούντα σε δεύτερο χρόνο ή αντιμετώπιση χωρίς χειρουργικούς χειρισμούς, πέραν της καισαρικής τομής. Τα πλεονεκτήματα της συντηρητικής αντιμετώπισης περιλαμβάνουν μειωμένη απώλεια αίματος, διατήρηση γονιμότητας και μειωμένη νοσηρότητα (Sentilhes et al., 2010b). Οι στρατηγικές αυτές περιλαμβάνουν τη διατήρηση του πλακούντα *in situ*, περιβρόγχιση του πλακουντιακού αγγειακού στρώματος, ραφές συμπίεσης της μήτρας, χειρουργική απολίνωση μητριάων αρτηριών, ενδομήτριο μπαλόνι

ταμποναρίσματος της μήτρας, εμβολισμό μητριάων, υστεροσκοπική εκτομή του εναπομείνοντα πλακουντιακού ιστού, χρήση μιφεπριστόνης και μισοπροστόλης και έγχυση μεθοτρεξάτης.

Η ανάλυση αυτή έχει στόχο να βοηθήσει τους μαιευτήρες-γυναικολόγους, στην επιλογή της κατάλληλης συντηρητικής αντιμετώπισης γυναικών με διαφορετικού τύπου φάσματος διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, ανάλογα με την εξατομικευμένη ανάγκη αντιμετώπισης και την εμπειρία της ομάδας αντιμετώπισης. Η ιστοπαθολογική επιβεβαίωση της συμφυτικής ή διεισδυτικής πλακουντοποίησης, είναι σπάνια διαθέσιμη στις περισσότερες περιπτώσεις συντηρητικής αντιμετώπισης και λίγοι συγγραφείς παρέχουν λεπτομερείς κλινικές πληροφορίες στη διαφορική διάγνωση μεταξύ του κατακρατημένου πλακούντα και του ανώμαλα συμφυτικού πλακούντα ή το βάθος και την πλευρική επέκταση της διεισδυτικής πλακουντοποίησης, χρησιμοποιούμε τον όρο διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα για να περιγραφτεί τόσο η συμφυτική όσο και η διεισδυτική πλακουντοποίηση. Όταν υπάρχει η δυνατότητα, αναφερόμαστε στο διαφορετικό βάθος φάσματος διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, δηλαδή συμφυτικός, στιφρός και διεισδυτικός.

Τεχνική εκρίζωσης

Αυτή η επέμβαση αποτελείται από ηθελημένη αφαίρεση του πλακούντα σε μία προσπάθεια εκκένωσης της μήτρας κατά τον τοκετό. Ο στόχος αυτής της προσπάθειας είναι να αποφύγουμε την εγκατάλειψη κατακρατημένων πλακουντιακών ιστών στην κοιλότητα της μήτρας και συνιστάται από τις παγκόσμιες κατευθυντήριες οδηγίες σαν ένα από τα πρώτα βήματα για την αντιμετώπιση αιμορραγίας μετά τον τοκετό (Obstetricians and Gynecologists, 2006, Leduc et al., 2009, Organization, 2012, Lalonde et al., 2012, Sentilhes et al., 2016b, Sentilhes et al., 2017, Fitzpatrick et al., 2014a). Όμως στις περιπτώσεις των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, αυτή η τεχνική μπορεί να οδηγήσει σε μαζική μαιευτική αιμορραγία. Η μη αφαίρεση του πλακούντα σχετίζεται με περισσότερο από 50% μείωση στην απώλεια αίματος και ανάγκη για μεταγγίσεις (Fitzpatrick et al., 2014a).

Μία αναδρομική μελέτη σύγκρισης δύο διαδοχικών περιόδων αντιμετώπισης διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, σε ένα μόνο κέντρο, έδειξε μείωση στη μέση ποσότητα αίματος που μεταγγίσθηκε, στην διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, στα ποσοστά υστερεκτομής και δευτερογενώς στις μητρικές λοιμώξεις κατά την δεύτερη περίοδο, όπου ο πλακούντας είχε αφεθεί *in situ*, σε σχέση με την πρώτη περίοδο που πάντα αφαιρούνταν (Kayem et al., 2007). Οι διαταραχές του φάσματος διεισδυτικού πλακούντα διαγνώσθηκαν σε 51 περιστατικά που περιλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα κριτήρια:

1. Αδύνατη η αφαίρεση του πλακούντα μερικώς ή ολικώς, χωρίς πλάνο απόσχισης ανάμεσα σε όλη ή μέρος της μητροπλακουντιακής επιφάνειας.
2. Προγεννητική διάγνωση διεισδυτικού πλακούντα συνοδευόμενη από αποτυχία ήπιων χειρισμών αφαίρεσης κατά το στάδιο της υστεροτοκίας.
3. Ένδειξη διεισδυτικού πλακουντιακού ιστού, κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.
4. Ιστολογική επιβεβαίωση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε υλικό υστερεκτομής.

Πρέπει να έχουμε κατά νου, ότι οι περισσότεροι ειδικοί στην αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών, συνιστούν προσπάθεια αποφυγής της αφαίρεσης του πλακούντα, όταν είναι σχεδιασμένη μία μαιευτική υστερεκτομή ακολούθως (Belfort et al., 2010, Practice, 2012, Jauniaux et al., Brennan et al., 2015, Sentilhes et al., 2013, Fox et al., 2015, O'Brien et al., 1996). Σε γυναίκες που παρουσιάζονται με παράγοντες κινδύνου για διεισδυτικό πλακούντα, αλλά δεν υπάρχει υπερηχογραφική υποψία κατά τον προγεννητικό έλεγχο (ψευδώς αρνητικός), οι χειρουργοί που εκτελούν την καισαρική τομή δεν θα πρέπει να αφαιρούν τον πλακούντα όταν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις που υποδεικνύουν διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα ή υπάρχουν ασυνήθιστες δυσκολίες στην αποκόλληση του πλακούντα. Σε αυτό το πλαίσιο νέα επιδημιολογικά δεδομένα χρειάζονται για την αξιολόγηση των ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών περιπτώσεων προγεννητικού ελέγχου, των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα στο γενικό πληθυσμό. Ενώ χρειάζονται και δεδομένα για την διαφοροποίηση μεταξύ συμφυτικών και διεισδυτικών διαταραχών.

Τεχνική διατήρησης του πλακούντα in situ

Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την διατήρηση του πλακούντα in situ, μετά τον τοκετό και στάση αναμονής για την ολική αυτόματη απορρόφηση του. Αρχικά ονομαζόταν συντηρητική αντιμετώπιση του διεισδυτικού πλακούντα (Sentilhes et al., 2013). Καθώς όμως και άλλες συντηρητικές μέθοδοι έχουν περιγραφεί, είναι πιο ακριβής η ονομασία της μεθόδου σαν την διατήρηση in situ του πλακούντα ή σαν τεχνική αναμονής (Fox et al., 2015). Αυτή η προσέγγιση βασίζεται στα ακόλουθα κλινικά δεδομένα (Brennan et al., 2015, Sentilhes et al., 2013, Fox et al., 2015, O'Brien et al., 1996).

- Η μαιευτική υστερεκτομή θεωρείται ο χρυσός κανόνας στην αντιμετώπιση του διεισδυτικού πλακούντα, σχετίζεται όμως με σοβαρή μητρική νοσηρότητα και σε περιπτώσεις εξεσημασμένης διείσδυσης, η θνητότητα μπορεί να φθάσει τα επίπεδα του 7% λόγω επέκτασης της βλάβης σε παρακείμενα όργανα και αγγεία.
- Η τεχνική εκρίζωσης σχετίζεται με σοβαρή μητρική νοσηρότητα, καθώς αφήνει εντός του μυομητρίου πλακουντιακούς ιστούς που συνδέονται με μεγάλα τροφοφόρα αγγεία, που είναι υπεύθυνα για ανεξέλεγκτη μαζική μαιευτική αιμορραγία.

Με την διατήρηση ενός διεισδυτικού πλακούντα in situ μετά τον τοκετό, μπορούμε να περιμένουμε μία προοδευτική μείωση στην κυκλοφορία του αίματος, εντός της μήτρας, των παραμητρίων και του πλακούντα. Αυτό θα οδηγήσει σε δευτερογενή νέκρωση του λαχνικού ιστού και θεωρητικά ο πλακούντας προοδευτικά θα αποκολληθεί από την μήτρα και οι διεισδυτικές λάχνες από τα παρακείμενα πυελικά όργανα.

Δύο διαφορετικές έρευνες (Jolley et al., 2012, Esakoff et al., 2012) ανέφεραν ότι το 14.9% των συμμετεχόντων θα άφηναν τον πλακούντα in situ σε έναν αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή και το 32% είχαν προσπαθήσει μια τεχνική συντηρητικής στάσης αναμονής για την αντιμετώπιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα. Σε μία παλαιότερη έρευνα σχετικά με τις προτιμήσεις συντηρητικής έναντι χειρουργικής αντιμετώπισης για το φάσμα του διεισδυτικού πλακούντα, φάνηκε ότι όταν εμπλέκεται συμμετοχή της κύστης ή παρακείμενων πυελικών οργάνων η πλειοψηφία των μαιευτήρων της κοινότητας των εμβρυομητρικών, είτε έχουν είτε όχι προηγούμενη εμπειρία στην αντιμετώπιση τέτοιων περιστατικών, προτιμά την συντηρητική αντιμετώπιση (69% και 70% αντίστοιχα σε σχέση με το 31% όταν ο διεισδυτικός ιστός περιορίζεται στο σώμα της μήτρας (συμφυτικός ή στιφρός) (O'brien et al., 1996).

Πρακτικά θέματα

Σε περιπτώσεις διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα που έχουν διαγνωσθεί προγεννητικά, η ακριβής θέση του πλακούντα θα πρέπει να καθορίζεται, από προεγχειρητικό υπερηχογραφικό έλεγχο και ο απαραίτητος χειρουργικός εξοπλισμός για μία επείγουσα μαιευτική υστερεκτομή, θα πρέπει να είναι διαθέσιμος στη χειρουργική αίθουσα. Μία χαμηλή εγκάρσια τομή δέρματος που επιτρέπει πρόσβαση στο κατώτερο τμήμα της μήτρας μπορεί να εκτελεσθεί σε περίπτωση που το ανώτερο όριο του πλακούντα δεν επεκτείνεται στο πάνω τμήμα της μήτρας. Αν ο πλακούντας είναι πρόσθιος και με επέκταση προς τον ομφαλό, μία μέση κάθετη τομή δέρματος μπορεί να χρειασθεί για να επιτρέψει εγκάρσια τομή μήτρας στο άνω τμήμα της πάνω από το άνω όριο του πλακούντα. Η τομή της μήτρας θα πρέπει να είναι εγκάρσια, σε απόσταση πάνω από το άνω όριο του πλακούντα.

Μετά τον τοκετό και μόνο αν δεν υπάρχει ένδειξη διεισδυτικής πλακουντοποίησης, ο χειρουργός μπορεί να δοκιμάσει να απομακρύνει τον πλακούντα με ήπια έλξη στον ομφάλιο λώρο και χρήση μητροσυσπαστικών. Αποτυχία στην απομάκρυνση υποδεικνύει την διάγνωση του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα και σε αυτά τα περιστατικά, ο ομφάλιος λώρος θα πρέπει να απολινώνεται στο σημείο έκφυσης του και η μητρική κοιλότητα να συρράφεται. Μετεγχειρητική αντιβιοτική κάλυψη συνήθως χορηγείται προφυλακτικά για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου λοίμωξης.

Μια ανασκόπηση του 2007, που περιλάμβανε 48 case reports που περιέγραφαν το αποτέλεσμα 60 γυναικών που παρουσίαζαν διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα και αντιμετωπίστηκαν με διατήρηση του πλακούντα in situ, έδειξε από τις 26 γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν χωρίς κάποια πρόσθετη θεραπεία, οι 22 (85%) είχαν καλό αποτέλεσμα (Timmermans et al., 2007). Η αντιμετώπιση αναμονής απέτυχε σε 4 περιπτώσεις (15%) και υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο θα έπρεπε να συμβεί σε αυτές τις περιπτώσεις λόγω μαζικής μαιευτικής αιμορραγίας ή λοίμωξης (Timmermans et al., 2007).

Μία γαλλική πολυκεντρική αναδρομική μελέτη 167 περιστατικών με διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα, που αντιμετωπίστηκαν σε 40 εκπαιδευτικά κέντρα, εκτίμησε

τα μητρικά αποτελέσματα μετά από συντηρητική αντιμετώπιση και βρήκε ότι τα 25 από τα κέντρα (63%) ανέφεραν προσπάθεια συντηρητικής αντιμετώπισης τουλάχιστον μία φορά (Sentilhes et al., 2010a). Η συντηρητική αντιμετώπιση σε περιπτώσεις διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, οριζόταν από την απόφαση του μαιευτήρα να τον αφήσει μερικώς ή ολικώς *in situ*, χωρίς προσπάθεια για βίαιη αφαίρεση. Στο 59% των περιστατικών ο πλακούντας αφέθηκε μερικώς και στο 41% ολικώς *in situ*. Η ολική επιτυχία της τεχνικής συντηρητικής αντιμετώπισης ήταν 78% και σοβαρή περιεγχειρητική νοσηρότητα που περιλάμβανε σήψη, σηπτικό σοκ, περιτονίτιδα, νέκρωση της μήτρας, μετεγχειρητική ρήξη μήτρας, συρίγγιο, τραυματισμό παρακείμενων οργάνων, οξύ πνευμονικό οίδημα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή ή μητρικό θάνατο αναφέρθηκε σε 10 περιστατικά το 6% των περιπτώσεων (Sentilhes et al., 2010a). Υπήρξε ένας μητρικός θάνατος λόγω πολυοργανικής ανεπάρκειας και σηπτικού σοκ, που ακολούθησε την πρόσθετη έγχυση μεθοτρεξάτης στον ομφάλιο λώρο. Άλλες σπάνιες επιπλοκές όπως η δημιουργία συριγγίου και αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας επίσης αναφέρθηκαν από άλλους συγγραφείς (Barber Jr et al., 2011, Sentilhes et al., 2011, Clausen et al., 2014). Μία άδεια μήτρα ήταν αυτόματα εφικτή κατά μέσο όρο στις 13.5 εβδομάδες με εύρος τις 4-60 εβδομάδες (Sentilhes et al., 2010a). Τα αποτελέσματα αυτής της μεγάλης μελέτης υποδεικνύουν ότι είναι δυνατόν κέντρα με περιορισμένη εμπειρία στη συντηρητική αντιμετώπιση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, να προσπαθούν να διατηρήσουν τη μήτρα, αφήνοντας τον πλακούντα *in situ*, αλλά είναι απαραίτητο αυτά τα κέντρα να έχουν επείγουσα πρόσβαση σε παράγωγα αίματος, μαιευτική αναισθησία, επεμβατική ακτινολογία, ουρολογική υποστήριξη, καθώς και χειρουργική κάλυψη από γυναικολόγους ογκολόγους. Η έλλειψη δεδομένων για το βάθος διείσδυσης σε αυτήν την μελέτη δεν επιτρέπει την τυποποίηση της τεχνικής προσέγγισης.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη συντηρητική αντιμετώπιση του διεισδυτικού πλακούντα. Μία μικρή σειρά 3 περιστατικών διεισδυτικού πλακούντα και ανασκόπησης 57 περιστατικών από τη βιβλιογραφία, έδειξε ότι όταν αυτά αντιμετωπίζονταν συντηρητικά με τη διατήρηση *in situ* του πλακούντα, η υστερεκτομή μπορούσε να αποφευχθεί στο 60% των περιπτώσεων (Pather et al., 2014a). Όμως 42% των περιστατικών παρουσίαζε μείζονες επιπλοκές όπως σήψη, διαταραχές πήκτικότητας, αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, συρίγγιο, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες. Σε άλλη σειρά περιστατικών με διατήρηση του πλακούντα *in situ* υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο χρειάστηκε στο 58% των περιστατικών (Clausen et al., 2014). Στη Γαλλική μελέτη, υπήρχαν 18 περιστατικά διεισδυτικού πλακούντα που διατηρήθηκε *in situ* (Sentilhes et al., 2010a). Η συντηρητική θεραπεία ήταν επιτυχής στα 10 (55.6%), αλλά σοβαρή μητρική νοσηρότητα παρατηρήθηκε στα 3 (16.7%). Από τα 8 περιστατικά με συμμετοχή της ουροδόχου κύστης η συντηρητική θεραπεία ήταν επιτυχής στα 6 (75%), αλλά 2 παρουσίασαν σοβαρή μητρική νοσηρότητα (25%) (Sentilhes et al., 2010a).

Γενικά φαίνεται ότι η διατήρηση του πλακούντα *in situ* μπορεί να είναι μία επιλογή για τις γυναίκες που επιθυμούν διατήρηση γονιμότητας, αλλά συμφωνούν στην εντατική follow up παρακολούθηση σε κέντρα με επαρκή εμπειρία (Sentilhes et al., 2010a, Brennan et al., 2015, Sentilhes et al., 2013, Fox et al., 2015, O'brien et al., 1996, 2012).

Πρόσθετες επεμβάσεις

Πρόσθετες επεμβάσεις όπως ο εμβολισμός, η απολίνωση αγγείων, η παροδική απόφραξη με καθετήρες μπαλονιών των έσω λαγονίων, η έγχυση μεθοτρεξάτης και η υστεροσκοπική απομάκρυνση των κατακρατημένων πλακουντιακών ιστών, έχουν χρησιμοποιηθεί σαν συντηρητική προσέγγιση για την διατήρηση του πλακούντα *in situ* και τη μείωση της νοσηρότητας ή την επιτάχυνση της πλακουντιακής απορρόφησης (Sentilhes et al., 2013). Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης αυτών των πρόσθετων επεμβάσεων σύμφωνα με τον τύπο της επέμβασης που ακολουθήθηκε.

Προσπάθεια για ήπια απομάκρυνση του πλακούντα

Σε περίπτωση ψευδώς θετικής προγεννητικής διάγνωσης, χωρίς κλινική ένδειξη διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα κατά την καισαρική τομή, ήπια προσπάθεια απομάκρυνσης του πλακούντα μπορεί να γίνει. Σε περιπτώσεις διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, περιορισμένων σε ένα μικρό κομμάτι του τοιχώματος της μήτρας, είναι μερικές φορές δυνατή η αφαίρεση της μη διεισδυτικής περιοχής του πλακούντα, μειώνοντας έτσι την ποσότητα του λαχνικού ιστού που απομένει *in situ* (Sentilhes et al., 2013). Ο κίνδυνος αυτής της τακτικής είναι η μαζική μαιευτική αιμορραγία και η ανάγκη για επείγουσα υστερεκτομή, αν ο πλακούντας είναι διεισδυτικός, έτσι αυτό θα πρέπει να επιχειρείται μόνον όταν είναι είναι εξειδικευμένη ομάδα αντιμετώπισης διαθέσιμη για επείγουσα υστερεκτομή.

Χρήση μεθοτρεξάτης για επικουρική θεραπεία

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται από μερικούς κλινικούς ερευνητές σαν συντηρητική θεραπεία (Khan et al., 2013). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς σχέδια για χειρουργική παρέμβαση στο μέλλον. Η χρησιμότητα προκύπτει από την αντιμεταβολική επίδραση της μεθοτρεξάτης στα τροφοβλαστικά κύτταρα, άρα και στην ανάπτυξη της τροφοβλάστης, με αποτέλεσμα την ταχύτερη μείωση του πλακουντιακού όγκου. Από την άλλη πλευρά υπάρχουν λίγα ταχέως διαιρούμενα τροφοβλαστικά κύτταρα στο τρίτο τρίμηνο, οπότε η αγωγή με μεθοτρεξάτη μπορεί να είναι αναποτελεσματική.

Το 2011 μια συστηματική ανασκόπηση 60 άρθρων, για τη συντηρητική αντιμετώπιση του διεισδυτικού πλακούντα, εκ των οποίων μόνο 10 αφορούσαν μελέτες κοόρτης, εκτίμησε τις τιμές των υστερεκτομών σε δεύτερο χρόνο, τη θνητότητα, την επιστροφή στην έμμηνο ρύση και την επίτευξη επόμενης εγκυμοσύνης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν αρχικά συντηρητικά, το 19% υποβλήθηκε σε υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο, το 0.3% απεβίωσε, το 90% είχε επάνοδο της εμμήνου ρύσης και το

67% επίτευξη επόμενης εγκυμοσύνης. Σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εμβολισμό τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε ότι αφορά την υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο και τη θνητότητα (18% και 0% αντίστοιχα), αλλά λιγότερα ενθαρρυντικά σε ότι αφορά την επάνοδο της εμμήνου ρύσεως (62%) και την επίτευξη επόμενης εγκυμοσύνης (15%). Η χρήση μεθοτρεξάτης είχε αντίστοιχη νοσηρότητα με τη στάση αναμονής, παρόλο που λιγότερες γυναίκες χρειάστηκαν υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο (6%). Οι χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης της μήτρας είχαν το υψηλότερο ποσοστό υστερεκτομής σε δεύτερο χρόνο (31%), την υψηλότερη θνητότητα (4%), μεγαλύτερη επάνοδο της εμμήνου ρύσεως και υψηλό ποσοστό επίτευξης επόμενων κύσεων (73%) (Bisschop et al., 2011).

Τα ποσοστά επιτυχίας και οι επιπλοκές ποικίλουν ανάλογα το πρωτόκολλο, το ίδρυμα και τη μελέτη. Όπως και με την υστερεκτομή οι επιπλοκές περιλαμβάνουν την ανάγκη για επανεπέμβαση, νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, λοίμωξη ή σήψη, shock, νέκρωση της μήτρας και των περιβάλλοντων ιστών (Alanis et al., 2006b, Chiang et al., 2006). Άλλοι κίνδυνοι που υπάρχουν στη συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνουν καθυστερημένη αιμορραγία, πολλαπλές μεταγγίσεις, σχηματισμό θρόμβων, ισχαιμία σκέλους, τρώση αγγείων και ακόλουθων ανώμαλων αιμορραγιών μήτρας (Pather et al., 2014b, Bishop et al., 2011). Συνδυαστικές μέθοδοι συντηρητικών μεθόδων είχαν ποικίλα αποτελέσματα επιτυχίας, καθώς και νοσηρότητας (Butt et al., 2002). Η ιδανική παρακολούθηση στις ασθενείς με συντηρητική αντιμετώπιση παραμένει αδιευκρίνιστη, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει παρακολούθηση πορείας β-hCG, υπερηχογραφική εκτίμηση, αλλά και μαγνητική τομογραφία (Kim and Lee, 2014, Roulot et al., 2015).

Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση της μεθοτρεξάτης για επίσπευση της πλακουντιακής απόρριψης (Mussalli et al., 2000). Μόνο case reports και μικρές σειρές περιστατικών έχουν αναφερθεί (Timmermans et al., 2007). Μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησης που περιλαμβάνει 24 γυναίκες με διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα και αντιμετωπίστηκαν με διατήρηση του πλακούντα in situ μετά την γέννηση και χορήγηση μεθοτρεξάτης, ανέφεραν τοκετό του πλακούντα στο 33.3% των περιστατικών, αυτόματα στο 55% και στο 45% μετά από απόξεση (Lin et al., 2015). Ο χαμηλός ρυθμός της απόπτωσης των τροφοβλαστικών κυττάρων, σε σχέση με αυτή της αρχόμενης κύησης, υποδεικνύει μια μειωμένη αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης στο τέλος της κύησης, σε σχέση με την αρχή της κύησης. Επίσης η μεθοτρεξάτη εκθέτει τον ασθενή σε κίνδυνο ουδετεροπενίας ή απλασίας του μυελού, γεγονός που έχει αναφερθεί ακόμα και μετά από μία δόση για αντιμετώπιση έκτοπης κύησης (Isaacs Jr et al., 1996). Αυτές οι παρενέργειες μπορούν να επάγουν κι άλλες επιπλοκές, όπως η δευτερογενής λοίμωξη του πλακούντα που έχει διατηρηθεί in situ (Sentilhes et al., 2010a).

Σε γυναίκες που έχει αφαιρεθεί ο πλακούντας in situ και έχουν αντιμετωπισθεί επιτυχώς με μεθοτρεξάτη, τα επίπεδα της β-hCG και η Doppler υπερηχογραφική εκτίμηση αγγειακών αντιστάσεων, εκτιμούν την μείωση της μητροπλακουντιακής αρτηριακής κυκλοφορίας ταχύτερα από τις περιπτώσεις εκείνες που η αγωγή αποτυγχάνει (Lin et

al., 2015). Μία προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση, διαφορετικών τεχνικών διατήρησης μήτρας σε 16 γυναίκες που εμφάνιζαν διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, έδειξε ότι η θεραπεία με μεθοτρεξάτη σχετίζεται με μικρό ποσοστό (6%) (Bisschop et al., 2011) υστερεκτομής σε δεύτερο χρόνο, παρά το μικρό αριθμό των περιστατικών(π/π). Οι συγγραφείς επίσης ανέφεραν επακόλουθη έμμηνο ρύση σε 4 από τις 5 περιπτώσεις (80%) και επακόλουθη εγκυμοσύνη σε μία από τις δύο περιπτώσεις (50%)(π/π). Μία περίπτωση μητρικού θανάτου αναφέρθηκε στην εθνική Γαλλική έρευνα (Bisschop et al., 2011), ενώ μπορεί να προκύψει διάχυτη ενδαγγειακή πήξη που απαιτεί υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο (Sentilhes et al., 2010a). Γενικά η χρήση της μεθοτρεξάτης δεν συνιστάται μέχρι να είναι διαθέσιμα περαιτέρω δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά της και την ασφάλειά της.

Προληπτική χειρουργική ή επεμβατική ακτινολογική στέρωση της αιμάτωσης της μήτρας

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση αυτών των επικουρικών τεχνικών (Sentilhes et al., 2008, Sentilhes et al., 2009, Angstmann et al., 2010b, Bouvier et al., 2012, Soyer et al., 2013, Mei et al., 2015, Sewell et al., 2006, Matsueda et al., 2015, Gagnon et al., 2013, Wei et al., 2016, Salim et al., 2015). Η στέρωση της αιμάτωσης της μήτρας μπορεί να επιτευχθεί μέσω χειρουργικών ή τεχνικών επεμβατικής ακτινολογίας, που χρησιμοποιούνται επίσης στη διαχείριση της σοβαρής αιμορραγίας μετά τον τοκετό, όπως η σταδιακή χειρουργική αποαγγείωση της μήτρας, αμφοτερόπλευρη απολίνωση μητριάων, ή έσω λαγονίου, εμβολισμός λαγονίου ή απόφραξη μέσω μπαλονιού. Ο εμβολισμός πριν την εκτέλεση της υστερεκτομής, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διεγχειρητικής απώλειας αίματος (Angstmann et al., 2010b) και η προφυλακτική αποαγγείωση να μειώσει την επίπτωση δευτερογενούς αιμορραγίας (Bouvier et al., 2012) και θα μπορούσε επίσης να επιταχύνει την απορρόφηση του πλακούντα (Soyer et al., 2013). Γενικά αυτές οι τεχνικές διατήρησης της μήτρας, φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικές σε περιπτώσεις διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα (Sentilhes et al., 2008, Sentilhes et al., 2009).

Η αορτή, η κοινή λαγόνιος, η έσω λαγόνιος και οι μητριάες μπορούν να αποφραχθούν. Στην περίπτωση της αορτής, της κοινής λαγονίου και της έσω λαγονίου η απόφραξη αυτή οφείλει να είναι παροδική (Panici et al., 2012a). Ο εμβολισμός περιλαμβάνει τοποθέτηση καθετήρα έκπτυξης μπαλονιού ή και άλλες τεχνικές εμβολισμού. Η τοποθέτηση καθετήρα μπαλονιού προεγχειρητικά, με επακόλουθη υστερεκτομή σε ασταθή ασθενή ή επακόλουθο εμβολισμό με υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο, αποτελεί ελπιδοφόρα τεχνική (Dinkel et al., 2003). Το 2010 μια μελέτη έδειξε ότι το χειρουργείο σε στάδια ήταν εφικτό σε 8 από τις 26 περιπτώσεις, ενώ σε μία περίπτωση χρειάστηκε επακόλουθη επείγουσα υστερεκτομή. Η ολική απώλεια αίματος ήταν μικρότερη στην ομάδα γυναικών που αντιμετωπίστηκαν σε στάδια (Angstmann et al., 2010a). Το 2011 ομάδα μελετητών που ασχολήθηκε με τον παροδικό καθετηριασμό, επίσης έδειξε πιθανή μείωση στην απώλεια αίματος (Carnevale et al., 2011). Το 2006 σε αντίθεση απόφραξη μέσω

έκπτυξης μπαλονιού δεν αποδείχθηκε να οδηγεί σε μειωμένη απώλεια αίματος και σε δύο ασθενείς χρειάστηκε να γίνει κυστοτομή (Bodner et al., 2006). Ομοίως το 1999 μελέτη δεν ανέδειξε διαφορές στα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας αίματος (Levine et al., 1999a). Μελέτες απομονωμένου εμβολισμού μητριάων δείχνουν κάποια αποτελέσματα είτε στην καθυστέρηση είτε στην πλήρη αποφυγή της υστερεκτομής (Descargues et al., 2001).

Μια συστηματική ανασκόπηση που περιλαμβάνει 177 περιπτώσεις διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα ανέφερε ποσοστά επιτυχίας 90% για αρτηριακό εμβολισμό, με υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο να είναι απαραίτητη σε μόνο 11.3% των περιστατικών (Mei et al., 2015). Στις εναπομείνουσες 85 γυναίκες, επακόλουθη έμμηνος ρύση επήλθε στο 87% και 3 γυναίκες είχαν ακόλουθη εγκυμοσύνη. Οι ενδείξεις για εμβολισμό και το βάθος διείσδυσης δεν περιγράφονται επακριβώς από τους συγγραφείς, περιορίζοντας την ερμηνεία των δεδομένων. Αυτή η τεχνική συνδέεται με σημαντική μητρική νοσηρότητα (Sentilhes et al., 2009, Sentilhes et al., 2010a).

Η αξία της προφυλακτικής τοποθέτησης καθετήρων με μπαλόνια απόφραξης στις λαγόνιες αρτηρίες, για τις περιπτώσεις των διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα είναι ακόμα πιο αντιφατική, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου κινδύνου επιπλοκών σε σχέση με τον εμβολισμό. Συγκεκριμένα υπάρχουν δύο αναφορές περιστατικών, ένα με θρόμβωση της ιγνυακής και ένα με θρόμβωση της έξω λαγονίου (Sewell et al., 2006, Matsueda et al., 2015), ένα περιστατικό με ρήξη της λαγονίας αρτηρίας (Gagnon et al., 2013) και μία περίπτωση ισχαιμικού τραυματισμού νεύρου, που αποδίδεται σε θρόμβωση της λαγονίου, σαν επιπλοκή τοποθέτησης μπαλονιού απόφραξης κοινής λαγονίου σε μαιευτική υστερεκτομή.

Μία πρόσφατη μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης 45 περιστατικών, διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, μελέτησε την προφυλακτική χρήση μπαλονιού απόφραξης στην κατώτερη κοιλιακή αορτή και έδειξε μειωμένη ανάγκη για μετάγγιση αίματος (Wei et al., 2016). Ένα από τα περιστατικά επιπλέχθηκε από αρτηριακή θρόμβωση κάτω άκρου και ένα άλλο από ισχαιμικό τραυματισμό του μηριαίου νεύρου. Μία μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη γυναικών που παρουσιάζονταν με προγεννητική διάγνωση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα δημοσιεύθηκε πρόσφατα (Salim et al., 2015). Συμμετείχαν 13 γυναίκες που είχε τοποθετηθεί προεγχειρητικά προφυλακτικά καθετήρας μπαλονιού απόφραξης και 14 γυναίκες ελέγχου. Δεν υπήρξε διαφορά στις γυναίκες με απώλεια αίματος πάνω από 2500 ml, στον αριθμό των μονάδων πλάσματος που μεταγγίστηκαν, στη διάρκεια του χειρουργείου, τις περιεγχειρητικές επιπλοκές και το χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο. Αντιστρεπτές επιπλοκές σχετιζόμενες με την τοποθέτηση του καθετήρα μπαλονιού, παρατηρήθηκαν σε 2 από τις 13 (15.4%) περιπτώσεις (πόνος στο πόδι και αδυναμία χωρίς οίδημα σε μία περίπτωση και χωλότητα στο γλουτό και κοιλιακό άλγος στην άλλη) (Salim et al., 2015). Μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται για να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής αμφοτερόπλευρης

τοποθέτησης μπαλονιού απόφραξης πριν από την τυποποίηση αυτής της τεχνικής για την αντιμετώπιση των διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.

Συστηματική υστεροσκοπική εκτομή κατακρατημένου διεισδυτικού πλακουντιακού ιστού

Σε μία μικρή σειρά 23 γυναικών με διαταραχές διεισδυτικού πλακούντα που διατηρήθηκε *in situ*, 12 υστεροσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση, λόγω άλγους ή αιμορραγίας από κατακρατημένους ιστούς (Legendre et al., 2014). Η χρήση διπολικών πηγών ενέργειας περιορίστηκε για την αποφυγή της διάτρησης μήτρας. Το μέσο μέγεθος του κατακρατημένου πλακούντα ήταν 54 mm (13-110 mm). Καμία επιπλοκή δεν συνέβη. Ολική απομάκρυνση (11/12) ήταν εφικτή μετά από μία, δύο και τρεις υστεροσκοπικές επεμβάσεις σε 5 (41.7%), 2 (16.7%) και 4 (33.3%) περιπτώσεις, αντίστοιχα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η υστεροσκοπική αφαίρεση μπορεί να βραχύνει το χρόνο ανάκαμψης χωρίς ιδιαίτερες επιπλοκές. Όμως σε αυτή τη σειρά περιστατικών όλες οι γυναίκες ήταν συμπτωματικές, έτσι ο ρόλος της συστηματικής υστεροσκοπικής εκτομής σε ασυμπτωματικές γυναίκες παραμένει αδιευκρίνιστος.

Υψηλής έντασης εστιασμένος υπέρηχος (HIFU) είναι ένας υπέρηχος που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη. Ο HIFU πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα μετά από κολπικό τοκετό, αλλά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αναμένεται να αποδειχθούν σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες (Bai et al., 2016). Η μελέτη περιέλαβε 12 γυναίκες με διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα. Ο μέσος χρόνος διατήρησης του υπολειμματικού πλακούντα ήταν 36.9 ημέρες. Η αντιμετώπιση με HIFU δεν αύξησε τον κίνδυνο μόλυνσης ή αιμορραγίας και κανένας ασθενής δε χρειάστηκε υστερεκτομή, όμως οι συγγραφείς δεν συμπεριέλαβαν ιστοπαθολογικά δεδομένα, έτσι κάποιος μπορεί να θεωρήσει ότι οι περισσότερες αν όχι όλες οι περιπτώσεις ήταν συμφυτικού πλακούντα ή κατακρατημένου πλακούντα.

Παρακολούθηση του εναπομείναντα in situ πλακούντα

Ο τρόπος της παρακολούθησης του εναπομείναντα *in situ* πλακούντα, σε περιπτώσεις διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα δεν έχει αποσαφηνιστεί από τυχαιοποιημένες μελέτες. Ο υπολειπόμενος λαχνικός ιστός στο μητρικό τοίχωμα, μπορεί να χρειασθεί μέχρι και 6 μήνες για να απορροφηθεί πλήρως (Isaacs Jr et al., 1996). Σε σπάνιες περιπτώσεις, διαταραχές πήξης ή σηψαιμία μπορεί να αναπτυχθούν, απαιτώντας επείγουσα υστερεκτομή (Judy et al., 2015). Η μέτρηση της β-hCG του ορού σε εβδομαδιαία βάση, για τον έλεγχο της συνεχούς πτώσης, μπορεί να επιβεβαιώσει σε ένα βαθμό, αλλά χαμηλά επίπεδα δεν εγγυώνται πλήρη πλακουντιακή απορρόφηση και έτσι αυτό θα πρέπει να συμπληρώνεται από εξειδικευμένη υπερηχογραφική απεικόνιση. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση της χρήσης της MRI (Soyer et al., 2013). Το follow-up συνήθως περιλαμβάνει εβδομαδιαίες επισκέψεις κατά τους πρώτους 2 μήνες και σε περίπτωση απουσίας επιπλοκών μηνιαίες επισκέψεις, μέχρι την πλήρη απορρόφηση του

πλακούντα. Το follow-up θα πρέπει να περιλαμβάνει κλινική εξέταση (αιμορραγία, θερμοκρασία, πυελικό πόνο), υπέρηχο πυέλου (εκτίμηση μεγέθους κατακρατημένου ιστού), εργαστηριακό έλεγχο για λοίμωξη (αιμοσφαιρίνη, λευκά, καλλιέργειες κοιλιακού υγρού) (Sentilhes et al., 2010a).

Μακροπρόθεσμα μαιευτικά αποτελέσματα και αποτελέσματα γονιμότητας

Επιτυχής συντηρητική αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, δεν φαίνεται να επηρεάζει την επακόλουθη γονιμότητα ή το περιγεννητικό αποτέλεσμα, αλλά τα δεδομένα είναι ακόμα περιορισμένα. Κυήσεις μετά από διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα είναι σε κίνδυνο επανεμφάνισης διαταραχών διεισδυτικού πλακούντα, ρήξης μήτρας, αιμορραγίας μετά τον τοκετό, μαιευτικής υστερεκτομής (Kayem et al., 2002, Sentilhes et al., 2010c, Alanis et al., 2006a). Ο κίνδυνος επανεμφάνισης διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα ποικίλει μεταξύ 22% (Kabiri et al., 2014) και 29% (Sentilhes et al., 2010c), ενώ ο κίνδυνος για πρόωμη αιμορραγία μετά τον τοκετό ποικίλει μεταξύ 8.6% (Kabiri et al., 2014) και 19% (Sentilhes et al., 2010c). Όψιμες επιπλοκές επίσης περιλαμβάνουν ενδομητρικές συμφύσεις και δευτεροπαθή αμηνόρροια (Sentilhes et al., 2010c), που έχουν αντίκτυπο στη γονιμότητα.

Όλες οι γυναίκες που έχουν συμπεριληφθεί στην εθνική Γαλλική αναδρομική μελέτη και δεν έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή, κλήθηκαν για να εκτιμηθεί η γονιμότητα τους και τα αποτελέσματα επιτυχών κυήσεων, ύστερα από επιτυχή αντιμετώπιση αναμονής (Sentilhes et al., 2010c). Δεδομένα ήταν διαθέσιμα για 96 από τις 131 γυναίκες (73.3%) που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. 8 γυναίκες (8.3%) παρουσίαζαν σοβαρές ενδομήτριες συμφύσεις και ήταν αμηνόρροϊκές. Από τις 27 γυναίκες που επιθυμούσαν περισσότερα παιδιά, 24 (88.9%) είχαν 34 κυήσεις, με μέσο χρόνο σύλληψης τους 17.3 μήνες (2-48 μήνες). Όλοι οι 21 τοκετοί είχαν αποτέλεσμα τη γέννηση υγιών νεογνών, μετά από τις 34 εβδομάδες κύησης. Διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα προέκυψαν σε 6 από τις 21 περιπτώσεις (28.6%) και σχετίστηκαν με προδρομικό πλακούντα, σε 4 περιπτώσεις. Αιμορραγία μετά τον τοκετό συνέβη σε 4 (19%) περιπτώσεις, σχετιζόμενη με διεισδυτικό πλακούντα σε 3 και με ατονία μήτρας σε 1 περίπτωση. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η κύηση είναι δυνατή στις περισσότερες περιπτώσεις επιτυχούς συντηρητικής αντιμετώπισης, αλλά σχετίζεται με σχεδόν 30% κίνδυνο για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε επακόλουθες κυήσεις (Sentilhes et al., 2010c).

Εναλλακτικές χειρουργικές επεμβάσεις διατήρησης γονιμότητας

Χειρουργείο διατήρησης μήτρας σε ένα βήμα

Αυτή η χειρουργική τεχνική έχει περιγραφεί αρχικά από έναν συγγραφέα (Jaraquemada et al., 2004, Palacios-Jaraquemada, 2008, Palacios-Jaraquemada, 2012). Αποτελείται από την εκτομή της περιοχής του διεισδυτικού πλακούντα (μερική μυομητρική εκτομή), ακολουθούμενη από άμεση ανακατασκευή της μήτρας και ενίσχυση της ουροδόχου κύστης (Palacios-Jaraquemada, 2008). Αυτή η στρατηγική

στοχεύει στον συνδυασμό των πλεονεκτημάτων της μεθόδου διατήρησης του πλακούντα in situ και διατήρησης της μήτρας, αλλά και της μαιευτικής υστερεκτομής με ελάχιστο κίνδυνο δευτερογενούς αιμορραγίας και λοίμωξης. Τα κύρια βήματα σε αυτήν την τεχνική διατήρησης της μήτρας, μπορούν να εκτελεστούν μέσω μίας τροποποιημένης Pfannestiel τομής ή μίας μέσης κάθετης τομής (Palacios-Jaraquemada, 2012). Μπορεί να είναι συμφέρουσα τεχνική σε χώρες χαμηλών εισοδημάτων, όπου η πρόσβαση σε επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η επεμβατική ακτινολογική υποστήριξη, είναι αδύνατη.

**Χειρουργείο διατήρησης μήτρας σε ένα βήμα για
διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.**

(Palacios-Jaraquemada, 2012)

1. Παρασκευή των νεοσχηματισθέντων τροφοφόρων αγγείων και διαχωρισμός των διεισδυόμενων ιστών της μήτρας από τους διεισδυόμενους ιστούς της ουροδόχου κύστης.
2. Τομή άνω τμήματος της μήτρας και τοκετός του εμβρύου.
3. Εκτομή ολόκληρου του προσβεβλημένου μυομητρικού ιστού και ολόκληρου του πλακούντα en bloc, αφού έχει προηγηθεί τοπική παρασκευή των αγγείων.
4. Επιμελής χειρουργική αιμοσταση.
5. Μυομητρική ανακατασκευή σε δύο χειρουργικά πλάνα.
6. Ανακατασκευή της ουροδόχου κύστης αν αυτό είναι απαραίτητο.

Σε μία μελέτη κοόρτης 68 γυναικών που παρουσιάστηκαν με πλακουντιακή διείσδυση σε παρακείμενα όργανα, περιλαμβανομένου της διείσδυσης στο οπίσθιο άνω τμήμα της ουροδόχου κύστεως (46), ή στο οπίσθιο κατώτερο τμήμα της ουροδόχου (22), η διατήρηση της μήτρας επιτεύχθηκε στις 44 από τις 46 (95.7%) και σε 6 από τις 22 (27.3%) περιπτώσεις, αντίστοιχα (Jaraquemada et al., 2004). Οι ενδείξεις για τις 18 υστερεκτομές ήταν τμηματική περιφερική ρήξη σε περισσότερο από το 50% (13), διαταραχές πήξης (2), λοίμωξη (1) και μη ελεγχόμενη αιμοδυναμική αστάθεια (2). Ανάμεσα στις 50 γυναίκες με διατήρηση μήτρας follow-up υπήρξε στις 42. Φυσιολογικός κύκλος επανήλθε μεταξύ 3 και 16 μηνών. Ενώ 10 γυναίκες είχαν μία νέα ανεπίπλεκτη κύηση και τοκετό χωρίς επανεμφάνιση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα.

Πρόσφατη προοπτική μελέτη 71 ασθενών με διεισδυτικό πλακούντα, εκτίμησε μια παραλλαγή της σταδιακής προσέγγισης και ανέδειξε ότι ήταν επιτυχής στον έλεγχο της αιμορραγίας και τη διατήρηση της μήτρας σε 65 (91.5%) των περιπτώσεων (Shabana et al., 2015). Η αιμόσταση επιτεύχθηκε αρχικά από οπισθοκυτική περιβρόγχιση των κυστεομητρικών αγγείων (άνω μίσχος) και ακολούθως από την απολίνωση των κολπο-μητριάων αγγείων, στην τραχηλοκολπική συμβολή (κάτω

μίσχος). Εκλεκτική αποαγγείωση εφαρμόστηκε μόνο στα αγγεία που παρέχουν αιμάτωση στην περιοχή εισβολής, (πυελικοί υποπεριτοναϊκοί κλάδοι) αποφεύγοντας οποιαδήποτε επέμβαση απολίνωση ή εμβολισμό στις μητρίαίες αρτηρίες. Αυτή η επέμβαση μπορεί να είναι λιγότερο εφαρμόσιμη, εξαιτίας της άμεσης εξάρτησης της ικανοποιητικής αιμόστασης, με τις ικανότητες του χειρουργού. Απομάκρυνση αυτής της περιοχής προσβολής, από το διεισδυτικό πλακούντα και η ανακατασκευή της μήτρας χρησιμοποιώντας περιβάλλοντες υγιείς μυομητρικούς ιστούς, έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλό ποσοστό υποτροπών (2/108) σε μελλοντικές κυήσεις.

Επέμβαση συρραφής γύρω από την περιοχή διείσδυσης (Triple-P) μετά την εκτομή του πλακούντα

Μία νέα τεχνική διατήρησης της μήτρας για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, που ονομάζεται Triple-P, έχει προταθεί πρόσφατα (Teixidor Viñas et al., 2015, Chandraharan et al., 2012). Ο στόχος αυτής της επέμβασης είναι να αποφευχθεί η τομή, διαμέσου των αγγειοβριθών πλακουντιακών φλεβωδών πόρων, η εξαίρεση του παθολογικού μυομητρίου με την διαταραχή διεισδυτικού πλακούντα και η ανακατασκευή του ελλείμματος της μήτρας. Τα κύρια βήματα της επέμβασης περιλαμβάνουν

- Περιεγχειρητικό υπερηχογραφικό εντοπισμό του ανώτερου ορίου του πλακούντα.
- Πυελική αποαγγείωση που περιέχει προεγχειρητική τοποθέτηση ενδοαρτηριακών καθετηρών μπαλονιών απόφραξης στον πρόσθιο κλάδο της έσω λαγονίου.
- Μη προσπάθεια για αφαίρεση ολόκληρου του πλακούντα με μεγάλη μυομητρική εκτομή και ανακατασκευή της μήτρας.

Στην περίπτωση που εμπλέκεται το οπίσθιο τοίχωμα της κύστης, ο πλακουντιακός ιστός που διεισδύει στην κύστη παραμένει in situ για την αποφυγή κυστοτομής.

Μία σύγκριση δύο περιόδων πριν από την υιοθέτηση της Triple-P τεχνικής (11) και μετά (19) περιστατικών ανίστοιχα, δεν έδειξε διαφορά στη μέση απώλεια αίματος και στην ανάγκη μεταγγίσεων, όμως τα ποσοστά αιμορραγίας μετά τον τοκετό και υστερεκτομής ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της Triple-P τεχνικής (Teixidor Viñas et al., 2015). Μεγαλύτερες μελέτες χρειάζονται για την εκτίμηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αυτής της τεχνικής.

Τεχνικές ταμποναρίσματος

Μικρές σειρές έχουν επίσης αναφέρει την επιτυχή χρήση ραφών συμπίεσης της μήτρας (Shazly et al., 2012, Huang et al., 2014, Kaplanoğlu et al., 2015, Li et al., 2015, Li et al., 2016), χρησιμοποιώντας τον τράχηλο σαν ένα φυσικό ταμπόν αναστρέφοντας τον εντός της ενδομητρικής κοιλότητας και συρράφοντας τα πρόσθια ή και τα οπίσθια τραχηλικά όρια στα πρόσθια ή και οπίσθια αντίστοιχα κατώτερα

τοιχώματα της μήτρας (El Gelany et al., 2015). Αυτή η τεχνική της αναστροφής του τραχήλου είχε επιτυχία στην ανάσχεση της αιμορραγίας σε 38 από 40 περιστατικά. Ο μέσος χρόνος που χρειάστηκε για να εκτελεσθεί αυτή η τεχνική ήταν 5.4 ± 0.6 λεπτά. Οι επιπλοκές που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν τραυματισμό της κύστης σε δύο ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή και μόλυνση τραύματος σε μία ασθενή. Άλλες ραφές συμπίεσης της μήτρας περιλαμβάνουν τα ράμματα B Lynch, αλλά και πολλαπλές τεχνικές περιβρόγχισης της μήτρας και του αγγειακού δικτύου.

Συστάσεις σχετικά με την συντηρητική αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

Συστάσεις για τη συντηρητική αντιμετώπιση διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα.

(Sentilhes et al., 2018a)

Η διατήρηση του πλακούντα in situ είναι μια επιλογή για τις γυναίκες που συμφωνούν για συνεχές στενό follow-up σε εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς και επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας

Η τεχνική εκρίζωσης ή βίαιη αφαίρεση του πλακούντα πρέπει να εγκαταληφθεί

Όταν επιχειρείται συντηρητική αντιμετώπιση σε περιστατικά διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, που έχουν διαγνωσθεί προγεννητικά, η ακριβής θέση του πλακούντα πρέπει να επιβεβαιώνεται με προεχειρητικό υπέρηχο και θα πρέπει να είναι διαθέσιμος εξοπλισμός και εξειδικευμένη χειρουργική ομάδα σε ετοιμότητα, για τέλεση επείγουσας υστερεκτομής

Μετά τον τοκετό και μόνο σε περιπτώσεις χωρίς κλινική ένδειξη διεισδυτικών διαταραχών, ο χειρουργός μπορεί να προσπαθεί με προσοχή, την απομάκρυνση του πλακούντα με ελεγχόμενη έλξη του ομφαλίου λώρου και τη χρήση μητροσυσπαστικών

Μετεγχειρητική αντιβιοτική θεραπεία (αμοξικιλίνη+κλαβουλανικό οξύ ή κλινδαμυκίνη) θα πρέπει να χορηγείται για ελαχιστοποίηση του κινδύνου λοίμωξης σε περίπτωση διατήρησης του πλακούντα in situ

Η χρήση της μεθοτρεξάτης δεν συνιστάται καθώς δεν έχει πιστοποιηθεί μέχρι στιγμής η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της

Προφυλακτική χειρουργική ή επεμβατική αποαγγείωση δεν συνιστάται σαν ρουτίνα

Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη σύσταση της χρήσης της MRI ή της β-hCG για την παρακολούθηση περιπτώσεις συντηρητικής αντιμετώπισης

Γυναίκες που επιθυμούν συντηρητική αντιμετώπιση πρέπει να ενημερώνονται ότι ο κίνδυνος επανεμφάνισης επιπλοκών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε επόμενη κύηση είναι μεγάλος

Η τεχνική διατήρησης της μήτρας σε ένα βήμα, είναι λιγότερο εφαρμόσιμη, εξαιτίας της άμεσης εξάρτησης της ικανοποιητικής αιμόστασης, με τις ικανότητες του χειρουργού

Σκέψεις σχετικά με την συντηρητική αντιμετώπιση

Παρά την εντόπιση αρκετών επιτυχημένων περιστατικών συντηρητικής αντιμετώπισης, η επιτυχής έκβαση δεν είναι εγγυημένη και υπάρχουν σοβαροί κίνδυνοι, όπως η σήψη και η όψιμη αιμορραγία. Είναι πιθανόν να υπάρχει μια θετική προκατάληψη στη βιβλιογραφία, σε ότι αφορά την επιτυχή έκβαση της συντηρητικής αντιμετώπισης περιστατικών διεισδυτικού πλακούντα. Επειδή οι προσπάθειες για συντηρητική αντιμετώπιση είναι σχετικά πρόσφατες ο κίνδυνος για υποτροπιάζοντα διεισδυτικό ανάλογα με το είδος της αντιμετώπισης είναι άγνωστος (Provansal et al., 2010). Το 2014 μία μελέτη από το Ισραήλ έδειξε σχετικό κίνδυνο υποτροπής στο 15.41 (Kabiri et al., 2014). Λίγες μελέτες υποδεικνύουν ότι η συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα σε γυναίκες με μεγαλύτερη εμπλοκή ιστού (Cali et al., 2014).

Το μεγαλύτερο πρόβλημα στην επεξεργασία των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της συντηρητικής αντιμετώπισης, είναι η αδυναμία πιστοποίησης ότι οι περιπτώσεις συντηρητικής αντιμετώπισης παρουσίαζαν αληθώς διεισδυτικό πλακούντα. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ιστολογία του πλακούντα ή και κλινικές ενδείξεις παθολογικής πρόσφυσης πλακούντα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να στηρίξουν τη διάγνωση. Έτσι είναι πιθανόν αρκετές περιπτώσεις επιτυχώς συντηρητικά αντιμετωπισθέντων περιστατικών, να μην είναι αληθώς διεισδυτικοί πλακούντες, ή τουλάχιστον να είναι διαφορετικοί από τις περισσότερες σειρές καταγεγραμμένων περιστατικών. Υπάρχει ανάγκη για τη δημιουργία consensus σχετικά με την προγεννητική διάγνωση του διεισδυτικού πλακούντα.

Με δεδομένα αυτά τα ζητήματα, η συντηρητική θεραπεία είναι καλύτερο να επιλέγεται σε περιστατικά, μετά από κατάλληλη ενημέρωση και συμβουλευτική και σε κέντρα με τις κατάλληλες δομές για αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών (Lo et al., 2014). Οι ασθενείς που επιλέγονται για να αντιμετωπισθούν με το πρωτόκολλο της συντηρητικής αντιμετώπισης θα πρέπει να έχουν στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση, αλλά και στην περίοδο λοχείας. Οι καλύτερες υπονήφιες για συντηρητική αντιμετώπιση περιλαμβάνουν γυναίκες με οπίσθιο διεισδυτικό ή και επιπωματικό πλακούντα, πυθμενικό διεισδυτικό, εστιακό διεισδυτικό, ή γυναίκες με αβέβαιη διάγνωση διεισδυτικού (Pinho et al., 2008).

Αντιμετώπιση περιστατικών σε κέντρο αναφοράς

Όπως έχει ήδη συζητηθεί η εξειδίκευση στην αντιμετώπιση του φάσματος των πλακουντιακών διαταραχών επηρεάζει άμεσα τα αποτελέσματα. Με αυτό το δεδομένο είναι κατανοητό ότι η αντιμετώπιση θα πρέπει να λαμβάνει χώρα σε κέντρα αναφοράς (Silver et al., 2015b). Η αντιμετώπιση γίνεται από ομάδα επιστημόνων διαφορετικών ειδικοτήτων, πεπειραμένων και με κατάλληλα μέσα για να βελτιωθούν τα περιγεννητικά αποτελέσματα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα είναι ένα αυξανόμενο μαιευτικό ζήτημα. Με δεδομένη την αύξηση στη συχνότητα των καισαρικών τομών, η εμφάνιση του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα είναι ολοένα και συχνότερη και αποτελεί σημαντική αιτία μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας. Παρόλο που οι πολλαπλές καισαρικές τομές είναι ο μεγαλύτερος κίνδυνος για εμφάνιση διεισδυτικού πλακούντα, ο προδρομικός πλακούντας, η μεγάλη ηλικία της μητέρας και η πολυτοκία, καθώς και άλλα χειρουργεία στη μήτρα είναι επίσης σημαντικά. Η ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα είναι αποτέλεσμα προβληματικής φθαρτοποίησης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που έχουν αναπτυχθεί φυσιολογικά για την παρεμπόδιση της υπέρμετρης διήθησης της τροφοβλάστης, από το φραγμό του μητρικού φθαρτού, μπορεί να μην είναι αποτελεσματικοί. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα κύτταρα της τροφοβλάστης εισέρχονται σε μεγαλύτερο από το αναμενόμενο βάθος και επεκτείνονται στο μυομήτριο, φτάνοντας κάποιες φορές μέχρι και τον ορογόνο ή ακόμα και τον ξεπερνούν και εισβάλλουν στους γεινιάζοντες ιστούς της πυέλου, όπως η ουροδόχος κύστη ή και το έντερο. Προδιαθεσικοί παράγοντες για ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα είναι η πλακουντοποίηση στο κατώτερο σημείο της μήτρας ή στον ουλώδη ιστό μίας προηγούμενης καισαρικής τομής ή ινομυωματεκτομής ή άτεχνης απόξεσης του ενδομητρίου, οι προηγούμενες καισαρικές, το σύνδρομο Asherman, η σύλληψη με IVF, ο εμβολισμός μητριάων, η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία, η ενδομητρίτιδα, η τοποθέτηση ενδομητρίου σπειράματος, η προηγούμενη δακτυλική αποκόλληση πλακούντα, ο προηγούμενος διεισδυτικός πλακούντας, αλλά και ανωμαλίες της μήτρας όπως η δίκερη μήτρα, η αδеноμύωση και τα υποβλεννογόνια ινομυώματα.

Σε περιπτώσεις με αυξημένο κίνδυνο για διεισδυτικό πλακούντα, η υπερηχογραφία θα πρέπει να εκτελείται από πεπειραμένο υπερηχογραφιστή. Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται με κύηση στην ουλή προηγούμενης καισαρικής τομής κατά το πρώτο τρίμηνο, πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον υψηλό κίνδυνο ανάγκης υστερεκτομής, λόγω διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα. Πρέπει να παρακολουθούνται από τον πιο έμπειρο διαθέσιμο υπερηχογραφιστή, κατά προτίμηση έναν με εξειδίκευση στη διάγνωση διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα. Στην εξέταση β-επιπέδου για εμβρυϊκές ανωμαλίες, όλες οι γυναίκες πρέπει να ερωτώνται αν είχαν προηγούμενη καισαρική τομή. Σε περίπτωση που είχαν, θα πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή η θέση εμφύτευσης του πλακούντα, ιδιαιτέρως αν είναι πρόσθιος, χαμηλής πρόσφυσης ή προδρομικός. Τα υπερηχογραφικά σημεία θα πρέπει να τυποποιηθούν, ώστε να εξαλειφθεί στο ελάχιστο η υποκειμενικότητα της εξέτασης αυτής. Η καταγραφόμενη παρουσία ή απουσία κάθε υπερηχογραφικού σημείου επηρεάζεται από την ερμηνεία του υπερηχογραφιστή στο τι απαρτίζει τον κάθε

δείκτη. Η MRI δεν είναι απαραίτητη για την προγεννητική διάγνωση ύποπτων περιστατικών για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, αλλά μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην εκτίμηση της πυελικής επέκτασης διεισδυτικού πλακούντα ή περιοχών δύσκολης υπερηχογραφικής εκτίμησης.

Μία ομάδα ιατρών με διαφορετικές εξειδικεύσεις απαιτείται για την βέλτιστη αντιμετώπιση περιστατικών με υποψία διεισδυτικού πλακούντα. Το σχέδιο αντιμετώπισης θα πρέπει να περιλαμβάνει υποστήριξη από τράπεζα αίματος, δυνατότητα εκτέλεσης επιπλεγμένου πυελικού χειρουργείου, υποστήριξη μονάδας εντατικής θεραπείας τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό και αναισθησιολόγους με εξειδίκευση στην αντιμετώπιση μαιευτικών περιστατικών, ενώ χειρουργός εξειδικευμένος σε επιπλεγμένα πυελικά χειρουργεία θα πρέπει να είναι διαθέσιμος από την αρχή της επέμβασης και σε όλη τη διάρκεια της. Προγραμματισμένη εκλεκτική καισαρική τομή θα πρέπει να προτιμάται για γυναίκες με διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, καθώς σχετίζεται με μείωση επιπλοκών λόγω των μειωμένων απωλειών αίματος. Ο ρόλος της αμφοτερόπλευρης απολίνωσης έσω λαγονίου κατά τη διάρκεια της μαιευτικής υστερεκτομής για διαταραχές φάσματος διεισδυτικού πλακούντα είναι προς το παρόν ασαφής. Σε απουσία αυτόματου διαχωρισμού του πλακούντα, ο πλακούντας θα πρέπει να διατηρείται *in situ* για την ελαχιστοποίηση των απωλειών αίματος, κατά την προγραμματισμένη μαιευτική υστερεκτομή και να μην χορηγούνται μητροσυσπαστικά. Η ολική υστερεκτομή με τον πλακούντα *in situ* προτιμάται από την υφολική σε περιπτώσεις προδρομικού, στιφρού ή διεισδυτικού πλακούντα ενώ σε περιπτώσεις διεισδυτικού πλακούντα, με εκτεταμένη πυελική επέκταση, υστερεκτομή σε δεύτερο χρόνο με διατήρηση του πλακούντα *in situ* θα πρέπει να εξετάζεται. Οι περισσότερες περιπτώσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προγραμματισμένη μαιευτική υστερεκτομή μετά από καισαρική πριν την έναρξη του τοκετού ή αιμορραγίας. Η οριστική διάγνωση, όμως μπορεί να επιτευχθεί κλινικά κατά τον τοκετό και θα πρέπει να επιβεβαιωθεί ιστοπαθολογικά όποτε αυτό καταστεί δυνατόν.

Σε ότι αφορά τη συντηρητική αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, η διατήρηση του πλακούντα *in situ* είναι μια επιλογή για τις γυναίκες που συμφωνούν για συνεχές στενό follow-up σε εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς και επιθυμούν διατήρηση της γονιμότητας. Η τεχνική εκρίζωσης ή βίαιη αφαίρεση του πλακούντα πρέπει να εγκαταληφθεί, ενώ όταν επιχειρείται συντηρητική αντιμετώπιση σε περιστατικά διαταραχών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα, που έχουν διαγνωσθεί προγεννητικά, η ακριβής θέση του πλακούντα πρέπει να επιβεβαιώνεται με προεγχειρητικό υπέρηχο και θα πρέπει να είναι διαθέσιμος εξοπλισμός και εξειδικευμένη χειρουργική ομάδα σε ετοιμότητα, για τέλεση επείγουσας υστερεκτομής. Μετά τον τοκετό και μόνο σε περιπτώσεις χωρίς κλινική ένδειξη διεισδυτικών διαταραχών, ο χειρουργός μπορεί να προσπαθεί με προσοχή, την απομάκρυνση του πλακούντα με ελεγχόμενη έλξη του ομφαλίου λώρου και τη χρήση μητροσυσπαστικών. Η χρήση της μεθοτρεξάτης δεν συνιστάται καθώς δεν έχει πιστοποιηθεί μέχρι στιγμής η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της. Οι γυναίκες

που επιθυμούν συντηρητική αντιμετώπιση, πρέπει να ενημερώνονται ότι ο κίνδυνος επανεμφάνισης επιπλοκών φάσματος διεισδυτικού πλακούντα σε επόμενη κύηση είναι μεγάλος.

Η πολλαπλή νοσηρότητα του διεισδυτικού πλακούντα, συμπεριλαμβανομένων και των ψυχοκοινωνικών επιδράσεων, πρέπει να μας οδηγήσει σε στενή παρακολούθηση μετεγχειρητικά και στην περίοδο της λοχείας. Είναι λογικό να σκεφτούμε επιπρόσθετες ιατρικές επισκέψεις με την πρώτη να λαμβάνει χώρα μία εβδομάδα μετά τον τοκετό. Το στενό follow-up επιτρέπει την γρήγορη αναγνώριση άμεσων και όψιμων επιπλοκών, την εκτίμηση του συναισθήματος και την παροχή κατάλληλης υποστήριξης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι δυσκολίες της ανάκαμψης από μία μεγάλη χειρουργική επέμβαση, η επίδραση της νεογνικής νοσηρότητας και πιθανής θνητότητας στο συναισθήμα, καθώς και η προσαρμογή στην απώλεια της γονιμότητας και να αντιμετωπίζονται οι προβληματισμοί και οι ανησυχίες της γυναίκας σε επίπεδο εξειδικευμένης ψυχολογικής αντιμετώπισης. Το ενδιαφέρον μας θα πρέπει να εστιάζεται και στη συνέχεια του screening test σε περίπτωση διατήρησης του τραχήλου και η πιθανή ανάγκη για θεραπεία υποκατάστασης σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης ωοθηκεκτομής. Σε γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν χωρίς υστερεκτομή η συμβουλευτική πρέπει να εστιάζει στον αδιευκρίνιστο κίνδυνο επανεμφάνισης διεισδυτικού πλακούντα και στο διάστημα που θα πρέπει να μεσολαβήσει μεταξύ των κυήσεων. Η ακόλουθη κύηση θα πρέπει να παρακολουθηθεί από νωρίς και στενά, ενώ ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί κατά τον τοκετό και την περιγεννητική περίοδο.

Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για την ταυτοποίηση μεθόδων δευτερογενούς πρόληψης, εναλλακτικών μεθόδων διάγνωσης, χειρουργικών τεχνικών αντιμετώπισης, αλλά και κατάλληλων στρατηγικών συντηρητικής αντιμετώπισης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η εργασία αυτή μελετά τη θαυμαστή και πολύπλοκη διεργασία της πλακουντοποίησης και την παρέκκλιση της από τα φυσιολογικά μονοπάτια περιορισμού της, που οδηγούν στην διεισδυτική πλακουντοποίηση.

Σκοπός - Υλικό και Μέθοδος

Σκοπός της εργασίας είναι να επιτελέσει στην εξοκείωση των παρόχων μαιευτικής φροντίδας με την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, τη διάγνωση ιστολογική και κλινική, αλλά και την απαρτιωμένη αντιμετώπιση τους, σύμφωνα με τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα, αποτελέσματα προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, μετα-αναλύσεων, αλλά και νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών από τις πλέον έγκριτες επιστημονικές εταιρείες. Έγινε αναζήτηση στην έντυπη και ηλεκτρονική βιβλιογραφία, ανάλυση των αποτελεσμάτων και οργανωμένη σύνθεση - συγγραφή του παρόντος, ώστε να συμπεριληφθούν η επιδημιολογία, οι παράγοντες κινδύνου, η προγεννητική διάγνωση, η μη συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση, η συντηρητική αντιμετώπιση των διαταραχών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα, με ανάλυση των πλεονεκτημάτων, μειονεκτημάτων, αλλά και των επιπλοκών των διαφορετικών τεχνικών αντιμετώπισης.

Συμπεράσματα

Οι διαταραχές του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα είναι ένα αυξανόμενο μαιευτικό ζήτημα, παράλληλα με την αύξηση στη συχνότητα των καισαρικών τομών και αποτελεί σημαντική αιτία μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας.. Η ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα είναι αποτέλεσμα προβληματικής φθαρτοποίησης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που έχουν αναπτυχθεί φυσιολογικά για την παρεμπόδιση της υπέρμετρης διήθησης της τροφοβλάστης, μπορεί να μην είναι αποτελεσματικοί. Η υπερηχογραφία θα πρέπει να εκτελείται από πεπειραμένο υπερηχογραφιστή και τα υπερηχογραφικά σημεία θα πρέπει να τυποποιηθούν, ώστε να εξαλειφθεί στο ελάχιστο η υποκειμενικότητα της εξέτασης αυτής. Μία ομάδα ιατρών με διαφορετικές εξειδικεύσεις απαιτείται για την βέλτιστη αντιμετώπιση περιστατικών με υποψία διεισδυτικού πλακούντα. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για την ταυτοποίηση μεθόδων δευτερογενούς πρόληψης, εναλλακτικών μεθόδων διάγνωσης, χειρουργικών τεχνικών αντιμετώπισης, αλλά και κατάλληλων στρατηγικών συντηρητικής αντιμετώπισης.

Λέξεις κλειδιά

Ανώμαλη πλακουντοποίηση, διεισδυτικός, στιφρός, συμφυτικός, πλακούντας, αιμορραγία, μαιευτική υστερεκτομή, ένδειξη πρόωρου τοκετού.

SUMMARY

Introduction

This study focuses on the excellent but complex process of placentation and its deviation from the normal restriction pathways that lead to abnormal invasive placentation.

Purpose - Materials and Method

The purpose of this study is to educate the obstetric care providers, with the epidemiology, risk factors, the histologic and clinical diagnosis and management of these disorders according to new data, reviews, meta-analyses and guidelines from the world's finest obstetric societies. The printed and online literature was reviewed, searching for manifestations of epidemiology, risk factors, prenatal diagnosis, non conservative surgical and conservative management of PAS disorders, with pros and cons and complication analysis. The results were analysed and this study was composed and based on them.

Conclusions

As the incidence of cesarean deliveries have increased, placenta accreta also has increased and is an important cause of maternal and fetal/neonatal morbidity and mortality. Placenta accreta occurs due to abnormal adherence of the placenta to the myometrium instead of the decidua during the first trimester of pregnancy. In patients at risk for accreta, obstetric ultrasonography performed by an experienced provider should be obtained and standardized description and name for all the ultrasound signs used for the prenatal diagnosis of placenta accreta should be held, in an attempt to reduce errors due to the subjectivity involved in making the diagnosis. A multidisciplinary team in a center with expertise in managing placenta accreta should care for cases of suspected accreta. Additional research is needed to identify optimal methods of secondary prevention, alternative modalities for diagnosis, surgical techniques and appropriate conservative management strategies.

Keywords

Abnormal placentation, accreta, increta, percreta, placenta, hemorrhage, cesarean hysterectomy, indicated preterm delivery.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τη διεύθυνση της Γ΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής του ΕΚΠΑ και προσωπικά τον Καθηγητή κύριο Παπαντωνίου, του οποίου το έργο στην αντιμετώπιση των περιστατικών του φάσματος του διεισδυτικού πλακούντα στην πτέρυγα Βενιζέλου της Α΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής, όπου είχα την τιμή και την τύχη να εργαστώ υπό την επιστημονική του επίβλεψη και καθοδήγηση, αποτέλεσε πηγή έμπνευσης και ερέθισμα για ενδελεχή μελέτη της νόσολογικής αυτής οντότητας, τους καθηγητές και όσους εργάστηκαν για την απαρτιωμένη εκπαίδευση μας, στα πλαίσια του προγράμματος σπουδών του μεταπτυχιακού προγράμματος, τον κύριο Γραμματικάκη για τη συνεργασία και την υποστήριξη του στην προετοιμασία αυτού του πονήματος, τόσο σε επιστημονικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο προθυμίας για επίλυση οποιουδήποτε προβλήματος ανέκυψε σε όλη αυτήν την ακαδημαϊκή πορεία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

2012. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol*, 120, 207-11.
- ABBAS, F., TALATI, J., WASTI, S., AKRAM, S., GHAFAR, S. & QURESHI, R. 2000. Placenta percreta with bladder invasion as a cause of life threatening hemorrhage. *The Journal of urology*, 164, 1270-1274.
- ABRAMOVICH, D. R., GARDEN, A., JANDIAL, L. & PAGE, K. R. 1979. Fetal swallowing and voiding in relation to hydramnios. *Obstet Gynecol*, 54, 15-20.
- ADLER, E., MADANKUMAR, R., ROSNER, M. & REZNIK, S. E. 2014. Increased placental trophoblast inclusions in placenta accreta. *Placenta*, 35, 1075-1078.
- AHERNE, W. & DUNNILL, M. S. 1966. Morphometry of the human placenta. *Br Med Bull*, 22, 5-8.
- AIRAS, U. & HEINONEN, S. 2002. Clinical significance of true umbilical knots: a population-based analysis. *Am J Perinatol*, 19, 127-32.
- AL-KHAN, A., GUPTA, V., ILLSLEY, N. P., MANNION, C., KOENIG, C., BOGOMOL, A., ALVAREZ, M. & ZAMUDIO, S. 2013. Maternal and Fetal Outcomes in Placenta Accreta After Institution of Team-Managed Care. *Reproductive Sciences*, 21, 761-771.
- ALANIS, M., HURST, B. S., MARSHBURN, P. B. & MATTHEWS, M. L. 2006a. Conservative management of placenta increta with selective arterial embolization preserves future fertility and results in a favorable outcome in subsequent pregnancies. *Fertility and sterility*, 86, 1514. e3-1514. e7.
- ALBRIGHT, C. M., ROUSE, D. J. & WERNER, E. F. 2014. Cost savings of red cell salvage during cesarean delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 124, 690-696.
- ALFIREVIC, Z., ELBOURNE, D., PAVORD, S., BOLTE, A., VAN GEIJN, H., MERCIER, F., AHONEN, J., BREMME, K., BØDKER, B., MAGNÚSDÓTTIR, E. M., SALVESEN, K., PRENDIVILLE, W., TRUESDALE, A., CLEMENS, F., PIERCY, D. & GYTE, G. 2007. Use of Recombinant Activated Factor VII in Primary Postpartum Hemorrhage: The Northern European Registry 2000–2004. *Obstetrics & Gynecology*, 110, 1270-1278.
- ALFIREVIC, Z., TANG, A. W., COLLINS, S., ROBSON, S. & PALACIOS- JARAQUEMADA, J. 2016. Pro forma for ultrasound reporting in suspected abnormally invasive placenta (AIP): an international consensus. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47, 276-278.
- ALGEBALLY, A. M., YOUSEF, R. R. H., BADR, S. S. H., AL OBEIDLY, A., SZMIGIELSKI, W. & AL IBRAHIM, A. A. 2014. The value of ultrasound and magnetic resonance imaging in diagnostics and prediction of morbidity in cases of placenta previa with abnormal placentation. *Polish journal of radiology*, 79, 409-416.
- ALLEN, L., JAUNIAUX, E., HOBSON, S., PAPILLON-SMITH, J. & BELFORT, M. A. 2018a. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Nonconservative surgical management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 140, 281-290.
- AMSALEM, H., KINGDOM, J. C., FARINE, D., ALLEN, L., YINON, Y., D'SOUZA, D. L., KACHURA, J., PANTAZI, S. & WINDRIM, R. 2011. Planned caesarean hysterectomy versus “conserving” caesarean section in

- patients with placenta accreta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 33, 1005-1010.
- ANANTH, C. V., DEMISSIE, K., SMULIAN, J. C. & VINTZILEOS, A. M. 2003a. Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 275-81.
- ANANTH, C. V., SMULIAN, J. C. & VINTZILEOS, A. M. 1997. The association of placenta previa with history of cesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 177, 1071-8.
- ANANTH, C. V., SMULIAN, J. C. & VINTZILEOS, A. M. 2003b. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 1299-304.
- ANGSTMANN, T., GARD, G., HARRINGTON, T., WARD, E., THOMSON, A. & GILES, W. 2010a. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202, 38.e1-38.e9.
- ARENDAS, K., LORTIE, K. J. & SINGH, S. S. 2012a. Delayed laparoscopic management of placenta increta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 34, 186-189.
- ARNHOLDT, H., MEISEL, F., FANDREY, K. & LOHRS, U. 1991. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 60, 365-72.
- ASİCİOĞLU, O., ŞAHBAZ, A., GÜNGÖRDÜK, K., YILDIRIM, G., ASİCİOĞLU, B. B. & ÜLKER, V. 2014. Maternal and perinatal outcomes in women with placenta praevia and accreta in teaching hospitals in Western Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 34, 462-466.
- BABINSZKI, A., KERENYI, T., TOROK, O., GRAZI, V., LAPINSKI, R. H. & BERKOWITZ, R. L. 1999. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol*, 181, 669-74.
- BAI, Y., LUO, X., LI, Q., YIN, N., FU, X., ZHANG, H. & QI, H. 2016. High-intensity focused ultrasound treatment of placenta accreta after vaginal delivery: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47, 492-8.
- BAILIT, J. L., GROBMAN, W. A., RICE, M. M., REDDY, U. M., WAPNER, R. J., VARNER, M. W., LEVENO, K. J., IAMS, J. D., TITA, A. T., SAADE, G., ROUSE, D. J. & BLACKWELL, S. C. 2015b. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol*, 125, 683-9.
- BALLAS, J., HULL, A. D., SAENZ, C., WARSHAK, C. R., ROBERTS, A. C., RESNIK, R. R., MOORE, T. R. & RAMOS, G. A. 2012. Preoperative intravascular balloon catheters and surgical outcomes in pregnancies complicated by placenta accreta: a management paradox. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207, 216. e1-216. e5.
- BARBER JR, J. T., TRESSLER, T. B., WILLIS, G. S., MARTINEZ, F. J., PEISNER, D. B., GOODMAN, J. D. & TABOADA, C. D. 2011. Arteriovenous malformation identification after conservative management of placenta percreta with uterine artery embolization and adjunctive therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 204, e4-e8.
- BARNEA, E. R. & KAPLAN, M. 1989. Spontaneous, gonadotropin-releasing hormone-induced, and progesterone-inhibited pulsatile secretion of human

- chorionic gonadotropin in the first trimester placenta in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 69, 215-7.
- BARTELS, H. C., POSTLE, J. D., DOWNEY, P. & BRENNAN, D. J. 2018. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. *Disease markers*, 2018, 1507674-1507674.
- BAULIES, S., MAIZ, N., MUNOZ, A., TORRENTS, M., ECHEVARRIA, M. & SERRA, B. 2007. Prenatal ultrasound diagnosis of vasa praevia and analysis of risk factors. *Prenat Diagn*, 27, 595-9.
- BAUWENS, J., COULON, C., AZAÏS, H., BIGOT, J. & HOUFFLIN-DEBARGE, V. 2014. Placenta accreta : peut-on faire le diagnostic en anténatal ? Apport de l'échographie et de l'IRM. À propos de 27 cas. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42, 306-311.
- BECK, T., SCHWEIKHART, G. & STOLZ, E. 1986. Immunohistochemical location of HPL, SP1 and beta-HCG in normal placentas of varying gestational age. *Arch Gynecol*, 239, 63-74.
- BELFORT, M. A. 2010. Placenta accreta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203, 430-439.
- BELFORT, M. A. 2011. Indicated Preterm Birth for Placenta Accreta. *Seminars in Perinatology*, 35, 252-256.
- BELFORT, M. A., COMMITTEE, P. & MEDICINE, S. F. M.-F. 2010. Placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203, 430-439.
- BELFORT, M. A., SHAMSHIRAZ, A. A. & FOX, K. 2017a. Minimizing blood loss at cesarean-hysterectomy for placenta previa percreta. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216, 78. e1-78. e2.
- BELFORT, M. A., SHAMSHIRSAZ, A. A. & FOX, K. A. 2017b. A technique to positively identify the vaginal fornices during complicated postpartum hysterectomy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 217, 222. e1-222. e3.
- BEN NAGI, J., OFILI-YEBOVI, D., MARSH, M. & JURKOVIC, D. 2005. First-trimester cesarean scar pregnancy evolving into placenta previa/accreta at term. *J Ultrasound Med*, 24, 1569-73.
- BENIRSCHKE, K. 1998. Remarkable placenta. *Clin Anat*, 11, 194-205.
- BENIRSCHKE, K., GRAHAM, B. & BAERGEN, R. N. 2012. *Pathology of the human placenta*, Springer.
- BERGH, P. A. & NAVOT, D. 1992. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil Steril*, 58, 537-42.
- BEUKER, J. M., ERWICH, J. J. & KHONG, T. Y. 2005. Is endomyometrial injury during termination of pregnancy or curettage following miscarriage the precursor to placenta accreta? *J Clin Pathol*, 58, 273-5.
- BHIDE, A., SEBIRE, N., ABUHAMAD, A., ACHARYA, G. & SILVER, R. 2017. Morbidly adherent placenta: the need for standardization. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49, 559-563.
- BISCHOF, P., MEISSER, A. & CAMPANA, A. 2002. Control of MMP-9 expression at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol*, 55, 3-10.
- BISHOP, S., BUTLER, K., MONAGHAN, S., CHAN, K., MURPHY, G. & EDOZIEN, L. 2011. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 20, 70-73.

- BISSCHOP, C. N. S., SCHAAP, T. P., VOGELVANG, T. E. & SCHOLTEN, P. C. 2011. Invasive placentation and uterus preserving treatment modalities: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 284, 491-502.
- BLEKER, O. P., KLOOSTERMAN, G. J., MIERAS, D. J., OOSTING, J. & SALLE, H. J. 1975. Intervillous space during uterine contractions in human subjects: an ultrasonic study. *Am J Obstet Gynecol*, 123, 697-9.
- BODNER, L. J., NOSHER, J. L., GRIBBIN, C., SIEGEL, R. L., BEALE, S. & SCORZA, W. 2006. Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 29, 354-361.
- BONENFANT, M., PROVOST, P. R., DROLET, R. & TREMBLAY, Y. 2000. Localization of type 1 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase mRNA and protein in syncytiotrophoblasts and invasive cytotrophoblasts in the human term villi. *J Endocrinol*, 165, 217-22.
- BORELL, U., FERNSTROM, I. & WESTMAN, A. 1958. [Arteriographic study of placental circulation]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 18, 1-9.
- BOUMA, L. S., BOLTE, A. C. & VAN GEIJN, H. P. 2008. Use of recombinant activated factor VII in massive postpartum haemorrhage. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 137, 172-177.
- BOURNE, G. 1962. The foetal membranes. A review of the anatomy of normal amnion and chorion and some aspects of their function. *Postgrad Med J*, 38, 193-201.
- BOUVIER, A., SENTILHES, L., THOUVENY, F., BOUET, P.-E., GILLARD, P., WILLOTEAUX, S. & AUBÉ, C. 2012. Planned caesarean in the interventional radiology cath lab to enable immediate uterine artery embolization for the conservative treatment of placenta accreta. *Clinical radiology*, 67, 1089-1094.
- BOWMAN, Z. S., ELLER, A. G., BARDSLEY, T. R., GREENE, T., VARNER, M. W. & SILVER, R. M. 2014a. Risk factors for placenta accreta: a large prospective cohort. *Am J Perinatol*, 31, 799-804.
- BOWMAN, Z. S., ELLER, A. G., KENNEDY, A. M., RICHARDS, D. S., WINTER III, T. C., WOODWARD, P. J. & SILVER, R. M. 2014b. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*, 211, 177. e1-177. e7.
- BOWMAN, Z. S., MANUCK, T. A., ELLER, A. G., SIMONS, M. & SILVER, R. M. 2014d. Risk factors for unscheduled delivery in patients with placenta accreta. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 210, 241.e1-241.e6.
- BOWMAN, Z. S., SIMONS, M., SOK, C. & DRAPER, M. L. 2014f. Cervical insufficiency and placenta accreta after prior pelvic radiation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 34, 735-735.
- BOZZETTI, P., FERRARI, M. M., MARCONI, A. M., FERRAZZI, E., PARDI, G., MAKOWSKI, E. L. & BATTAGLIA, F. C. 1988. The relationship of maternal and fetal glucose concentrations in the human from midgestation until term. *Metabolism*, 37, 358-63.
- BRACE, R. A. & WOLF, E. J. 1989. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 161, 382-8.
- BRADBURY, J. T., BROWN, W. E. & GRAY, L. A. 1950. Maintenance of the corpus luteum and physiologic actions of progesterone. *Omnia Med*, 28, 459-60.

- BREEN, J. L., NEUBECKER, R., GREGORI, C. A. & FRANKLIN, J. E., JR. 1977. Placenta accreta, increta, and percreta. A survey of 40 cases. *Obstet Gynecol*, 49, 43-7.
- BRENNAN, D. J., SCHULZE, B., CHETTY, N., CRANDON, A., PETERSEN, S. G., GARDENER, G. & PERRIN, L. 2015. Surgical management of abnormally invasive placenta: a retrospective cohort study demonstrating the benefits of a standardized operative approach. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 94, 1380-1386.
- BRETELLE, F., COURBIÈRE, B., MAZOUNI, C., AGOSTINI, A., CRAVELLO, L., BOUBLI, L., GAMERRE, M. & D'ERCOLE, C. 2007. Management of placenta accreta: Morbidity and outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 133, 34-39.
- BREYMAN, C., MILMAN, N., MEZZACASA, A., BERNARD, R. & DUDENHAUSEN, J. 2017. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*, 45, 443-453.
- BROOKFIELD, K. F., GOODNOUGH, L. T., LYELL, D. J. & BUTWICK, A. J. 2014. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *Transfusion*, 54, 1530-1536.
- BUDORICK, N. E., FIGUEROA, R., VIZCARRA, M. & SHIN, J. 2017. Another look at ultrasound and magnetic resonance imaging for diagnosis of placenta accreta. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30, 2422-2427.
- BUTT, K., GAGNON, A. & DELISLE, M.-F. 2002. Failure of methotrexate and internal iliac balloon catheterization to manage placenta percreta. *Obstetrics & Gynecology*, 99, 981-982.
- BUTWICK, A., CARVALHO, B. & EL-SAYED, Y. 2014. Risk factors for obstetric morbidity in patients with uterine atony undergoing caesarean delivery. *British journal of anaesthesia*, 113, 661-668.
- BYRNE, J. & BLANC, W. A. 1985. Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol*, 151, 340-2.
- CALI, G., FORLANI, F., GIAMBANCO, L., AMICO, M. L., VALLONE, M., PUCCIO, G. & LUIGI, A. 2014. Prophylactic use of intravascular balloon catheters in women with placenta accreta, increta and percreta. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 179, 36-41.
- CALI, G., FORLANI, F., TIMOR-TRITSCH, I. E., PALACIOS-JARAQUEMADA, J., MINNECI, G. & D'ANTONIO, F. 2017. Natural history of Cesarean scar pregnancy on prenatal ultrasound: the crossover sign. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50, 100-104.
- CALI, G., GIAMBANCO, L., PUCCIO, G. & FORLANI, F. 2013. Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 406-12.
- CALÌ, G., TIMOR-TRITSCH, I., PALACIOS-JARAQUEMADA, J., MONTEAUGUDO, A., BUCA, D., FORLANI, F., FAMILIARI, A., SCAMBIA, G., ACHARYA, G. & D'ANTONIO, F. 2018. Outcome of Cesarean scar pregnancy managed expectantly: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51, 169-175.
- CAMUZCUOGLU, A., VURAL, M., HILALI, N. G., INCEBIYIK, A., YUCE, H. H., KUCUK, A. & CAMUZCUOGLU, H. 2016. Surgical management of 58

- patients with placenta praevia percreta. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128, 360-366.
- CARNEVALE, F. C., KONDO, M. M., DE OLIVEIRA SOUSA, W., SANTOS, A. B., DA MOTTA LEAL FILHO, J. M., MOREIRA, A. M., BARONI, R. H., FRANCISCO, R. P. V. & ZUGAIB, M. 2011. Perioperative temporary occlusion of the internal iliac arteries as prophylaxis in cesarean section at risk of hemorrhage in placenta accreta. *Cardiovascular and interventional radiology*, 34, 758-764.
- CARSON, D. D. 2002. The glycobiology of implantation. *Front Biosci*, 7, d1535-44.
- CHAMA, C. M., WANONYI, I. K. & USMAN, J. D. 2004. From low-lying implantation to placenta praevia: a longitudinal ultrasonic assessment. *J Obstet Gynaecol*, 24, 516-8.
- CHANDRAHARAN, E., RAO, S., BELLI, A. M. & ARULKUMARAN, S. 2012. The Triple- P procedure as a conservative surgical alternative to peripartum hysterectomy for placenta percreta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 117, 191-194.
- CHANTRAINE, F., NISOLLE, M., PETIT, P., SCHAAPS, J. P. & FOIDART, J. M. 2012. Individual decisions in placenta increta and percreta: a case series. *J Perinat Med*, 40, 265-70.
- CHEN, Y.-J., WANG, P.-H., LIU, W.-M., LAI, C.-R., SHU, L.-P. & HUNG, J.-H. 2002. Placenta accreta diagnosed at 9 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 19, 620-622.
- CHENG, K. K. & LEE, M. M. 2015. Rising incidence of morbidly adherent placenta and its association with previous caesarean section: a 15-year analysis in a tertiary hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 21, 511-7.
- CHIANG, Y.-C., SHIH, J.-C. & LEE, C.-N. 2006. Septic Shock after Conservative Management for Placenta Accreta. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 45, 64-66.
- CHIU, T. L., SADLER, L. & WISE, M. R. 2013. Placenta praevia after prior caesarean section: An exploratory case-control study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 53, 455-458.
- CHO, J. H., JUN, H. S. & LEE, C. N. 2000. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, 96, 129-131.
- CHOU, M. M., HO, E. S. C. & LEE, Y. H. 2000. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 15, 28-35.
- CHOU, M. M., KUNG, H. F., HWANG, J. I., CHEN, W. C. & TSENG, J. J. 2015. Temporary prophylactic intravascular balloon occlusion of the common iliac arteries before cesarean hysterectomy for controlling operative blood loss in abnormal placentation. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54, 493-498.
- CHOU, M. M., TSENG, J. J., HO, E. S. C. & HWANG, J. I. 2001a. Three-dimensional color power Doppler imaging in the assessment of uteroplacental neovascularization in placenta previa increta/percreta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185, 1257-1260.
- CHOU, M. M., TSENG, J. J., HWANG, J. I., HO, E. S. C. & LEE, Y. H. 2001b. Sonographic appearance of tornado blood flow in placenta previa accreta/increta. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 17, 362-363.

- CHOULIARAS, S., HICKLING, D. & TUCK, J. 2009. Thromboembolism of the leg following prophylactic balloon occlusion of the uterine arteries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116, 1278-1279.
- CLARK, S. L., BELFORT, M. A., DILDY, G. A., HERBST, M. A., MEYERS, J. A. & HANKINS, G. D. 2008. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199, 36.e1-36.e5.
- CLAUSEN, C., LÖNN, L. & LANGHOFF- ROOS, J. 2014. Management of placenta percreta: a review of published cases. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 93, 138-143.
- CLAUSEN, C., STENSBALLE, J., ALBRECHTSEN, C. K., HANSEN, M. A., LÖNN, L. & LANGHOFF- ROOS, J. 2013. Balloon occlusion of the internal iliac arteries in the multidisciplinary management of placenta percreta. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92, 386-391.
- CLEARY-GOLDMAN, J., MALONE, F. D., VIDAVER, J., BALL, R. H., NYBERG, D. A., COMSTOCK, C. H., SAADE, G. R., EDDLEMAN, K. A., KLUGMAN, S., DUGOFF, L., TIMOR-TRITSCH, I. E., CRAIGO, S. D., CARR, S. R., WOLFE, H. M., BIANCHI, D. W. & D'ALTON, M. 2005. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol*, 105, 983-90.
- CLYMAN, R. I. & HEYMANN, M. A. 1981. Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am*, 28, 77-93.
- COLLINS, S. L., ASHCROFT, A., BRAUN, T., CALDA, P., LANGHOFF- ROOS, J., MOREL, O., STEFANOVIC, V., TUTSCHEK, B., CHANTRAINE, F. & PLACENTA, E. W. G. O. A. I. 2016. Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47, 271-275.
- COLLINS, S. L., STEVENSON, G. N., AL-KHAN, A., ILLSLEY, N. P., IMPEY, L., PAPPAS, L. & ZAMUDIO, S. 2015. Three-Dimensional Power Doppler Ultrasonography for Diagnosing Abnormally Invasive Placenta and Quantifying the Risk. *Obstet Gynecol*, 126, 645-53.
- COLMORN, L. B. & KREBS, L. 2017. Mode of first delivery and severe maternal complications in the subsequent pregnancy. 96, 1053-1062.
- COLMORN, L. B., PETERSEN, K. B., JAKOBSSON, M., LINDQVIST, P. G., KLUNGSOYR, K., KALLEN, K., BJARNADOTTIR, R. I., TAPPER, A. M., BORDAHL, P. E., GOTTVALL, K., THURN, L., GISSLER, M., KREBS, L. & LANGHOFF-ROOS, J. 2015. The Nordic Obstetric Surveillance Study: a study of complete uterine rupture, abnormally invasive placenta, peripartum hysterectomy, and severe blood loss at delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94, 734-744.
- COMSTOCK, C. H., LOVE, J. J., BRONSTEEN, R. A., LEE, W., VETTRAINO, I. M., HUANG, R. R. & LORENZ, R. P. 2004a. Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190, 1135-1140.
- CORBACHO, A. M., MARTINEZ DE LA ESCALERA, G. & CLAPP, C. 2002. Roles of prolactin and related members of the prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol*, 173, 219-38.
- COYA, R., MARTUL, P., ALGORTA, J., ANIEL-QUIROGA, M. A., BUSTURIA, M. A. & SENARIS, R. 2005. Progesterone and human placental lactogen

- inhibit leptin secretion on cultured trophoblast cells from human placentas at term. *Gynecol Endocrinol*, 21, 27-32.
- CRANE, J. M., VAN DEN HOF, M. C., DODDS, L., ARMSON, B. A. & LISTON, R. 1999. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol*, 93, 541-4.
- CRAWFORD, J. M. 1959. A study of human placental growth with observations on the placenta in erythroblastosis foetalis. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 66, 885-96.
- CREANGA, A. A., BATEMAN, B. T., BUTWICK, A. J., RALEIGH, L., MAEDA, A., KUKLINA, E. & CALLAGHAN, W. M. 2015. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213.
- D'ANTONIO, F., IACOVELLA, C. & BHIDE, A. 2013. Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta- analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 42, 509-517.
- D'ANTONIO, F., IACOVELLA, C., PALACIOS-JARAQUEMADA, J., BRUNO, C. H., MANZOLI, L. & BHIDE, A. 2014a. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44, 8-16.
- D'SOUZA, D. L., KINGDOM, J. C., AMSALEM, H., BEECROFT, J. R., WINDRIM, R. C. & KACHURA, J. R. 2015. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 66, 179-184.
- DANNHEIM, K., SHAINKER, S. A. & HECHT, J. L. 2016. Hysterectomy for placenta accreta; methods for gross and microscopic pathology examination. *Arch Gynecol Obstet*, 293, 951-8.
- DAWES, G. S. 1962. The umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol*, 84, 1634-48.
- 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, 159-162.
- DESCARGUES, G., DOUVIRIN, F., DEGRÉ, S., LEMOINE, J. P., MARPEAU, L. C. & CLAVIER, E. 2001. Abnormal placentation and selective embolization of the uterine arteries. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 99, 47-52.
- DI SPIEZIO SARDO, A., SACCONE, G., MCCURDY, R., BUJOLD, E., BIFULCO, G. & BERGHELLA, V. 2017. Risk of Cesarean scar defect following single- vs double- layer uterine closure: systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50, 578-583.
- DICZFALUSY, E. 1960. Endocrine functions of the human placenta. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)*, 34(Suppl 50), 129-34.
- DILAURO, M., DASON, S. & ATHREYA, S. 2012. Prophylactic balloon occlusion of internal iliac arteries in women with placenta accreta: literature review and analysis. *Clinical radiology*, 67, 515-520.
- DINKEL, H.-P., DÜRIG, P., SCHNATTERBECK, P. & TRILLER, J. 2003. Percutaneous Treatment of Placenta Percreta Using Coil Embolization. *Journal of Endovascular Therapy*, 10, 158-162.
- DOWNES, K. L., HINKLE, S. N., SJAARDA, L. A., ALBERT, P. S. & GRANTZ, K. L. 2015. Previous prelabor or intrapartum cesarean delivery and risk of

- placenta previa. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212, 669.e1-669.e6.
- DRUZIN, M. L. 1989. Packing of lower uterine segment for control of postcesarean bleeding in instances of placenta previa. *Surg Gynecol Obstet*, 169, 543-5.
- DUAN, X.-H., WANG, Y.-L., HAN, X.-W., CHEN, Z.-M., CHU, Q.-J., WANG, L. & HAI, D.-D. 2015. Caesarean section combined with temporary aortic balloon occlusion followed by uterine artery embolisation for the management of placenta accreta. *Clinical radiology*, 70, 932-937.
- DUBOIS, J., GAREL, L., GRIGNON, A., LEMAY, M. & LEDUC, L. 1997. Placenta percreta: balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood losses. *American journal of obstetrics and gynecology*, 176, 723-726.
- EL GELANY, S. A., ABDELRAHEIM, A. R., MO'MEN, M. M., EL-RAB, M. T. G., YOUSEF, A. M., IBRAHIM, E. M. & KHALIFA, E. M. 2015. The cervix as a natural tamponade in postpartum hemorrhage caused by placenta previa and placenta previa accreta: a prospective study. *BMC pregnancy and childbirth*, 15, 295.
- ELAGAMY, A., ABDELAZIZ, A. & ELLAITHY, M. 2013. The use of cell salvage in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *International journal of obstetric anesthesia*, 22, 289-293.
- ELLER, A., PORTER, T., SOISSON, P. & SILVER, R. 2009a. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116, 648-654.
- ELLER, A. G., BENNETT, M. A., SHARSHINER, M., MASHETER, C., SOISSON, A. P., DODSON, M. & SILVER, R. M. 2011a. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstetrics & Gynecology*, 117, 331-337.
- ELLER, A. G., PORTER, T. F., SOISSON, P. & SILVER, R. M. 2009b. Optimal management strategies for placenta accreta. *Bjog*, 116, 648-54.
- ESAKOFF, T. F., HANDLER, S. J., GRANADOS, J. M. & CAUGHEY, A. B. 2012. PAMUS: placenta accreta management across the United States. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 761-765.
- ESAKOFF, T. F., SPARKS, T. N., KAIMAL, A. J., KIM, L. H., FELDSTEIN, V. A., GOLDSTEIN, R. B., CHENG, Y. W. & CAUGHEY, A. B. 2011. Diagnosis and morbidity of placenta accreta. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37, 324-327.
- ESH-BRODER, E., ARIEL, I., ABAS-BASHIR, N., BDOLAH, Y. & CELNIKIER, D. H. 2011. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *Bjog*, 118, 1084-9.
- ESHKOLI, T., WEINTRAUB, A. Y., SERGIENKO, R. & SHEINER, E. 2013. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol*, 208, 219.e1-7.
- ESPER, S. A. & WATERS, J. H. 2011. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. *Blood Transfusion*, 9, 139.
- FAN, D., LI, S., WU, S., WANG, W., YE, S., XIA, Q., LIU, L., FENG, J., WU, S., GUO, X. & LIU, Z. 2017. Prevalence of abnormally invasive placenta among deliveries in mainland China: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*, 96, e6636-e6636.
- FARINE, D., FOX, H. E., JAKOBSON, S. & TIMOR-TRITSCH, I. E. 1988. Vaginal ultrasound for diagnosis of placenta previa. *Am J Obstet Gynecol*, 159, 566-9.

- FELDMAN, D. M., BORGIDA, A. F., TRYMBULAK, W. P., BARSOOM, M. J., SANDERS, M. M. & RODIS, J. F. 2002. Clinical implications of velamentous cord insertion in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 186, 809-11.
- FINBERG, H. & WILLIAMS, J. 1992. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *Journal of ultrasound in medicine*, 11, 333-343.
- FITZPATRICK, K., SELLERS, S., SPARK, P., KURINCZUK, J., BROCKLEHURST, P. & KNIGHT, M. 2014a. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population- based descriptive study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121, 62-71.
- FITZPATRICK, K. E., SELLERS, S., SPARK, P., KURINCZUK, J. J., BROCKLEHURST, P. & KNIGHT, M. 2012. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One*, 7, e52893.
- FITZPATRICK, K. E., SELLERS, S., SPARK, P., KURINCZUK, J. J., BROCKLEHURST, P. & KNIGHT, M. 2014b. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *Bjog*, 121, 62-70; discussion 70-1.
- FOWDEN, A. L., WARD, J. W., WOODING, F. P., FORHEAD, A. J. & CONSTANCIA, M. 2006. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol*, 572, 5-15.
- FOX, H. 1972. PLACENTA ACCRETA, 1945–1969. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 27, 475-490.
- FOX, K. A., SHAMSHIRSAZ, A. A., CARUSI, D., SECORD, A. A., LEE, P., TURAN, O. M., HULS, C., ABUHAMAD, A., SIMHAN, H. & BARTON, J. 2015. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213, 755-760.
- FREDERIKSEN, M. C., GLASSENBERG, R. & STIKA, C. S. 1999. Placenta previa: a 22-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 180, 1432-7.
- FUSI, L. & GORDON, H. 1990. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol*, 97, 511-6.
- GABBE, S. G., NIEBYL, J. R., SIMPSON, J. L., LANDON, M. B., GALAN, H. L., JAUNIAUX, E. R. M., DRISCOLL, D. A., BERGHELLA, V. & GROBMAN, W. A. 2017. *Placenta accreta*, Elsevier.
- GAGNON, J., BOUCHER, L., KAUFMAN, I., BROWN, R. & MOORE, A. 2013. Iliac artery rupture related to balloon insertion for placenta accreta causing maternal hemorrhage and neonatal compromise. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 60, 1212-1217.
- GETAHUN, D., OYELESE, Y., SALIHU, H. M. & ANANTH, C. V. 2006. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstet Gynecol*, 107, 771-8.
- GILBERT, W. M. & BRACE, R. A. 1993. Amniotic fluid volume and normal flows to and from the amniotic cavity. *Semin Perinatol*, 17, 150-7.
- GILLIAM, M., ROSENBERG, D. & DAVIS, F. 2002. The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstet Gynecol*, 99, 976-80.
- GITLIN, D. & BIASUCCI, A. 1969. Development of gamma G, gamma A, gamma M, beta IC-beta IA, C 1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin,

- hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha 1-antitrypsin, orosomucoid, beta-lipoprotein, alpha 2-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus. *J Clin Invest*, 48, 1433-46.
- GLEICHER, N. & BARAD, D. H. 2007. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun*, 28, 1-6.
- GONCALVES, L. F., CHAIWORAPONGSA, T. & ROMERO, R. 2002. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 8, 3-13.
- GRACE TAN, S. E., JOBLING, T. W., WALLACE, E. M., MCNEILAGE, L. J., MANOLITSAS, T. & HODGES, R. J. 2013. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92, 445-50.
- GREEN, L., KNIGHT, M., SEENEY, F., HOPKINSON, C., COLLINS, P. W., COLLIS, R. E., SIMPSON, N. A., WEEKS, A. & STANWORTH, S. J. 2016. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: a population based study. *British journal of haematology*, 172, 616-624.
- GREENBERG, J. I., SULIMAN, A., IRANPOUR, P. & ANGLE, N. 2007. Prophylactic balloon occlusion of the internal iliac arteries to treat abnormal placentation: a cautionary case. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197, 470. e1-470. e4.
- GRUMBACH, M. M. & KAPLAN, S. L. 1964. ON THE PLACENTAL ORIGIN AND PURIFICATION OF CHORIONIC "GROWTH HORMONE-PROLACTIN" AND ITS IMMUNOASSAY IN PREGNANCY. *Trans N Y Acad Sci*, 27, 167-88.
- GULERIA, K., GUPTA, B., AGARWAL, S., SUNEJA, A., VAID, N. & JAIN, S. 2013. Abnormally invasive placenta: changing trends in diagnosis and management. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92, 461-464.
- GUROL-URGanci, I., CROMWELL, D. A., EDOZIEN, L. C., SMITH, G. C., ONWERE, C., MAHMOOD, T. A., TEMPLETON, A. & VAN DER MEULEN, J. H. 2011. Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 11, 95.
- GUSCHMANN, M., HENRICH, W., ENTEZAMI, M. & DUDENHAUSEN, J. W. 2003. Chorioangioma--new insights into a well-known problem. I. Results of a clinical and morphological study of 136 cases. *J Perinat Med*, 31, 163-9.
- GYAMFI-BANNERMAN, C., GILBERT, S., LANDON, M. B., SPONG, C. Y., ROUSE, D. J., VARNER, M. W., CARITIS, S. N., MEIS, P. J., WAPNER, R. J., SOROKIN, Y., CARPENTER, M., PEACEMAN, A. M., O'SULLIVAN, M. J., SIBAI, B. M., THORP, J. M., RAMIN, S. M. & MERCER, B. M. 2012a. Risk of uterine rupture and placenta accreta with prior uterine surgery outside of the lower segment. *Obstet Gynecol*, 120, 1332-7.
- GYAMFI-BANNERMAN, C., GILBERT, S., LANDON, M. B., SPONG, C. Y., ROUSE, D. J., VARNER, M. W., CARITIS, S. N., MEIS, P. J., WAPNER, R. J., SOROKIN, Y., CARPENTER, M., PEACEMAN, A. M., O'SULLIVAN, M. J., SIBAI, B. M., THORP, J. M., RAMIN, S. M. & MERCER, B. M. 2012b. Risk of Uterine Rupture and Placenta Accreta With Prior Uterine Surgery Outside of the Lower Segment. *Obstetrics & Gynecology*, 120, 1332-1337.
- HALL, J. G. 2003. Twinning. *Lancet*, 362, 735-43.

- HALL, T., WAX, J. R., LUCAS, F. L., CARTIN, A., JONES, M. & PINETTE, M. G. 2014. Prenatal sonographic diagnosis of placenta accreta—Impact on maternal and neonatal outcomes. *Journal of Clinical Ultrasound*, 42, 449-455.
- HAMILTON, W. J. & BOYD, J. D. 1951. Observations on the human placenta. *Proc R Soc Med*, 44, 489-96.
- HANNA, J., GOLDMAN-WOHL, D., HAMANI, Y., AVRAHAM, I., GREENFIELD, C., NATANSON-YARON, S., PRUS, D., COHEN-DANIEL, L., ARNON, T. I., MANASTER, I., GAZIT, R., YUTKIN, V., BENHARROCH, D., PORGADOR, A., KESHET, E., YAGEL, S. & MANDELBOIM, O. 2006. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*, 12, 1065-74.
- HANNON, T., INNES, B. A., LASH, G. E., BULMER, J. N. & ROBSON, S. C. 2012. Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta – An immunohistochemical study. *Placenta*, 33, 998-1004.
- HARKNESS, U. F. & CROMBLEHOLME, T. M. 2005. Twin-twin transfusion syndrome: where do we go from here? *Semin Perinatol*, 29, 296-304.
- HEIFETZ, S. A. 1984. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol*, 8, 345-78.
- HELLIG, H., GATTEREAU, D., LEFEBVRE, Y. & BOLTE, E. 1970. Steroid production from plasma cholesterol. I. Conversion of plasma cholesterol to placental progesterone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 30, 624-31.
- HERTIG, A. T. 1962. The placenta: some new knowledge about an old organ. *Obstet Gynecol*, 20, 859-66.
- HIGGINS, M. F., MONTEITH, C., FOLEY, M. & O'HERLIHY, C. 2013. Real increasing incidence of hysterectomy for placenta accreta following previous caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 171, 54-6.
- HILL, L. M., BRECKLE, R., THOMAS, M. L. & FRIES, J. K. 1987. Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol*, 69, 21-5.
- HOFFMAN, M. S., KARLNOSKI, R. A., MANGAR, D., WHITEMAN, V. E., ZWEIBEL, B. R., LOCKHART, J. L. & CAMPORESI, E. M. 2010. Morbidity associated with nonemergent hysterectomy for placenta accreta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202, 628.e1-628.e5.
- HONG, J., JEE, Y., YOON, H. & KIM, S. 2003. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. *International journal of obstetric anesthesia*, 12, 12-16.
- HUANG, G., ZHOU, R. & HU, Y. 2014. A new suture technique for cesarean delivery complicated by hemorrhage in cases of placenta previa accreta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 124, 262-263.
- HUDON, L., BELFORT, M. A. & BROOME, D. R. 1998. Diagnosis and Management of Placenta Percreta: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 53, 509-517.
- IOSCOVICH, A., SHATALIN, D., BUTWICK, A. J., GINOSAR, Y., ORBACH-ZINGER, S. & WEINIGER, C. F. 2016. Israeli survey of anesthesia practice related to placenta previa and accreta. *Acta Anaesthesiol Scand*, 60, 457-64.
- IRVING, F. 1937a. A study of placenta accreta. *Surg Gynecol Obstet*, 64, 178-200.

- ISAACS JR, J. D., MCGEHEE, R. P. & COWAN, B. D. 1996. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstetrics & Gynecology*, 88, 694-696.
- ISHIHARA, O., ARAKI, R., KUWAHARA, A., ITAKURA, A., SAITO, H. & ADAMSON, G. D. 2014. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril*, 101, 128-33.
- IWATA, A., MURAYAMA, Y., ITAKURA, A., BABA, K., SEKI, H. & TAKEDA, S. 2010. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 36, 254-259.
- JACQUES, S. M., QURESHI, F., TRENT, V. S. & RAMIREZ, N. C. 1996b. Placenta accreta: mild cases diagnosed by placental examination. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 15, 28-33.
- JAPARAJ, R. P., MIMIN, T. S. & MUKUDAN, K. 2007. Antenatal diagnosis of placenta previa accreta in patients with previous cesarean scar. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 33, 431-437.
- JARAQUEMADA, J. M. P., PESARESI, M., NASSIF, J. C. & HERMOSID, S. 2004. Anterior placenta percreta: surgical approach, hemostasis and uterine repair. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 83, 738-744.
- JAUNIAUX, E., ALFIREVIC, Z., BHIDE, A., BELFORT, M., BURTON, G., COLLINS, S., DORNAN, S., JURKOVIC, D., KAYEM, G., KINGDOM, J., SILVER, R. & SENTILHES, L. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 0.
- JAUNIAUX, E. & BHIDE, A. 2017a. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 217, 27-36.
- JAUNIAUX, E., BHIDE, A., KENNEDY, A., WOODWARD, P., HUBINONT, C. & COLLINS, S. 2018a. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Prenatal diagnosis and screening. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 140, 274-280.
- JAUNIAUX, E., CHANTRAINE, F., SILVER, R. M. & LANGHOFF-ROOS, J. 2018b. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 140, 265-273.
- JAUNIAUX, E., COLLINS, S. & BURTON, G. J. 2017. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *American journal of obstetrics and gynecology*.
- JAUNIAUX, E., COLLINS, S. & BURTON, G. J. 2018c. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218, 75-87.
- JAUNIAUX, E., COLLINS, S. L., JURKOVIC, D. & BURTON, G. J. 2016a. Accreta placentation: a systematic review of prenatal ultrasound imaging and grading of villous invasiveness. *Am J Obstet Gynecol*, 215, 712-721.
- JAUNIAUX, E. & GROBMAN, W. 2016. *Textbook of Caesarean Section*, Oxford University.
- JAUNIAUX, E. & JURKOVIC, D. 2012a. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta*, 33, 244-251.

- JAUNIAUX, E., TOPLIS, P. J. & NICOLAIDES, K. H. 1996. Sonographic diagnosis of a non-previa placenta accreta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 7, 58-60.
- JOLLEY, J. A., NAGEOTTE, M. P., WING, D. A. & SHRIVASTAVA, V. K. 2012. Management of placenta accreta: a survey of Maternal-Fetal Medicine practitioners. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 756-760.
- JUDY, A. E., LYELL, D. J., DRUZIN, M. L. & DORIGO, O. 2015. Disseminated intravascular coagulation complicating the conservative Management of Placenta Percreta. *Obstetrics & Gynecology*, 126, 1016-1018.
- JURKOVIC, D. 2014a. Cesarean scar pregnancy and placenta accreta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43, 361-2.
- JURKOVIC, D., KNEZ, J., APPIAH, A., FARAHANI, L., MAVRELOS, D. & ROSS, J. 2016. Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound- guided suction curettage. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47, 511-517.
- KABIRI, D., HANTS, Y., SHANWETTER, N., SIMONS, M., WEINIGER, C. F., GIELCHINSKY, Y. & EZRA, Y. 2014. Outcomes of subsequent pregnancies after conservative treatment for placenta accreta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 127, 206-210.
- KAMARA, M., HENDERSON, J., DOHERTY, D., DICKINSON, J. & PENNELL, C. 2013a. The risk of placenta accreta following primary elective caesarean delivery: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120, 879-886.
- KAN PUN, S. & EASTMAN, N. J. 1957. Coiling of the umbilical cord around the foetal neck. *J Obstet Gynaecol Br Emp*, 64, 227-8.
- KAPLANOĞLU, M., KAPLANOĞLU, D. & KOYUNCU, O. 2015. A different approach to placenta previa accreta: intrauterine gauze compress combined B-Lynch uterine compression suture. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 42, 53-56.
- KASER, D. J., MELAMED, A., BORMANN, C. L., MYERS, D. E., MISSMER, S. A., WALSH, B. W., RACOWSKY, C. & CARUSI, D. A. 2015. Cryopreserved embryo transfer is an independent risk factor for placenta accreta. *Fertil Steril*, 103, 1176-84.e2.
- KAUFMANN, P. 1982. Development and differentiation of the human placental villous tree. *Bibl Anat*, 29-39.
- KAUFMANN, P., BLACK, S. & HUPPERTZ, B. 2003. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*, 69, 1-7.
- KAYEM, G., ANSELEM, O., SCHMITZ, T., GOFFINET, F., DAVY, C., MIGNON, A. & CABROL, D. 2007. Conservative versus radical management in cases of placenta accreta: a historical study. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*, 36, 680-687.
- KAYEM, G., DAVY, C., GOFFINET, F., THOMAS, C., CLEMENT, D. & CABROL, D. 2004. Conservative versus extirpative management in cases of placenta accreta. *Obstetrics & Gynecology*, 104, 531-536.
- KAYEM, G., PANNIER, E., GOFFINET, F., GRANGÉ, G. & CABROL, D. 2002. Fertility after conservative treatment of placenta accreta. *Fertility and sterility*, 78, 637-638.
- KHAN, M., SACHDEVA, P., ARORA, R. & BHASIN, S. 2013. Conservative management of morbidly adherant placenta – A case report and review of literature. *Placenta*, 34, 963-966.

- KHONG, T. Y. 2008. The pathology of placenta accreta, a worldwide epidemic. *Journal of Clinical Pathology*, 61, 1243-1246.
- KIDNEY, D. D., NGUYEN, A. M., AHDOOT, D., BICKMORE, D., DEUTSCH, L. S. & MAJORS, C. 2001. Prophylactic perioperative hypogastric artery balloon occlusion in abnormal placentation. *American journal of roentgenology*, 176, 1521-1524.
- KIM, T.-H. & LEE, H.-H. 2014. Conservative management of abnormally invasive placenta after vaginal delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 93, 123-124.
- KING, D. L. 1973. Placental migration demonstrated by ultrasonography. A hypothesis of dynamic placentation. *Radiology*, 109, 167-70.
- KLAR, M., LAUB, M., SCHULTE-MOENTING, J., PROEMPELER, H. & KUNZE, M. 2013. Clinical risk factors for complete and partial placental retention – a case-control study. *Journal of Perinatal Medicine*.
- KLAR, M. & MICHELS KARIN, B. 2014. Cesarean section and placental disorders in subsequent pregnancies – a meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine*.
- KNIGHT, M. 2007. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *Bjog*, 114, 1380-7.
- KOAI, E., HADPAWAT, A., GEBB, J., GOFFMAN, D., DAR, P. & ROSNER, M. 2014a. Clinical Outcomes and Efficacy of Antenatal Diagnosis of Placenta Accreta Using Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging. *Obstetrics & Gynecology*, 123, 61S.
- KOAI, E., HADPAWAT, A., GEBB, J., GOFFMAN, D., DAR, P. & ROSNER, M. 2014b. Clinical Outcomes of Anterior Compared With Posterior Placenta Accreta. *Obstetrics & Gynecology*, 123, 60S.
- KOCAOGLU, N., GUNUSEN, I., KARAMAN, S., ERGENOGLU, A. M. & FIRAT, V. 2012. Management of anesthesia for cesarean section in parturients with placenta previa with/without placenta accreta: a retrospective study. *Ginekologia polska*, 83.
- KOCHER, M. R., SHEAFOR, D. H., BRUNER, E., NEWMAN, C. & MATEUS NINO, J. F. 2017. Diagnosis of abnormally invasive posterior placentation: the role of MR imaging. *Radiology Case Reports*, 12, 295-299.
- KRAKOWIAK, P., SMITH, E. N., DE BRUYN, G. & LYDON-ROCHELLE, M. T. 2004. Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord. *Obstet Gynecol*, 103, 119-27.
- KUMAR, I., VERMA, A., OJHA, R., SHUKLA, R. C., JAIN, M. & SRIVASTAVA, A. 2016. Invasive placental disorders: a prospective US and MRI comparative analysis. *Acta Radiologica*, 58, 121-128.
- KURTZMAN, J. T., WILSON, H. & RAO, C. V. 2001. A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med*, 19, 63-8.
- LABAN, M., IBRAHIM, E. A.-S., ELSAFTY, M. S. E. & HASSANIN, A. S. 2014. Placenta accreta is associated with decreased decidual natural killer (dNK) cells population: a comparative pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 181, 284-288.
- LAIFER-NARIN, S. L. 2007. OP03.09: MRI evaluation of pregnancies with an indeterminate location on ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 30, 466-466.
- LAKSHMI, S. D. & ABRAHAM, R. 2016. Role of prophylactic tranexamic acid in reducing blood loss during elective caesarean section: a randomized controlled study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10, QC17.

- LALONDE, A., MOTHERHOOD, F. S. & COMMITTEE, N. H. 2012. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low- resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 117, 108-118.
- LARROCHE, J. C., DROULLE, P., DELEZOIDE, A. L., NARCY, F. & NESSMANN, C. 1990. Brain damage in monozygous twins. *Biol Neonate*, 57, 261-78.
- LAUGHON, S. K., WOLFE, H. M. & VISCO, A. G. 2005. Prior cesarean and the risk for placenta previa on second-trimester ultrasonography. *Obstet Gynecol*, 105, 962-5.
- LEDUC, D., SENIKAS, V., LALONDE, A. B., BALLERMAN, C., BIRINGER, A., DELANEY, M., DUPERRON, L., GIRARD, I., JONES, D. & LEE, L. S.-Y. 2009. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 31, 980-993.
- LEE, W., LEE, V. L., KIRK, J. S., SLOAN, C. T., SMITH, R. S. & COMSTOCK, C. H. 2000. Vasa previa: prenatal diagnosis, natural evolution, and clinical outcome. *Obstet Gynecol*, 95, 572-6.
- LEGENDRE, G., ZOULOVITS, F. J., KINN, J., SENTHILES, L. & FERNANDEZ, H. 2014. Conservative management of placenta accreta: hysteroscopic resection of retained tissues. *Journal of minimally invasive gynecology*, 21, 910-913.
- LESSEY, B. A. & CASTELBAUM, A. J. 2002. Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord*, 3, 107-17.
- LEUNG, A. K. & ROBSON, W. L. 1989. Single umbilical artery. A report of 159 cases. *Am J Dis Child*, 143, 108-11.
- LEVINE, A. B., KUHLMAN, K. & BONN, J. 1999a. Placenta accreta: Comparison of cases managed with and without pelvic artery balloon catheters. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 8, 173-176.
- LEW, E. & TAGORE, S. 2015. Implementation of an obstetric cell salvage service in a tertiary women's hospital. *Singapore medical journal*, 56, 445.
- LI, G.-T., LI, X.-F., WU, B. & LI, G. 2016. Longitudinal parallel compression suture to control postpartum hemorrhage due to placenta previa and accrete. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 55, 193-197.
- LI, G. T., LI, X. F., LI, J., LIU, Y. J. & XU, H. M. 2015. Reflexed compression suture for the management of atonic postpartum hemorrhage with an abnormally adherent placenta. *Gynecologic and obstetric investigation*, 80, 228-233.
- LICHT, P., RUSSU, V. & WILDT, L. 2001. On the role of human chorionic gonadotropin (hCG) in the embryo-endometrial microenvironment: implications for differentiation and implantation. *Semin Reprod Med*, 19, 37-47.
- LILKER, S. J., MEYER, R. A., DOWNEY, K. N. & MACARTHUR, A. J. 2011. Anesthetic considerations for placenta accreta. *Int J Obstet Anesth*, 20, 288-92.
- LIM, P. S., GREENBERG, M., EDELSON, M. I., BELL, K. A., EDMONDS, P. R. & MACKEY, A. M. 2011. Utility of ultrasound and MRI in prenatal diagnosis of placenta accreta: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*, 197, 1506-13.
- LIN, K., QIN, J., XU, K., HU, W. & LIN, J. 2015. Methotrexate management for placenta accreta: a prospective study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 291, 1259-1264.

- LINDHARD, A., BENTIN-LEY, U., RAVN, V., ISLIN, H., HVIID, T., REX, S., BANGSBOLL, S. & SORENSEN, S. 2002. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril*, 78, 221-33.
- LINN, R. L., MILLER, E. S., LIM, G. & ERNST, L. M. 2015. Adherent basal plate myometrial fibers in the delivered placenta as a risk factor for development of subsequent placenta accreta. *Placenta*, 36, 1419-24.
- LIU, C. C., PRETORIUS, D. H., SCIOSCIA, A. L. & HULL, A. D. 2002. Sonographic prenatal diagnosis of marginal placental cord insertion: clinical importance. *J Ultrasound Med*, 21, 627-32.
- LIU, Y., WANG, X., ZOU, L., RUAN, Y. & ZHANG, W. 2017. An analysis of variations of indications and maternal-fetal prognosis for caesarean section in a tertiary hospital of Beijing: A population-based retrospective cohort study. *Medicine*, 96, e5509-e5509.
- LO, T. K., YUNG, W. K., LAU, W. L., LAW, B., LAU, S. & LEUNG, W. C. 2014. Planned conservative management of placenta accreta – experience of a regional general hospital. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27, 291-296.
- LOKE, Y. W., KING, A. & BURROWS, T. D. 1995. Decidua in human implantation. *Hum Reprod*, 10 Suppl 2, 14-21.
- LOPRIORE, E. & OEPKES, D. 2008. Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med*, 13, 231-8.
- LUKE, R. K., SHARPE, J. W. & GREENE, R. R. 1966. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *Am J Obstet Gynecol*, 95, 660-8.
- LUO, F., XIE, L., XIE, P., LIU, S. & ZHU, Y. 2017. Intraoperative aortic balloon occlusion in patients with placenta previa and/or placenta accreta: a retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56, 147-152.
- MACDORMAN, M. F., MENACKER, F. & DECLERCQ, E. 2008. Cesarean Birth in the United States: Epidemiology, Trends, and Outcomes. *Clinics in Perinatology*, 35, 293-307.
- MAGED, A. M., HELAL, O. M., ELSHERBINI, M. M., EID, M. M., ELKOMY, R. O., DAHAB, S. & ELSISSY, M. H. 2015. A randomized placebo- controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131, 265-268.
- MAHER, M. A., ABDELAZIZ, A. & BAZEED, M. F. 2013. Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI in the prenatal diagnosis of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92, 1017-22.
- MARSHALL, N. E., FU, R. & GUISE, J.-M. 2011. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 205, 262.e1-262.e8.
- MARTIN, J. A., HAMILTON, B. E., SUTTON, P. D., VENTURA, S. J., MENACKER, F. & MUNSON, M. L. 2005. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*, 54, 1-116.
- MARUO, T., LADINES-LLAVE, C. A., MATSUO, H., MANALO, A. S. & MOCHIZUKI, M. 1992. A novel change in cytologic localization of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen in first-trimester placenta in the course of gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 167, 217-22.
- MATSUBARA, S., KUWATA, T., USUI, R., WATANABE, T., IZUMI, A., OHKUCHI, A., SUZUKI, M. & NAKATA, M. 2013. Important surgical

- measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92, 372-377.
- MATSUEDA, S., HIDAKA, N., KONDO, Y., FUJIWARA, A., FUKUSHIMA, K. & KATO, K. 2015. External iliac artery thrombosis after common iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy for placenta accreta in cervico- isthmic pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41, 1826-1830.
- MCDONNELL, N., KENNEDY, D., LONG, L., GALLAGHER-SWANN, M. & PAECH, M. 2010. The development and implementation of an obstetric cell salvage service. *Anaesthesia and intensive care*, 38, 492.
- MCGREGOR, W. G., KUHN, R. W. & JAFFE, R. B. 1983. Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science*, 220, 306-8.
- MCLEAN, L. A., HEILBRUN, M. E., ELLER, A. G., KENNEDY, A. M. & WOODWARD, P. J. 2011. Assessing the role of magnetic resonance imaging in the management of gravid patients at risk for placenta accreta. *Academic radiology*, 18, 1175-1180.
- MEI, J., WANG, Y., ZOU, B., HOU, Y., MA, T., CHEN, M. & XIE, L. 2015. Systematic review of uterus-preserving treatment modalities for abnormally invasive placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 35, 777-782.
- MELLOR, A. L. & MUNN, D. H. 2001. Tryptophan catabolism prevents maternal T cells from activating lethal anti-fetal immune responses. *J Reprod Immunol*, 52, 5-13.
- MENG, X., XIE, L. & SONG, W. 2013. Comparing the diagnostic value of ultrasound and magnetic resonance imaging for placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in medicine & biology*, 39, 1958-1965.
- MILLER, D. A., CHOLLET, J. A. & GOODWIN, T. M. 1997. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177, 210-214.
- MILLER, E., LINN, R. & ERNST, L. 2016. Does the presence of placental basal plate myometrial fibres increase the risk of subsequent morbidly adherent placenta: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123, 2140-2145.
- MINAS, V., GUL, N., SHAW, E. & MWENENCHANYA, S. 2015. Prophylactic balloon occlusion of the common iliac arteries for the management of suspected placenta accreta/percreta: conclusions from a short case series. *Archives of gynecology and obstetrics*, 291, 461-465.
- MOFFETT-KING, A. 2002. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*, 2, 656-63.
- MOK, M., HEIDEMANN, B., DUNDAS, K., GILLESPIE, I. & CLARK, V. 2008. Interventional radiology in women with suspected placenta accreta undergoing caesarean section. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 17, 255-261.
- MORETTI, F., MERZIOTIS, M., FERRARO, Z. M., OPPENHEIMER, L. & FUNG KEE FUNG, K. 2014. The Importance of a Late First Trimester Placental Sonogram in Patients at Risk of Abnormal Placentation. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, 2014, 4.
- MORISON, J. E. 1978. Placenta accreta. A clinicopathologic review of 67 cases. *Obstet Gynecol Annu*, 7, 107-23.
- MORLANDO, M., SARNO, L., NAPOLITANO, R., CAPONE, A., TESSITORE, G., MARUOTTI, G. M. & MARTINELLI, P. 2013. Placenta accreta: incidence

- and risk factors in an area with a particularly high rate of cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 92, 457-60.
- MOUER, J. R. 1994. Placenta previa: antepartum conservative management, inpatient versus outpatient. *Am J Obstet Gynecol*, 170, 1683-5; discussion 1685-6.
- MUÑOZ, L., MENDOZA, G., GOMEZ, M., REYES, L. & AREVALO, J. 2015. Anesthetic management of placenta accreta in a low-resource setting: a case series. *International journal of obstetric anaesthesia*, 24, 329-334.
- MUSSALLI, G. M., SHAH, J., BERCK, D. J., ELIMIAN, A., TEJANI, N. & MANNING, F. A. 2000. Placenta accreta and methotrexate therapy: three case reports. *Journal of Perinatology*, 20, 331.
- NEB, H., ZACHAROWSKI, K. & MEYBOHM, P. 2017. Strategies to reduce blood product utilization in obstetric practice. *Current Opinion in Anesthesiology*, 30, 294-299.
- NGUYEN-LU, N., CARVALHO, J. C. A., WINDRIM, R., ALLEN, L. & BALKI, M. 2016. Mode of anesthesia and clinical outcomes of patients undergoing Cesarean delivery for invasive placentation: a retrospective cohort study of 50 consecutive cases Mode d'anesthésie et issues cliniques des patientes subissant un accouchement par césarienne en raison d'une placentation envahissante: une étude de cohorte rétrospective de 50 cas consécutifs. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 63, 1233-1244.
- NGUYEN HUU, S., DUBERNARD, G., ARACTINGI, S. & KHOSROTEHRANI, K. 2006. Feto-maternal cell trafficking: a transfer of pregnancy associated progenitor cells. *Stem Cell Rev*, 2, 111-6.
- NORRIS, B. L., EVERAERTS, W., POSMA, E., MURPHY, D. G., UMSTAD, M. P., COSTELLO, A. J., WREDE, C. D. & KEARSLEY, J. 2016. The urologist's role in multidisciplinary management of placenta percreta. *BJU international*, 117, 961-965.
- O'BRIEN, J. M., BARTON, J. R. & DONALDSON, E. S. 1996. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 175, 1632-1638.
- OBSTETRICIANS, A. C. O. & GYNECOLOGISTS 2006. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstetrics and gynecology*, 108, 1039.
- OCHALSKI, M. E., BROACH, A. & LEE, T. 2010. Laparoscopic management of placenta percreta. *Journal of minimally invasive gynecology*, 17, 128-130.
- ORGANIZATION, W. H. 2012. *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*, World Health Organization.
- OYELESE, Y., CATANZARITE, V., PREFUMO, F., LASHLEY, S., SCHACHTER, M., TOVBIN, Y., GOLDSTEIN, V. & SMULIAN, J. C. 2004. Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol*, 103, 937-42.
- OZ, A. U., HOLUB, B., MENDILCIOGLU, I., MARI, G. & BAHADO-SINGH, R. O. 2002. Renal artery Doppler investigation of the etiology of oligohydramnios in postterm pregnancy. *Obstet Gynecol*, 100, 715-8.
- PALACIOS-JARAQUEMADA, J. M. 2008. Diagnosis and management of placenta accreta. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 22, 1133-1148.
- PALACIOS-JARAQUEMADA, J. M. 2012. *Placental adhesive disorders*, Walter de Gruyter.

- PALACIOS- JARAQUEMADA, J. M., BRUNO, C. H. & MARTÍN, E. 2013. MRI in the diagnosis and surgical management of abnormal placentation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92, 392-397.
- PALACIOS JARAQUEMADA, J. M. & BRUNO, C. H. 2005. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 84, 716-24.
- PANICI, P. B., ANCESCHI, M., BORGIA, M. L., BRESADOLA, L., MASSELLI, G., PARASASSI, T., PERRONE, G. & BRUNELLI, R. 2012a. Intraoperative aorta balloon occlusion: fertility preservation in patients with placenta previa accreta/increta. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 2512-2516.
- PAPINNIEMI, M., KESKI-NISULA, L. & HEINONEN, S. 2007. Placental ratio and risk of velamentous umbilical cord insertion are increased in women with placenta previa. *Am J Perinatol*, 24, 353-7.
- PARRA-HERRAN, C. & DJORDJEVIC, B. 2016. Histopathology of Placenta Creta: Chorionic Villi Intrusion into Myometrial Vascular Spaces and Extravillous Trophoblast Proliferation are Frequent and Specific Findings With Implications for Diagnosis and Pathogenesis. *International Journal of Gynecological Pathology*, 35, 497-508.
- PATHER, S., STROCKYJ, S., RICHARDS, A., CAMPBELL, N., DE VRIES, B. & OGLE, R. 2014a. Maternal outcome after conservative management of placenta percreta at caesarean section: a report of three cases and a review of the literature. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 54, 84-87.
- PETERSEN, K. B., HOFFMANN, E., LARSEN, C. R. & NIELSEN, H. S. 2016. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertility and Sterility*, 105, 958-967.
- PHELAN, J. P., SMITH, C. V., BROUSSARD, P. & SMALL, M. 1987. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation. *J Reprod Med*, 32, 540-2.
- PIJNENBORG, R., BLAND, J. M., ROBERTSON, W. B. & BROSENS, I. 1983. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*, 4, 397-413.
- PINHO, S., SARZEDAS, S., PEDROSO, S., SANTOS, A., REBORDAO, M., AVILLEZ, T., CASAL, E. & HERMIDA, M. 2008. Partial placenta increta and methotrexate therapy: three case reports. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 35, 221-4.
- POEUF, B., SAMSON, P. & MAGALON, G. 2008. [Amniotic band syndrome]. *Chir Main*, 27 Suppl 1, S136-47.
- POZNIAK, M. A., ZAGZEBSKI, J. A. & SCANLAN, K. A. 1992. Spectral and color Doppler artifacts. *Radiographics*, 12, 35-44.
- PRACTICE, C. O. O. 2012. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstetrics and gynecology*, 120, 207.
- PRON, G., MOCARSKI, E., BENNETT, J., VILOS, G., COMMON, A. & VANDERBURGH, L. 2005. Pregnancy After Uterine Artery Embolization for Leiomyomata:: The Ontario Multicenter Trial. *Obstetrics & Gynecology*, 105, 67-76.
- PROVANSAL, M., COURBIERE, B., AGOSTINI, A., D'ERCOLE, C., BOUBLI, L. & BRETELLE, F. 2010. Fertility and obstetric outcome after conservative

- management of placenta accreta. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 109, 147-150.
- QIN, J., LIU, X., SHENG, X., WANG, H. & GAO, S. 2016. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*, 105, 73-85.e1-6.
- RAC, M. W., DASHE, J. S., WELLS, C. E., MOSCHOS, E., MCINTIRE, D. D. & TWICKLER, D. M. 2015a. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212, 343. e1-343. e7.
- RAC, M. W., WELLS, C. E., TWICKLER, D. M., MOSCHOS, E., MCINTIRE, D. D. & DASHE, J. S. 2015b. Placenta accreta and vaginal bleeding according to gestational age at delivery. *Obstet Gynecol*, 125, 808-13.
- RAHIMI-SHARBAF, F., JAMAL, A., MESDAGHINIA, E., ABEDZADEH-KALAHROUDI, M., NIROOMANESH, S. & ATOOF, F. 2014. Ultrasound detection of placenta accreta in the first trimester of pregnancy. *Iran J Reprod Med*, 12, 421-6.
- RAY, I., BHATTACHARYA, R., CHAKRABORTY, S., BAGCHI, C. & MUKHOPADHYAY, S. 2016. Role of Intravenous tranexamic acid on caesarean blood loss: A Prospective randomised study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 66, 347-352.
- RITEAU, A.-S., TASSIN, M., CHAMBON, G., LE VAILLANT, C., DE LAVEAUCOUPET, J., QUÉRÉ, M.-P., JOUBERT, M., PREVOT, S., PHILIPPE, H.-J. & BENACHI, A. 2014a. Accuracy of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Placenta Accreta. *PLOS ONE*, 9, e94866.
- ROBERGE, S., DEMERS, S., BERGHELLA, V., CHAILLET, N., MOORE, L. & BUJOLD, E. 2014. Impact of single-vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *American journal of Obstetrics and Gynecology*, 211, 453-460.
- ROBERTS, D., NEILSON, J. P., KILBY, M. D. & GATES, S. 2014. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd002073.
- ROBINSON, B. K. & GROBMAN, W. A. 2010. Effectiveness of Timing Strategies for Delivery of Individuals With Placenta Previa and Accreta. *Obstetrics & Gynecology*, 116, 835-842.
- ROSSETTI, D., VITALE, S. G., BOGANI, G., RAPISARDA, A. M. C., GULINO, F. A. & FRIGERIO, L. 2015. Usefulness of vessel-sealing devices for peripartum hysterectomy: a retrospective cohort study. *Updates in surgery*, 67, 301-304.
- ROSSI, A. C., LEE, R. H. & CHMAIT, R. H. 2010. Emergency Postpartum Hysterectomy for Uncontrolled Postpartum Bleeding: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*, 115, 637-644.
- ROULOT, A., BARRANGER, E., MOREL, O., SOYER, P. & HÉQUET, D. 2015. Apport de l'échographique 2D/3D dans le suivi de l'élimination du résidu placentaire après traitement conservateur de placenta accreta. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 44, 176-183.
- RUPLEY, D. M., TERGAS, A. I., PALMEROLA, K. L. & BURKE, W. M. 2016. Robotically assisted delayed total laparoscopic hysterectomy for placenta percreta. *Gynecologic oncology reports*, 17, 53-55.

- RYAN, G. L., QUINN, T. J., SYROP, C. H. & HANSEN, W. F. 2002. Placenta accreta postpartum. *Obstetrics & Gynecology*, 100, 1069-1072.
- RYAN, K. J. 1959. Metabolism of C-16-oxygenated steroids by human placenta: the formation of estriol. *J Biol Chem*, 234, 2006-8.
- SALIHU, H. M., LI, Q., ROUSE, D. J. & ALEXANDER, G. R. 2003. Placenta previa: neonatal death after live births in the United States. *Am J Obstet Gynecol*, 188, 1305-9.
- SALIM, R., CHULSKI, A., ROMANO, S., GARMİ, G., RUDIN, M. & SHALEV, E. 2015. Precesarean prophylactic balloon catheters for suspected placenta accreta: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 126, 1022-1028.
- SAMUEL, A., BONANNO, C., OLIPHANT, A., BATEY, A. & WRIGHT, J. D. 2013. Fraction of cell- free fetal DNA in the maternal serum as a predictor of abnormal placental invasion- a pilot study. *Prenatal diagnosis*, 33, 1050-1053.
- SANDERSON, D. A. & MILTON, P. J. D. 1991. The Effectiveness of Ultrasound Screening at 18–20 Weeks Gestational age for Prediction of Placenta Praevia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 11, 320-323.
- SANTILLAN, M. K., PELHAM, C. J., KETSAWATSOMKRON, P., SANTILLAN, D. A., DAVIS, D. R., DEVOR, E. J., GIBSON-CORLEY, K. N., SCROGGINS, S. M., GROBE, J. L., YANG, B., HUNTER, S. K. & SIGMUND, C. D. 2015. Pregnant mice lacking indoleamine 2,3-dioxygenase exhibit preeclampsia phenotypes. *Physiol Rep*, 3.
- SATIJA, B., KUMAR, S., WADHWA, L., GUPTA, T., KOHLI, S., CHANDOKE, R. & GUPTA, P. 2015. Utility of ultrasound and magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of placenta accreta: A prospective study. *The Indian journal of radiology & imaging*, 25, 464-470.
- SCHACHTER, M., TOVBIN, Y., ARIELI, S., FRIEDLER, S., RON-EL, R. & SHERMAN, D. 2002. In vitro fertilization is a risk factor for vasa previa. *Fertil Steril*, 78, 642-3.
- SELMAN, A. 2016. Caesarean hysterectomy for placenta praevia/accreta using an approach via the pouch of Douglas. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123, 815-819.
- SENTILHES, L., AMBROSELLI, C., KAYEM, G., PROVANSAL, M., FERNANDEZ, H., PERROTIN, F., WINER, N., PIERRE, F., BENACHI, A. & DREYFUS, M. 2010a. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstetrics & Gynecology*, 115, 526-534.
- SENTILHES, L., DESCAMPS, P. & GOFFINET, F. 2011. Arteriovenous malformation following conservative treatment of placenta percreta with uterine artery embolization but no adjunctive therapy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 205, e13.
- SENTILHES, L., GOFFINET, F. & KAYEM, G. 2013. Management of placenta accreta. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92, 1125-1134.
- SENTILHES, L., GOFFINET, F., VAYSSIÈRE, C. & DENEUX- THARAUX, C. 2017. Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our lack of knowledge. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124, 718-722.
- SENTILHES, L., GROMEZ, A., CLAVIER, E., RESCH, B., VERSPYCK, E. & MARPEAU, L. 2009. Predictors of failed pelvic arterial embolization for severe postpartum hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*, 113, 992-999.

- SENTILHES, L., KAYEM, G., AMBROSELLI, C., PROVANSAL, M., FERNANDEZ, H., PERROTIN, F., WINER, N., PIERRE, F., BENACHI, A. & DREYFUS, M. 2010c. Fertility and pregnancy outcomes following conservative treatment for placenta accreta. *Human reproduction*, 25, 2803-2810.
- SENTILHES, L., KAYEM, G., CHANDRAHARAN, E., PALACIOS-JARAQUEMADA, J. & JAUNIAUX, E. 2018a. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Conservative management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 140, 291-298.
- SENTILHES, L., MERLOT, B., MADAR, H., SZTARK, F., BRUN, S. & DENEUX-THARAUX, C. 2016a. Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Expert Rev Hematol*, 9, 1043-1061.
- SENTILHES, L., TRICHOT, C., RESCH, B., SERGENT, F., ROMAN, H., MARPEAU, L. & VERSPYCK, E. 2008. Fertility and pregnancy outcomes following uterine devascularization for severe postpartum haemorrhage. *Human Reproduction*, 23, 1087-1092.
- SENTILHES, L., VAYSSIÈRE, C., DENEUX-THARAUX, C., AYA, A. G., BAYOUMEU, F., BONNET, M.-P., DJOUDI, R., DOLLEY, P., DREYFUS, M. & DUCROUX-SCHOUWEY, C. 2016b. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 198, 12-21.
- SEOUD, M., NASR, R., BERJAWI, G., ZAATARI, G., SEOUD, T., SHATILA, A. & MIRZA, F. 2017a. Placenta accreta: Elective versus emergent delivery as a major predictor of blood loss. *Journal of neonatal-perinatal medicine*, 10, 9-15.
- SEPULVEDA, W., ALCALDE, J. L., SCHNAPP, C. & BRAVO, M. 2003. Perinatal outcome after prenatal diagnosis of placental chorioangioma. *Obstet Gynecol*, 102, 1028-33.
- SEWELL, M. F., ROSENBLUM, D. & EHRENBERG, H. 2006. Arterial embolus during common iliac balloon catheterization at cesarean hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology*, 108, 746-748.
- SHABANA, A., FAWZY, M. & REFAIE, W. 2015. Conservative management of placenta percreta: a stepwise approach. *Archives of gynecology and obstetrics*, 291, 993-998.
- SHAKUR, H., ROBERTS, I., FAWOLE, B., CHAUDHRI, R., EL-SHEIKH, M., AKINTAN, A., QURESHI, Z., KIDANTO, H., VWALIKA, B. & ABDULKADIR, A. 2017. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 389, 2105-2116.
- SHAMSHIRSAZ, A. A., FOX, K. A., ERFANI, H., CLARK, S. L., SALMANIAN, B., BAKER, B. W., COBURN, M., SHAMSHIRSAZ, A. A., BATENI, Z. H. & ESPINOZA, J. 2017. Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216, 612. e1-612. e5.
- SHAMSHIRSAZ, A. A., FOX, K. A., SALMANIAN, B., DIAZ-ARRASTIA, C. R., LEE, W., BAKER, B. W., BALLAS, J., CHEN, Q., VAN VEEN, T. R. & JAVADIAN, P. 2015a. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent

- placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212, 218. e1-218. e9.
- SHAZLY, S. A. E., BADEE, A. Y. & ALI, M. K. 2012. The use of multiple 8 compression suturing as a novel procedure to preserve fertility in patients with placenta accreta: case series. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 52, 395-399.
- SHIH, J.-C., LIU, K.-L. & SHYU, M.-K. 2005. Temporary balloon occlusion of the common iliac artery: new approach to bleeding control during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *American journal of obstetrics and gynecology*, 193, 1756-1758.
- SHRIVASTAVA, V., NAGEOTTE, M., MAJOR, C., HAYDON, M. & WING, D. 2007. Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*, 197, 402. e1-402. e5.
- SILVER, R. M. 2015a. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol*, 126, 654-68.
- SILVER, R. M., FOX, K. A., BARTON, J. R., ABUHAMAD, A. Z., SIMHAN, H., HULS, C. K., BELFORT, M. A. & WRIGHT, J. D. 2015a. Center of excellence for placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212, 561-568.
- SILVER, R. M., LANDON, M. B., ROUSE, D. J., LEVENO, K. J., SPONG, C. Y., THOM, E. A., MOAWAD, A. H., CARITIS, S. N., HARPER, M., WAPNER, R. J., SOROKIN, Y., MIODOVNIK, M., CARPENTER, M., PEACEMAN, A. M., O'SULLIVAN, M. J., SIBAI, B., LANGER, O., THORP, J. M., RAMIN, S. M. & MERCER, B. M. 2006a. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*, 107, 1226-32.
- SIMONAZZI, G., BISULLI, M., SACCONI, G., MORO, E., MARSHALL, A. & BERGHELLA, V. 2016. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 95, 28-37.
- SIVAN, E., SPIRA, M., ACHIRON, R., RIMON, U., GOLAN, G., MAZAKI-TOVI, S. & SCHIFF, E. 2010. Prophylactic pelvic artery catheterization and embolization in women with placenta accreta: can it prevent cesarean hysterectomy? *American journal of perinatology*, 27, 455-461.
- SKINNER, B. D., GOLICHOWSKI, A. M. & RAFF, G. J. 2012. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy in a patient with placenta percreta. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 16, 143.
- SMITH, D. D., PEREZ-DELBOY, A., BURKE, W. M. & TERGAS, A. I. 2016. Buttock necrosis after uterine artery embolization for delayed hysterectomy in placenta percreta. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2016.
- SMITH, R. S., LAURIA, M. R., COMSTOCK, C. H., TREADWELL, M. C., KIRK, J. S., LEE, W. & BOTTOMS, S. F. 1997. Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9, 22-4.
- SMULIAN, J. C., PASCUAL, A.-L., HESHAM, H., QURESHEY, E., BIJOY THOMAS, M., DEPUY, A. M., FLICKER, A. B. & SCORZA, W. E. 2017. Invasive placental disease: the impact of a multi-disciplinary team approach to management. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30, 1423-1427.

- SOLHEIM, K. N., ESAKOFF, T. F., LITTLE, S. E., CHENG, Y. W., SPARKS, T. N. & CAUGHEY, A. B. 2011. The effect of cesarean delivery rates on the future incidence of placenta previa, placenta accreta, and maternal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24, 1341-6.
- SOPER, J. T. 2006. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol*, 108, 176-87.
- SORNES, T. 2000. Umbilical cord knots. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79, 157-9.
- SOYER, P., SIROL, M., FARGEAUDOU, Y., BOUR, L., MOREL, O., DOHAN, A., BOUDIAF, M., GAYAT, E., HEQUET, D. & BARRANGER, E. 2013. Placental vascularity and resorption delay after conservative management of invasive placenta: MR imaging evaluation. *European radiology*, 23, 262-271.
- SPELLACY, W. N., GRAVEM, H. & FISCH, R. O. 1966. The umbilical cord complications of true knots, nuchal coils, and cords around the body. Report from the collaborative study of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*, 94, 1136-42.
- SPERLING, L., KIIL, C., LARSEN, L. U., BROCKS, V., WOJDEMAN, K. R., QVIST, I., SCHWARTZ, M., JORGENSEN, C., ESPERSEN, G., SKAJAA, K., BANG, J. & TABOR, A. 2007. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 517-26.
- SUMIGAMA, S., SUGIYAMA, C., KOTANI, T., HAYAKAWA, H., INOUE, A., MANO, Y., TSUDA, H., FURUHASHI, M., YAMAMURO, O. & KINOSHITA, Y. 2014. Uterine sutures at prior caesarean section and placenta accreta in subsequent pregnancy: a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121, 866-875.
- TAIPALE, P., HIILESMAA, V. & YLOSTALO, P. 1998. Transvaginal ultrasonography at 18-23 weeks in predicting placenta previa at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12, 422-5.
- TAKAHASHI, H., OHKUCHI, A., USUI, R., SUZUKI, H., BABA, Y. & MATSUBARA, S. 2016. Factors contributing to massive blood loss on peripartum hysterectomy for abnormally invasive placenta: Who bleeds more? *Obstetrics and gynecology international*, 2016.
- TAM TAM, K. B., DOZIER, J. & MARTIN, J. N. 2012a. Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 329-334.
- TAM TAM, K. B., DOZIER, J. & MARTIN JR, J. N. 2012c. Approaches to reduce urinary tract injury during management of placenta accreta, increta, and percreta: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 329-334.
- TAN, C. H., TAY, K. H., SHEAH, K., KWEK, K., WONG, K., TAN, H. K. & TAN, B. S. 2007. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accreta. *American Journal of Roentgenology*, 189, 1158-1163.
- TAN, S. G., JOBLING, T. W., WALLACE, E. M., MCNEILAGE, L. J., MANOLITSAS, T. & HODGES, R. J. 2013a. Surgical management of placenta accreta: a 10-year experience. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92, 445-450.
- TAYLOR, N. J. & RUSSELL, R. 2017. Anaesthesia for abnormally invasive placenta: a single-institution case series. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 30, 10-15.

- TEARE, J., EVANS, E., BELLI, A. & WENDLER, R. 2014. Sciatic nerve ischaemia after iliac artery occlusion balloon catheter placement for placenta percreta. *International journal of obstetric anaesthesia*, 23, 178-181.
- TEIXIDOR VIÑAS, M., BELLI, A., ARULKUMARAN, S. & CHANDRAHARAN, E. 2015. 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 in Obstetrics & Gynecology*, 46, 350-355.
- THOMPSON, O., OTIGBAH, C., NNOCHIRI, A., SUMITHRAN, E. & SPENCER, K. 2015. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122, 1370-1376.
- THURN, L., LINDQVIST, P. G., JAKOBSSON, M., COLMORN, L. B., KLUNGSOYR, K., BJARNADOTTIR, R. I., TAPPER, A. M., BORDAHL, P. E., GOTTVALL, K., PETERSEN, K. B., KREBS, L., GISSLER, M., LANGHOFF-ROOS, J. & KALLEN, K. 2016. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *Bjog*, 123, 1348-55.
- TIKKANEN, M., STEFANOVIC, V. & PAAVONEN, J. 2011. Placenta previa percreta left in situ - management by delayed hysterectomy: a case report. *Journal of medical case reports*, 5, 418-418.
- TIMMERMANS, S., VAN HOF, A. C. & DUVEKOT, J. J. 2007. Conservative management of abnormally invasive placentation. *Obstetrical & gynecological survey*, 62, 529-539.
- TIMOR-TRITSCH, I. E., KHATIB, N., MONTEAGUDO, A., RAMOS, J., BERG, R. & KOVACS, S. 2015. Cesarean scar pregnancies: experience of 60 cases. *J Ultrasound Med*, 34, 601-10.
- TIMOR-TRITSCH, I. E., MONTEAGUDO, A., CALI, G., VINTZILEOS, A., VISCARELLO, R., AL-KHAN, A., ZAMUDIO, S., MAYBERRY, P., CORDOBA, M. M. & DAR, P. 2014. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44, 346-53.
- TIMOR-TRITSCH, I. E. & YUNIS, R. A. 1993. Confirming the safety of transvaginal sonography in patients suspected of placenta previa. *Obstet Gynecol*, 81, 742-4.
- TRUDINGER, B. 2007. Doppler: more or less? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29, 243-6.
- TWICKLER, D. M., LUCAS, M. J., BALIS, A. B., SANTOS-RAMOS, R., MARTIN, L., MALONE, S. & ROGERS, B. 2000. Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *J Matern Fetal Med*, 9, 330-5.
- VINAS, M. T., CHANDRAHARAN, E., MONETA, M. & BELLI, A. 2014. The role of interventional radiology in reducing haemorrhage and hysterectomy following caesarean section for morbidly adherent placenta. *Clinical radiology*, 69, e345-e351.
- VINOGRAD, A., WAINSTOCK, T., MAZOR, M., BEER-WEISEL, R., KLAITMAN, V., DUKLER, D., HAMOU, B., NOVACK, L., BEN-SHALOM TIROSH, N., VINOGRAD, O. & EREZ, O. 2015. Placenta accreta is an independent risk factor for late pre-term birth and perinatal mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28, 1381-7.

- WALKER, M. G., ALLEN, L., WINDRIM, R. C., KACHURA, J., POLLARD, L., PANTAZI, S., KEATING, S., CARVALHO, J. C. & KINGDOM, J. C. 2013a. Multidisciplinary management of invasive placenta previa. *J Obstet Gynaecol Can*, 35, 417-425.
- WALKER, M. G., POLLARD, L., TALATI, C., CARVALHO, J. C., ALLEN, L. M., KACHURA, J., MURJI, A., KINGDOM, J. C. & WINDRIM, R. 2016. Obstetric and anaesthesia checklists for the management of morbidly adherent placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 38, 1015-1023.
- WARSHAK, C. R., ESKANDER, R., HULL, A. D., SCIOSCIA, A. L., MATTREY, R. F., BENIRSCHKE, K. & RESNIK, R. 2006. Accuracy of Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Placenta Accreta. *Obstetrics & Gynecology*, 108, 573-581.
- WARSHAK, C. R., RAMOS, G. A., ESKANDER, R., BENIRSCHKE, K., SAENZ, C. C., KELLY, T. F., MOORE, T. R. & RESNIK, R. 2010a. Effect of Predelivery Diagnosis in 99 Consecutive Cases of Placenta Accreta. *Obstetrics & Gynecology*, 115, 65-69.
- WEEKES, L. R. & GREIG, L. B. 1972. Placenta accreta. A twenty-year review. *Am J Obstet Gynecol*, 113, 76-82.
- WEETMAN, A. P. 1999. The immunology of pregnancy. *Thyroid*, 9, 643-6.
- WEI, X., ZHANG, J., CHU, Q., DU, Y., XING, N., XU, X., ZHOU, Y. & ZHANG, W. 2016. Prophylactic abdominal aorta balloon occlusion during caesarean section: a retrospective case series. *International journal of obstetric anesthesia*, 27, 3-8.
- WEINIGER, C., EINAV, S., DEUTSCH, L., GINOSAR, Y., EZRA, Y. & EID, L. 2013. Outcomes of prospectively-collected consecutive cases of antenatal-suspected placenta accreta. *International journal of obstetric anesthesia*, 22, 273-279.
- WEINIGER, C. F., KABIRI, D., GINOSAR, Y., EZRA, Y., SHACHAR, B. & LYELL, D. J. 2016. Suspected placenta accreta and cesarean hysterectomy: observational cohort utilizing an intraoperative decision strategy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 198, 56-61.
- WILLIAMS, M. A., MITTENDORF, R., LIEBERMAN, E., MONSON, R. R., SCHOENBAUM, S. C. & GENEST, D. R. 1991. Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. *Am J Obstet Gynecol*, 165, 28-32.
- WOLDU, S. L., ORDONEZ, M. A., DEVINE, P. C. & WRIGHT, J. D. 2014. Urologic considerations of placenta accreta: A contemporary tertiary care institutional experience. *Urologia internationalis*, 93, 74-79.
- WONG, H. S., CHEUNG, Y. K., ZUCCOLLO, J., TAIT, J. & PRINGLE, K. C. 2008. Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. *Journal of Clinical Ultrasound*, 36, 551-559.
- WONG, L., SMITH, S., GILSTROP, M., DERMAN, R., AUERBACH, S., LONDON, N., LENOWITZ, S., BAHRAIN, H., MCCLINTOCK, J. & AUERBACH, M. 2016. Safety and efficacy of rapid (1,000 mg in 1 hr) intravenous iron dextran for treatment of maternal iron deficient anemia of pregnancy. *Am J Hematol*, 91, 590-3.
- WOODRING, T. C., KLAUSER, C. K., BOFILL, J. A., MARTIN, R. W. & MORRISON, J. C. 2011. Prediction of placenta accreta by ultrasonography and color Doppler imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 24, 118-21.
- WRIGHT, J. D., HERZOG, T. J., SHAH, M., BONANNO, C., LEWIN, S. N., CLEARY, K., SIMPSON, L. L., GADDIPATI, S., SUN, X., D'ALTON, M. E.

- & DEVINE, P. 2010. Regionalization of Care for Obstetric Hemorrhage and Its Effect on Maternal Mortality. *Obstetrics & Gynecology*, 115, 1194-1200.
- WRIGHT, J. D., PRI-PAZ, S., HERZOG, T. J., SHAH, M., BONANNO, C., LEWIN, S. N., SIMPSON, L. L., GADDIPATI, S., SUN, X., D'ALTON, M. E. & DEVINE, P. 2011a. Predictors of massive blood loss in women with placenta accreta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205, 38.e1-38.e6.
- WRIGHT, J. D., SILVER, R. M., BONANNO, C., GADDIPATI, S., LU, Y.-S., SIMPSON, L. L., HERZOG, T. J., SCHULKIN, J. & D'ALTON, M. E. 2013. Practice patterns and knowledge of obstetricians and gynecologists regarding placenta accreta. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26, 1602-1609.
- WU, S., KOCHERGINSKY, M. & HIBBARD, J. U. 2005. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 192, 1458-61.
- WYMER, K. M., SHIH, Y.-C. T. & PLUNKETT, B. A. 2014. The cost-effectiveness of a trial of labor accrues with multiple subsequent vaginal deliveries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211, 56.e1-56.e12.
- ZALEL, Y., WEISZ, B., GAMZU, R., SCHIFF, E., SHALMON, B. & ACHIRON, R. 2002. Chorioangiomas of the placenta: sonographic and Doppler flow characteristics. *J Ultrasound Med*, 21, 909-13.
- ZELOP, C., NADEL, A., FRIGOLETTO, J. F., PAUKER, S., MACMILLAN, M. & BENACERRAF, B. R. 1992. Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstetrics and gynecology*, 80, 693-694.
- ZOSMER, N., FULLER, J., SHAIKH, H., JOHNS, J. & ROSS, J. 2015a. Natural history of early first- trimester pregnancies implanted in Cesarean scars. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 46, 367-375.

