T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜM NEDENİYLE HASTANEMİZDE DOĞUM YAPAN HASTALARIN ANTENATAL NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak Yazıcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜM NEDENİYLE HASTANEMİZDE DOĞUM YAPAN HASTALARIN ANTENATAL NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Burak Yazıcı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mucize Eriç Özdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde aldığım Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığı eğitim sürecimde katkılarından ötürü;

Kliniğe başladığım gün tanıştığım eğitimimiz süresince desteğini ve kendisini her zaman yanımda hissettiğim hocam, Başhekimimiz Doç. Dr. Resul Karakuş'a,

Tecrübelerini büyük bir özveriyle bizimle paylaşan, uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda hissettiğim değerli eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar Kumru'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince ve uzmanlık tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerini paylaşan, bu tezin yazımında her aşamada yanımda olan tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Mucize Eriç Özdemir'e,

Tecrübe ve birikimlerini her zaman bizimle paylaşan, yetiştirilmemizde büyük emeği olan, mesleğin püf noktalarını bize öğreten ve her zaman bize destek olan klinik sorumlusu hocalarım Prof. Dr. Sadık Şahin'e ve Doç. Dr. Çetin Kılıççı'ya,

Çalışma, disiplin ve düzenimizde yol gösterici olan asistanlık eğitimimin başından itibaren birlikte çalışma fırsatı yakaladığım ve bu fırsatın ne kadar değerli olduğunu eğitimim süresince her zaman fark ettiğim hocalarım Doç. Dr. Habibe Ayvacı Taşan'a, Doç. Dr. Erbil Çakar'a, Op. Dr. Nazan Tarhan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve eğitimime katkıda bulunan eksikliklerimi tamamlayan tüm hocalarıma, hastanemizin uzmanlarına, yan dal asistanlarına, asistan arkadaşlarıma ve hastanede birlikte çalıştığım tüm ekip arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimimde, tez yazım sürecinde ve tüm hayatımda hep yanımda olan sevgili eşim Şevval Büşra Yazıcı'ya,

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Burak Yazıcı

İstanbul/2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN SEBEPLERİ 2
2.1.1 Açıklanamayan İntrauterin Fetal Ölüm 3
2.1.2. Enfeksiyon 3
2.1.3. Maternal Durumlar 5
2.1.3.1 Hipertansif hastalıklar 5
2.1.3.2 Diabetes Mellitus 5
2.1.3.3. Tiroid hastalıkları 6
2.1.3.4. Sistemik lupus eritematozus 6
2.1.3.5. Böbrek hastalıkları 6
2.1.3.6. Gebeliğin intrahepatik kolestazı 7
2.1.3.7. Edinilmiş ve herediter trombofililer 7
2.1.4. Fetal Nedenler 7
2.1.4.1. Genetik hastalıklar 7
2.1.4.2. Eritrosit alloimmünizasyonu 8
2.1.4.3. Trombosit alloimünizasyonu 8
2.1.4.4. Konjenital anomaliler 8
2.1.4.5. Fetal gelişim kısıtlılığı 8
2.1.4.6 Plasentanın anormal yerleşimi 9
2.1.4.7 Plasenta dekolmanı 9
2.1.4.8 PPROM ve koryoamyonit 9
2.1.4.9 Erken doğum eylemi 9
2.1.4.10. Çoğul gebelikler 9

2.1.4.11 İntrapartum fetal ölüm 10
2.2 İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜM İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ 10
2.2.1 Maternal faktörler 10
2.2.1.1 Sosyoekonomik durum 10
2.2.1.2 Önemli yaşam olayları 10
2.2.1.3 Maternal yaş 11
2.2.1.4 Parite 11
2.2.1.5 Önceki ölü doğum öyküsü 11
2.2.1.6 Önceki gebelik komplikasyonları 11
2.2.1.7 Kronik maternal komorbiditeler 12
2.2.1.7.1. Madde kullanımı 12
2.2.1.7.2 Obezite 12
2.2.1.7.3 Uterin anomaliler ve uterin rüptür 12
2.2.1.7.4 Yardımcı üreme teknikleri 12
2.2.2. Fetal faktörler 13
2.2.2.1. Çoğul gebelik 13
2.2.2.2. Fetal cinsiyet 13
2.2.2.3. Miad aşımı gebelikler 13
2.2.3 İntrauterin fetal ölüm için riskin belirlenmesi 13
2.3 İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN DEĞERLENDİRİLMESİ 13
2.4 İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN YÖNETİMİ 15
2.4.1 Doğum Süreci 15
2.4.2 Postpartum Takip 17
2.5 İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN ÖNLENMESİ 18
2.5.1 Genel Popülasyonda İlk İntrauterin Fetal Ölümün Önlenmesi 18
2.5.2 Tekrarlayan İntrauterin Fetal Ölümün Engellenmesi 18
2.5.2.1: Ölü doğum öyküsü olan gebenin takibi 19
2.5.2.1.1: Diyabet taraması 19
2.5.2.1.2: Ultrasonografi ile takip 19
2.5.2.1.3: Aspirin kullanımı 19
2.5.2.1.4: Doğum zamanı 20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 21

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ 22
4. BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇLAR 41
7.KAYNAKLAR 43

KISALTMALAR

APS : Antifosfolipit Sendromu

CI : Güven Aralığı

D&E : Dilatasyon & Evakuasyon

DM : Diyabetes Mellitus

DSAK : Diyastol Sonu Akım Kaybı

FGK : Fetal Gelişim Kısıtlılığı

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

HELLP : Hemoliz - Karaciğer Enzimlerinde Yükselme -Trombosit Düşüklüğü

MDF : Mort de Fetüs

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

OR : Odds Oranı

PPROM : Preterm Prematür Membran Rüptürü

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

TRAPS : İkiz Ters Arter Perfüzyon Sekansı

TTTS : İkizden İkize Transfüzyon Sendromu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 32 haftadan önce ve 32 haftadan sonra doğum yapan hastaların yaş ve önceki gebelik bilgilerine ait parametrelerin ortalama ve değerleri ile anlamlılık düzeyleri 24

Tablo 2: Klinik uteroplasental yetmezlik nedenlerinin tüm hastalarda, 32 hafta altı ve üstündeki hastalarda görülme sayısı, oranı ve anlamlılık düzeyleri 26

Tablo 3: Tüm hastalar için, 32 hafta altında ve 32 hafta ve üzerindeki hastalar için doğum şekillerinin oranı ve anlamlılık düzeyleri 28

Tablo 4: Sezaryen doğum endikasyonlarının toplam, 32 hafta altı ve 32 üzerinde dağılımı ve anlamlılık değerleri 29

Tablo 5: Klinik uteroplasental yetmezlik olmayan ve uteroplasental yetmezlik türüne göre bebeklerin ortalama ve medyan doğum ağırlıkları 30

Tablo 6: Doğumu yaptırılan bebeklerin haftalara göre dağılımı ve yüzdeleri 31

Tablo 7: Klinik uteroplasental yetmezlik durumlarında cinsiyet dağılımı ve anlamlılık düzeyleri 31

Tablo 8: Ultrasonografi ile tanısı konabilen uteroplasental yetmezlik nedenlerinde tanı anı ile intrauterin fetal ölüm arasında geçen süreler. 33

Tablo 9: Tüm hastalarda ve uteroplasental yetmezlik durumlarında ortalama ve medyan plasental kalınlık ve anlamlılık düzeyleri..... 34

Tablo 10: Antifosfolipit sendromu antikorları pozitifliği olan hastalar ve bu hastalarda görülen komplikasyonlar 37

ŞEKİL LİSTESİ

Grafik 1: Hastaların VKİ dağılımını gösteren grafik. 25
Grafik 2: FGK için gebelik haftalarının dağılımı 27

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı intrauterin fetal ölümün nedenlerini belirlemek ve 32 hafta altı ve 32 hafta üzerindeki gebelikleri karşılaştırmalı incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız 2019-2024 yılları arasında SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde intrauterin fetal ölüm nedenli doğumu yaptırılan 369 hasta ile yapıldı. Hastalar demografik veriler, doğum sonuçları ve biyokimyasal incelemeler olmak üzere üç ana başlık altında değerlendirildi. Uygun olan parametreler 32 hafta altı ve 32 hafta üzeri gebeliklerde karşılaştırmalı incelendi.

Bulgular: Toplam 88 hastada (%23,85) ölü doğum nedeni belirlenemezken, 281 hastada (%76,15) uteroplasental yetmezlik, maternal komorbiditeler, fetal anomali gibi nedenler tespit edildi. En yaygın nedenler arasında klinik uteroplasental yetmezlik yer aldı. 25+6 haftadan önce başlayan fetal büyüme kısıtlılığı ölü doğum riskini artırdı. 32 hafta üzerindeki gebeliklerdeki VKİ artışı fetal ölüm riskini ve spot proteinürinin 0,79 üzerinde olması uteroplasental yetmezlik riskini artırdı. Plasenta dekolmanı için kritik plasental kalınlık değeri 70,25 mm olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda fetal ölüm riskini değerlendirmede kullanılabilecek risk faktörlerini belirlemiş olsak da bu faktörlerle bir öngörü modeli oluşturamadık. Risk faktörleri göz önünde bulundurularak her gebenin bireysel değerlendirilmesi ve takip eden çalışmalarla da model oluşturabilecek yeni verilere katkımızın devam etmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fetal kayıp, intrauterin fetal ölüm, MDF, ölü doğum

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to determine the causes of intrauterine fetal death and to comparatively examine pregnancies under 32 weeks and over 32 weeks.

Materials and Methods: Our study was conducted with 369 patients who delivered due to intrauterine fetal death at SBÜ Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital between 2019-2024. Patients were evaluated under three main headings: demographic data, birth outcomes, and biochemical analyses. Relevant parameters were comparatively examined in pregnancies under 32 weeks and over 32 weeks.

Results: While the cause of stillbirth could not be determined in 88 patients (23.85%), causes such as uteroplacental insufficiency, maternal comorbidities, and fetal anomalies were identified in 281 patients (76.15%). The most common cause was clinical uteroplacental insufficiency. Fetal growth restriction starting before 25+6 weeks increased the risk of stillbirth. Increased BMI in pregnancies over 32 weeks increased risk of fetal death, and spot proteinuria above 0.79 increased the risk of uteroplacental insufficiency. The critical thickness value for placental abruption was determined to be 70.25 mm.

Conclusion: Although we identified risk factors that can be used to evaluate the risk of fetal death in our study, we could not establish a predictive model with these factors. Each patient should be evaluated individually considering the risk factors, and ongoing studies should contribute new data to form a predictive model.

Keywords: Fetal loss, intrauterine fetal death, MDF, stillbirth

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrauterin fetal ölüm 20. gebelik haftasından sonra fetüsün anne karnında kaybıdır ve gebeliğin en olumsuz sonuçlarından biridir. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 2,6 milyon gebelik ölü doğum ile sonuçlanmaktadır (1). Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre ölü doğum ile sonuçlanan gebeliklerin oranı büyük farklılıklar gösterse de tüm ülkelerin ortak problemlerinden biridir (2).

Altta yatan birbirleri ile bağımlı veya bağımsız bir çok maternal, fetal ve plasental sebebi olan intrauterin fetal ölümün bazı hastalarda da sebebi açıklanamaz (1,3).

Açıklanabilir sebepler arasında maternal faktörler olarak gebelikten önce olan veya gebeliğe bağlı ortaya çıkan hipertansif hastalıklar, gebelikten önce olan veya gebelikte ortaya çıkan diyabetes mellitus, otoimmün hastalıklar, tiroid hastalıkları, böbrek hastalıkları, gebeliğin intrahepatik kolestazı, sigara, alkol ve madde kullanımı gibi birçok sebep sayılabilir.

Fetal nedenler arasında görülme sıklığı birbirinden çok farklı olan yapısal ve genetik anomaliler, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), anormal plasentasyon, çoğul gebelik, erken doğum eylemi, PPROM ve koryoamyonit gibi nedenler bulunur.

İntrauterin fetal ölümün nedenlerinden bazıları aynı zamanda risk faktörüdür. Örneğin preeklampsi tanısı ile takip ve tedavisi süren bir hastada intrauterin fetal ölüm görülebileceği gibi, intrauterin fetal ölüm tespit edilen bir hastada altta yatan neden preeklampsi olabilir (4).

İntrauterin fetal ölümü sınıflandırmak ve önlemek amacıyla birçok sınıflandırma sistemi geliştirilmiş olsa da üzerinde uzlaşılmış tek bir kategorizasyon yoktur. Bu hastaların araştırılması ve değerlendirilmesinde hasta bazlı yaklaşım önerilmektedir (5).

Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde retrospektif olarak 2019-2024 yılları arasında, 20. gebelik haftasının üzerinde intrauterin fetal ölüm tanısı ile yatışı yapılıp doğumları kliniğimizde yaptırılan hastalarda, fetal kayıpta altta yatan nedenleri, bu nedenlerin gebelik haftalarına göre dağılımlarını, doğum şekillerini ve sezaryen endikasyonlarını belirlemeyi, hastaların laboratuvar değerlerini değerlendirmeyi ve 32 hafta altı ve üzeri gebelikleri karşılaştırmalı incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

İntrauterin fetal ölüm 20. gebelik haftasından sonra gerçekleşen fetüsün kaybı (Mort de Fetus – MDF) olarak tanımlanır ve gebeliğin yaygın olarak görülen en olumsuz sonuçlarından biridir. Dünya genelinde yaklaşık her yıl 2,6 milyon gebelik ölü doğum ile sonuçlanmaktadır (1). Yapılan farklı çalışmalarda ölü doğumların yaklaşık %98'i gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır (3). Ülkeler arasında nedenlerde büyük farklılıklar görülmüştür. Gelişmemiş ülkelerde her bin doğumun 22.7'si ölü doğum iken gelişmiş ülkelerde bu oran binde 3'e kadar gerilemektedir (2). Örneğin Afrika ülkeleri ve Güney Asya'da doğum eylemi esnasında ölümler %50'den fazla bir kısmı oluştururken, Kuzey Amerika ve Avrupa'da %6 kadardır (2).

Ancak bu istatistiklerin oluşturulması konusunda bir konsensus üzerinde anlaşılamamıştır. Ülkeler arasında kaçıncı haftadan sonra doğan veya hangi doğum ağırlığı üzerindeki ölü fetüsün abortus yerine intrauterin fetal ölüm kabul edileceği, bildirim sistemleri ve yasal düzenlemeler değişmektedir (8). Doğum haftası ve fetal ölümün gerçekleştiği hafta arasındaki fark arttıkça abortus veya ölü doğumdan hangisinin kabul edilmesi gerektiği yoruma açıktır. Özellikle çoğul gebeliklerde fetal eşlerden birinin kaybı olduğunda bu durum daha karmaşık hale gelmektedir.

Gebelik terminasyonunun yasal olmadığı ülkeler veya bölgelerde fetal anomali veya anne hayatını tehdit eden durumlarda daha erken haftalarda terminasyon yapılamadığı durumlar da bu istatistikleri etkilemektedir.

2.1. İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN SEBEPLERİ

İntrauterin fetal ölüm birçok maternal, fetal veya plasental sebeplerin ayrı ayrı veya bir arada bulunması ve bir arada bulunduklarında altta yatan nedenlerin birbirlerini tetiklemesi nedeniyle gerçekleşir (9). Altta yatan birden fazla sebep olabilir, bu sebepler canlı doğum yapan hastalarda da olabilir. Sigara kullanımı, obezite, adölesan olmak veya ileri anne yaşı gibi durumlar risk faktörleri olsa da canlı doğum yapan hastalarda da olabilir. Hipertansiyon veya diyabet gibi faktörlerin olduğu durumlarda kontrol altına alınabildiğinde canlı doğumla sonuçlanabilir, ancak kontrol edilemiyorsa ölü doğumla sonuçlanma ihtimali oldukça yükselir. İntrauterin

fetal ölümü önleme amacıyla ölüm sebebini belirlemek oldukça önemlidir. 80'in üzerinde sınıflandırma sistemi geliştirilmiş olsa da çalışmaların yapılması amacı ile üzerinde anlaşılmış tamamıyla açıklayıcı bir sistem yoktur (5).

Farklı ülkelerin verileri değerlendirildiğinde gelişmiş ve gelişmemiş ülkeler arasında nedenler farklı sıklıkta görülmektedir (6,7,10). Uzamış doğum eylemi, preeklampsi, enfeksiyon gibi sebepler gelişmemiş ülkelerde yaygınken konjenital anomaliler, plasental anormallikler ve maternal ek hastalıklar gelişmiş ülkelerde daha yaygındır (11).

Doğum haftasına göre de sebepler çeşitlilik göstermektedir (12). Erken haftalarda konjenital anomaliler, fetal gelişme geriliği, enfeksiyöz durumlar ve maternal ek hastalıklar daha ön plandayken, ilerleyen haftalarda doğum sürecinde başlayan hem maternal komplikasyonlar hem de plasenta dekolmanı, plasenta previa, kord prolapsusu gibi durumlar ön plana çıkmaktadır (3).

2.1.1 Açıklanamayan İntrauterin Fetal Ölüm

Açıklanamayan intrauterin fetal ölüm belirlenebilir bir maternal, fetal veya plasental sebebe bağlanamayan veya güncel tanı ve tetkik araçları ile sebebi ortaya konamayan fetal kayıplardır (13). Farklı çalışmalarda açıklanamayan fetal ölüm oranı %25 ile %60 arasında değişmektedir (1). Terme yakın veya term ölü doğumlarda nedenin bulunamama ihtimali daha erken gebelik haftalarında olan ölü doğumlara göre daha yüksektir (14).

Altta yatan neden bulunamaması ölü doğumun bütün açılardan incelenip incelenmediğine bağlı olarak da değişebilir. Annenin, bebeğin, plasenta ve umblikal kordun ve önceki tıbbi durumların tam değerlendirilmesi yapılmamış olabilir (15). Risk faktörlerinin sınıflandırma sistemine göre bir sebep olup olmadığı durumu değiştirebilir (13). İncelenen popülasyonuna bağlı olarak da altta yatan bir neden olup olmaması değişkenlik gösterebilir (13).

2.1.2. Enfeksiyon

Enfeksiyon gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölü doğumların yaklaşık %50'sinden sorumludur, bu oran gelişmiş ülkelerde %10'a kadar düşmektedir (16,17). Enfeksiyonlar farklı şekillerde fetal ölüme sebep olabilirler. Pnömoni, sepsis veya

COVID-19 gibi enfeksiyonlar ciddi maternal hastalığa yol açabilir, plasentayı enfekte eden malarya plasental fonksiyonu bozabilir, Streptococcus agalactie (Grup B streptokok) ve sitomegalovirüs (CMV) fetal enfeksiyona neden olabilir. Enfeksiyöz ajanlar erken doğum eylemine yol açabilirler.

Enfeksiyona bağlı intrauterin fetal ölümler daha çok preterm dönemde görülür (18). Gelişmiş ülkelerde enfeksiyona bağlı intrauterin fetal ölümlerin çoğunluğu viabilite sınırındaki fetüslerde meydana gelen enfeksiyon kaynaklı PPROM'dur (12). Enfeksiyonlar fetüse genellikle ya hematojen yolla ya da vajinadan asendan yolla ulaşır. Asendan yolla ulaştıklarında maternal desidua ve fetal koryon arasına yerleşerek çoğalmaya başlarlar. Grup B streptokok ve E. coli enfeksiyonu örnek verilebilir. Hematojen yolla yayılım daha nadirdir. Listeria enfeksiyonu örnek verilebilir.

Sifiliz endemik olduğu gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir ölü doğum sebebidir (19). Treponema pallidumun sebep olduğu sifiliz 14. gebelik haftasından sonra plasentayı geçer ve fetal enfeksiyona neden olur. Enfekte olan fetüslerin yaklaşık %50'si plasental inflamasyon ve yetmezliğe bağlı olarak intrauterin kaybedilir, ek olarak fetüslerin %27'si konjenital sifiliz ile doğar (20). Leptospiroz ve Lyme hastalığı intrauterin fetal ölüme neden olan diğer spiroket enfeksiyonlarına örnek olarak verilebilir.

Malarya endemik olduğu gelişmemiş ülkelerde yaygındır. Anne gebelik esnasında ilk kez malarya ile karşılaşıyorsa olabilir (21).

Viral enfeksiyonlar ölü doğumun önemli nedenlerindendir. Parvovirüs, fetüste eritropoezi gerçekleştiren dokuların tahribine yol açarak ciddi anemiye, hidrops fetalise ve myokardite neden olabilir. 1018 hastanın dahil edildiği bir çalışmada akut Parvovirüs B19 enfeksiyonu olan hastaların %6,3'ünde fetal kayıp görülmüştür (22).

Sitomegalovirüs en sık edinilen konjenital viral enfeksiyondur ve gebelikte primer enfeksiyon oranı %1'dir. Fetal ve plasental ciddi hasara yol açabilir ve sporadik intrauterin fetal ölümle ilişkilidir (23).

COVID-19 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu ile intrauterin fetal ölüm arasındaki ilişki net değildir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada pandemi döneminde ölü doğum oranının arttığı görülmüş, ancak bu doğumlar COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmemiştir. (24). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki pandeminin yoğun

döneminde yapılan bir araştırmada COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan hastalar incelendiğinde önemli bir fark olmadığı görülmüştür (25). Mart 2020 – Eylül 2021 arasında yapılan daha güncel ve geniş kapsamlı bir çalışmada ise delta varyantı öncesi ve delta varyantı ortaya çıktıktan sonra delta varyantını da içeren gruplar incelenmiş ve COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda ölü doğum oranı daha yüksek bulunmuştur (26). Birlikte değerlendirildiklerinde COVID-19 enfeksiyonu intrauterin fetal ölüm riskini artırıyor gibi görünmektedir.

2.1.3. Maternal Durumlar

2.1.3.1. Hipertansif hastalıklar:

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %10 ile %16'sında görülür ve ölü doğumun en önemli nedenlerinden biridir (27). Hipertansif hastalığın şiddeti arttıkça ölü doğum riski de artar. Plasental yetmezlik ve plasenta dekolmanı hipertansif hastalarda intrauterin fetal ölümün majör sebepleridir. Preeklampsi olmadan gestasyonel hipertansiyonu olan hastalarda ölü doğum oranı genel popülasyon ile benzerdir (28). Altta yatan kronik hipertansiyonu olup olmamasından bağımsız preeklampsi gelişen hastalarda intrauterin fetal ölüm riski artar (28). En yüksek risk altta yatan kronik hipertansiyonu olup süperempoze preeklampsi gelişen hastalardadır (28). Ciddi bulguları olan preeklampsi veya eklampsi olan hastalar ile HELLP sendromu olan hastaların değerlendirildiğinde en yüksek risk HELLP sendromu gelişen hastalarda görülmüştür (29).

2.1.3.2. Diabetes Mellitus:

Diabetes mellitus (DM) gebeliklerin yaklaşık %5'inde görülür ve ölü doğumların %4'ü ile ilişkilendirilmiştir (30). Glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda konjenital anomaliler, plasental yetmezlik veya FGK, makrozomi, travayın ilermemesi nedenli intrapartum fetal ölüm gibi nedenlerden dolayı ölü doğumlar görülmektedir. Tip 1 DM hastalarında glisemik kontrolde ilerleme olsa da ölü doğum riski 5 kat fazladır ve çoğunluğu 34. ve 40. Gebelik haftalarında olmaktadır (31).

Glisemik kontrolün kötü olması ölü doğumlarda saptanan en önemli bulgudur. Glisemik kontrolün sağlanamaması ölü doğum riskini 2.5 ile 5 kat arasında artırmaktadır. (32,33)

2.1.3.3. Tiroid hastalıkları:

Gebelikte maternal hipertiroidi nadirdir, %0.05 ile %0.2 arasında görülür (34). Hipertiroidinin en sık sebebi olan Graves hastalığı vakaların %1'inde fetal veya neonatal tirotoksikoza neden olur ve intrauterin fetal ölüm oranını %7 artırır (34). Fetal tirotoksikoz FGK'ye veya fetal taşikardiye yol açıp hidrops fetalise yol açarak fetal ölüm nedeni olabilir.

Hipotiroidi ise hipertiroidi ile kıyaslandığında oldukça sıktır, gebelikte yaklaşık %2.5 oranında görülür (35,36). Aşikar hipotiroidi gestasyonel hipertansiyon, SGA fetüs ve intrauterin fetal ölüm riskini artırır (37). İntrauterin fetal ölüm riski TSH konsantrasyonunun her iki kat artışında 1.6 kat artar (38).

2.1.3.4. Sistemik lupus eritematozus:

Sistemik lupus eritematozus (SLE) %1'den daha az sıklıkta görülür ve SLE olan hastalarda ölü doğum oranı binde 40 ile 150 arasında değişkenlik göstermektedir (39). Ancak ölü doğum riski aktif hastalık durumunda, böbrek etkilenmesi olduğunda ve antifosfolipit sendromu (APS) olması durumunda artar. Nadiren intrauterin fetal ölüm neonatal lupus eritematozusun neden olduğu konjenital atrioventriküler bloğa bağlıdır. Konjenital atrioventriküler blok %40 oranında hidrops fetalis gelişimine sebep olur ve hidrops gelişen gebeliklerin üçte biri intrauterin fetal ölüm ile sonuçlanır (40). Antifosfolipit antikorları pozitif SLE'li hastalarda antikorları negatif olan hastalara göre intrauterin fetal ölümün daha fazla olduğu görülmüştür (%38-%16) (41).

2.1.3.5. Böbrek hastalıkları:

Böbrek yetmezliği durumunda ölü doğum riski böbreklerdeki etkilenmeye ve hipertansiyon varlığına bağlıdır. Kreatinin yükseldikçe ölü doğum riski artar (42). Renal yetmezlik ile birlikte hipertansiyon varsa bu risk 10 katına çıkar (42). Gebelikten önce renal yetmezliği olan hastalarda %50 oranında preeklampsi gelişir ve bu oran hipertansiyon varlığında %80'e yükselir (43). Diyaliz gerektiren renal yetmezlik

durumunda ölü doğum oranı %50'ye yaklaşır (43). Gebelik öncesi renal transplantasyon yapılır ve normal böbrek fonksiyonları izlenirse sonuçlar anlamlı derecede iyileşir (43).

2.1.3.6. Gebeliğin intrahepatik kolestazı:

Gebeliğin intrahepatik kolestazı, karaciğerin gebelik esnasında görülen enfeksiyon kaynaklı olmayan en sık hastalığıdır. Özellikle karın ve bacaklarda gece artan kaşıntı ve serum safra asidi seviyesinde yükseklik ile karakterize olan bu hastalığın hangi mekanizma ile intrauterin fetal ölüme neden olduğu henüz aydınlatılamamıştır. 40 μmol/L üzerindeki safra asidi konsantrasyonu doğumda asfiksi, spontan erken doğum eylemi, mekonyumlu amniyon sıvısı ile ilişkilendirilse de yalnızca 100 μmol/L üzerindeki serum safra asidi miktarının intrauterin fetal ölüm riskini artırdığı tespit edilmiştir (44).

2.1.3.7. Edinilmiş ve herediter trombofililer:

Antifosfolipit sendromu önemli bir intrauterin fetal ölüm nedenidir. Antikardiyolipin ve anti-beta 2 glikoprotein IgG veya IgM pozitifliği intrauterin fetal ölüm riskini 3 ile 5 kat artırmaktadır (45).

Herediter trombofililer ile intrauterin fetal ölüm arasında net bir ilişki kurulamamıştır (46–48). Antikoagülan terapinin de gebelik sonuçlarını iyileştirmediği görülmüştür (49,50).

2.1.4. Fetal Nedenler

2.1.4.1. Genetik hastalıklar:

Fetal sitogenetik anomaliler toplamda ölü doğumların %6'sı ile %13'ünde görülür (51,52). Fetüslerin %7'sinde anöploidi tespit edilmiştir (30). Bu durumlar dışında fetal karyotip normal olduğu halde plasentada bir hücre kuşağının anormalliği durumu da ölü doğum ile ilişkilendirilmiştir (53).

Fetal tek gen hastalıkları da ölü doğum nedenidir. Hemoglobinopatiler, aminoasit, karbonhidrat ve glikojen metabolizmasında aksamaya yol açan metabolik hastalıklar birçok mekanizma ile fetal kayba neden olurlar (54).

2.1.4.2. Eritrosit alloimmünizasyonu:

50'den fazla eritrosit antijeni mevcuttur ve bu antijenlere karşı gelişen antikorlar nedeni ile fetal hemolitik hastalık gelişebilir. Ancak çoğunlukla Anti-RhD, Anti-Rhc ve anti-Kell antikorları fetal eritrosit yıkımına neden olarak hidrops fetalise ve fetal ölüme neden olurlar. Dünya genelinde anti-D antikor uygulaması sayesinde bu durumun önüne geçilebilse de diğer antikorlara karşı bir antikor geliştirilememiş olmasından dolayı anti-D dışı antikolar nedeni ile hidrops fetalis ve fetal ölüm görülebilir (55).

2.1.4.3. Trombosit alloimünizasyonu:

Trombosit alloimmünizasyonu fetüsün babadan aldığı ve anne trombositlerinde mevcut olmayan antijenlere karşı gelişen antikorların senteziyle oluşur ve fetal ve neonatal alloimmün trombositopeniye yol açar. Fetüste trombosit sayısının 50000 altına düştüğü şiddetli hastalık durumunda fetal intrakranial kanama nedenli fetal ölüm görülebilir (56).

2.1.4.4. Konjenital anomaliler:

Farklı çalışmalarda intrauterin fetal ölümlerde %10 ile %20 arasında fetal anomali izlenmiştir (12,57). Fetal anomali varlığı çok değişkendir, belirli anomalilerin diğerlerine göre daha sık görüldüğü söylenemez (58). Fetal anomali sayısı arttıkça ölü doğum riski artar (59). Birçok anomali hem canlı doğumlarda hem de ölü doğumlarda izlenebilir. Ancak özellikle kistik higroma, toraks anomalileri ile kranium ve yüzü etkileyen anomalilerde intrauterin fetal ölüm riski daha yüksektir (59).

2.1.4.5. Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK):

Fetal gelişim kısıtlılığı fetüsün mevcut gebelik haftasına uygun fetal büyümeye ulaşamaması durumudur. Canlı doğumla sonuçlanan birçok gebelikte de FGK görülür, FGK varlığı intrauterin fetal ölüm için bir risk faktörü olarak da kabul edilebilir (60). FGK varlığı preeklampsi ve diğer plasental yetmezlik durumlarının değerlendirilmesini gerektirir. FGK şiddeti arttıkça intrauterin fetal ölüm riski de artar (61,62).

2.1.4.6. Plasentanın anormal yerleşimi:

Plasenta previa, plasental invazyon anomalileri, vasa previa gibi durumlar maternal ve fetal kanamaya neden olabildiklerinden intrauterin fetal ölüm için risk faktörüdür. Özellikle vasa previa doğum eylemi esnasındaki servikal silinme ve açılma ile veya membran rüptürü ile fetal damarların rüptürüne ve abondan fetal kanamaya neden olabilir.

2.1.4.7. Plasenta dekolmanı:

Plasenta dekolmanı maternal-fetal dolaşım bozukluklarından en ciddi olanıdır. Ölü doğumdan sonra yapılan plasental gözlemde dekolman bulguları veya plasentanın patoloji incelemesinde görülmesi klinik şüpheyi doğrular. Plasentanın dekole alan arttıkça fetal kayıp oranı yükselir, bu risk plasental ayrılma %75'i aştığında daha da artar (63).

2.1.4.8. PPROM ve koryoamyonit

37. gebelik haftasından önce uterin kontraksiyonlar başlamadan önce fetal membranların açılması PPROM (preterm prelabor rupture of membranes) olarak adlandırılır. PPROM intrauterin enfeksiyona zemin hazırlayarak koryoamniyonite, erken doğum eylemine, umblikal kord kompresyonuna ve prolapsusuna ve plasenta dekolmanına sebep olarak intrauterin fetal ölüm nedeni olabilir (64). Bu komplikasyonların başladığı gebelik haftası küçüldükçe fetal kayıp riski de artar.

2.1.4.9. Erken doğum eylemi

20. ve 37. gebelik haftaları arası başlayan doğum eylemi erken doğum eylemidir, hem intrauterin fetal ölüm riskini hem de neonatal mortalite ve morbiditeyi artırır. Fetüsün doğum kanalındaki strese karşı koyma gücü gebelik haftası ilerledikçe artar ve eylem haftası küçüldükçe ölü doğum riski de artar (65)

2.1.4.10. Çoğul gebelikler:

İkiz gebeliklerde görülen bir fetal eşin ve eşlerin kaybı çoğunlukla plasental anormalliklerden dolayı görülür. En sık komplikasyon ikizden ikize transfüzyon

sendromudur. Bu durum plasentadaki arteriovenöz anastomozlardan kaynaklanır ve monokoryonik diamniyotik ikiz gebeliklerin %10'unda görülür (66).

Monokoryonik ikizlerin yaklaşık %5'i monokoryonilk monoamyotik ikizlerdir ve bu ikizlerde fetal eşlerden birinin kaybı diğer koryonisite ve amniyosite durumlarına kıyasen daha yüksektir. Nedeni fetal eşlerin kordlarının aynı amniyotik kese içerisinde olmasından dolayı birbirine dolanmasıdır (67).

Ayrıca ikiz gebeliklerde koryonisite ve amniyosite durumlarından bağımsız olarak erken doğum eylemi, PPROM, FGK ve preeklampsi daha sık görülür ve bu durumların her biri intrauterin fetal ölüm için risk faktörüdür.

2.1.4.11. İntrapartum fetal ölüm:

Travayda fetüsün kaybı tıbbı olanakların yetersiz olması, travay yönetimi konusunda uzman personel sayısının azlığı ve sezaryen doğum şartlarının sağlanamaması nedeniyle daha çok gelişmemiş ülkelerde görülür (30). Bazı ülkelerde fetal kayıpların yarıya yakını travay esnasında olmaktadır (68). Sebepler arasında omuz distozisi, malprezentasyon, doğum travması, plasenta dekolmanı ve uterin rüptür ön plandadır. Ayrıca ikiz gebeliklerde ikinci fetüs için travayda kayıp ihtimali koryonisite ve amniyositeden bağımsız olarak daha fazladır (68).

2.2 İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜM İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Maternal faktörler

2.2.1.1. Sosyoekonomik durum:

Gebe kadınların hem gebelik öncesi hem de gebelikte bulunduğu sosyal çevre, alışkanlıkları, iş durumları, medeni hal, sigara, alkol ve madde kullanımı gibi birçok faktör fetal ölüm riskini artırmaktadır. Benzer tıbbı imkanlara erişimleri olan hastalarda bu faktörlerde ciddi farklılıklar gözlenmektedir (4).

2.2.1.2. Önemli yaşam olayları:

Önemli yaşam olayları sosyoekonomik durumun kötüleşmesi, stres, aile içi şiddet, finansal sorunlar, duygusal travmalar ve boşanma gibi olumsuz durumlardır.

Dört veya daha fazla olumsuz durumu yaşayan gebelerde intrauterin fetal ölüm riski iki kattan fazla artar (69). Riskli hastalarda antenatal vizit sayısının artırıldığında fetal kayıp riskinin azaldığı bildirilmiştir (70).

2.2.1.3. Maternal yaş:

Adölesan ve ileri yaş gebeliklerde ölü doğum riski artmaktadır. Özellikle ileri anne yaşı bağımsız bir risk faktörüdür. İlerleyen yaşlarda hipertansiyon, diyabet gibi sistemik hastalık ve kromozomal ve yapısal fetal anomaliler daha sık görüldüğünden intrauterin fetal ölüm riski de artmaktadır (71,72).

2.2.1.4. Parite:

Parite üç ve üzerine çıktığında plasenta previa ve plasenta dekolmanı gibi plasental patolojilerin ve makrozomik fetüs oranının artması, umblikal kord prolapsusu, paritesi yüksek hastaların yaşının çoğunlukla daha ileri olması nedeniyle hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditelerin daha sık olması gibi nedenler ile intrauterin fetal ölüm riski artar(73).

2.2.1.5. Önceki ölü doğum öyküsü:

Daha önce ölü doğum yapan gebelerin önceki gebeliğinde canlı doğum yapan hastalara göre intrauterin fetal kayıp yaşama ihtimali daha yüksektir (74). Ölü doğum yapan hastalar değerlendirildiğinde sonraki gebelikte binde 9 ile 20 arasında fetal kayıp ihtimali tespit edilmiştir. Bu oran önceki gebeliği canlı doğum olan hastalarda binde 5'tir (74).

2.2.1.6. Önceki gebelik komplikasyonları:

Önceki gebeliğinde erken doğum eylemi, PPROM, preeklampsi, GDM, plasenta dekolmanı olan hastaların sonraki gebeliklerinde de tekrarlama ihtimali daha yüksektir ve bu komplikasyonlar ne kadar erken gestasyonel haftada olduysa sonraki gebeliklerde tekrar etme ihtimali de o kadar yükselir (75).

2.2.1.7. Kronik maternal komorbiditeler

Hipertansif hastalıklar, diyabetes mellitus, böbrek hastalıkları, antifosfolipit sendromu, gebeliğin intrahepatik kolestazı gibi durumlar intrauterin fetal ölüm nedenleri olduğu gibi aynı zamanda birer risk faktörüdürler. Bu durumlardan intrauterin fetal ölümlerin maternal nedenleri başlığı altında bahsedilmiştir.

2.2.1.7.1. Madde kullanımı

Sigara veya alkol kullanımı ölü doğum riskini artırır. Birlikte kullanımı bu riski sinerjik olarak artırır (76). Günlük sigara miktarı ile intrauterin fetal ölüm riski doğru orantılıdır, günde 10'dan fazla sigara kullanan hastalarda risk 2 ile 3 kat artar (77).

Yasadışı madde kullanımı hastaların yeterli bilgi vermemesi ve testler için onam gerekmesi nedeniyle yeterince araştırılamamıştır.

2.2.1.7.2. Obezite

Maternal obezite hem ölü doğum riskini artırır hem de canlı doğumlarda doğum asfiksisi, perinatal ölüm, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış gibi bir çok parametreyi etkiler (39).

2.2.1.7.3. Uterin anomaliler ve uterin rüptür

Önceki sezaryen doğumlara veya geçirilmiş uterin cerrahilere bağlı uterus önceki skar yerinden rüptüre olabilir, bu durum nadirdir; ancak hem maternal hem de fetal yaşamı ciddi şekilde tehdit eder.

Unikornuat uterus, T-shape uterus gibi uterin anomaliler FGK'ye veya servikal yetmezliğe yol açarak erken doğum eylemini tetikleyebilir. Rudimenter uterin horndaki gebelik yeterli gelişimi gösteremeyebilir.

2.2.1.7.4. Yardımcı üreme teknikleri

Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak elde edilen gebeliklerde intrauterin fetal ölüm ihtimali az da olsa artmaktadır. Yapılan metaanizlerde kullanılan yardımcı üreme tekniğinden çok altta yatan infertilite nedenleri nedeniyle bu risk artar (78).

2.2.2. Fetal faktörler

2.2.2.1. Çoğul gebelik

Çoğul gebeliklerde fetal eş sayısı arttıkça intrauterin fetal ölüm riski artar, risk ikiz gebeliklerde 2.5 kat artarken, üçüz veya üzeri gebeliklerde 5 kat artar (57,79). Monokoryonik plasenta kaynaklı ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), ikiz ters arter perfüzyon sekansı (TRAPS), selektif veya non-selektif FGK fetal kayıp riskini artırır.

2.2.2.2. Fetal cinsiyet

Ölü doğum riski erkek fetüslerde kız fetüslere göre az da olsa artmıştır. Erkek fetüslerin kız fetüslere oranı 1.04 olarak tespit edilmiştir (57).

2.2.2.3. Miad aşımı gebelikler

Perinatal mortalite 42. haftayı aşan gebeliklerde term gebeliklere göre iki kattan fazla artar, 43. hafta aşıldığında dört kat, 44. hafta aşıldığında ise beş ile yedi kat artar (57).

2.2.3. İntrauterin fetal ölüm için riskin belirlenmesi

Gebelerin antepartum vizitlerde intrauterin fetal ölüm riskinin belirlenmesi amacıyla birçok risk analizi yönergeleri ve değerlendirme şemaları geliştirilmiştir, ancak bu yöntemlerin yeterli klinik faydası olmamıştır (80).

Hiçbir laboratuvar testi de intrauterin fetal ölüm riskini belirlemede faydalı bulunamamıştır (81). Down sendromu ve diğer anöploidi taraması için kullanılan testlerdeki hormonal belirteçler anormal ise olumsuz gebelik sonuçları açısından fikir verici olabilir (82–85). Ancak bu testlerin kullanımı sınırlıdır.

Üzerinde sık çalışılan bir hormonal belirteç de human plasental laktojendir, intrauterin fetal ölüm riskini belirlemedeki sensitivite ve spesifitesi düşük bulunmuştur (86).

2.3. İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ölü doğumla sonuçlanan birçok gebelikte fetal kaybın nedeni yeterince araştırılamamaktadır. Aileler çabaların bebeklerini geri getirmeyeceğini düşündüklerinden fetal otopsi, genetik incelemeler ve diğer tetkikleri istemeyebilirler.

En önemli basamak maternal medikal ve obstetrik anamnezdir. Fetal kaybın gerçekleştiği gebelik haftası, önceki gebeliklerin öyküsü, hipertansif bozukluklar, GDM, gebeliğin intrahepatik kolestazı gibi maternal durumlar ve gebeliğe bağlı komplikasyonlar ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. Gebelikten bağımsız olarak kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus, otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler sistem, böbrek ve tiroid hastalıkları, sigara, alkol ve madde kullanımı gibi durumların ilgili branş hekimleri ile beraber takip ve tedavisi gerekir.

Plasentanın ve umblikal kordum patolojik incelemesi değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Makroskopik incelemede plasenta dekolmanı, kord insersiyon anomalileri, kordda tromboz veya gerçek düğüm bulunması gibi durumlar nedeni açıklayıcı olabilir (87,88). Plasentanın boyutları ve ağırlığı ölçülmelidir, örneğin mevcut gestasyonel haftada plasental ağırlığın 5. persantil altında olması FGK'ya işaret edebilir ve hipertansif hastalıklarda veya maternal renal hastalıklarda uteroplasental yetmezliğe bağlı olabilir. Plasental ağırlık sifiliz, diyabetes mellitus ve hidrops durumlarında 95. persantil üzerinde olabilir. (89,90).

Umblikal kord düğümlerine dikkatli yaklaşılmalıdır; gebeliklerin %25'inde görülür ancak gerçek düğümlerin çoğu canlı doğumlarda mevcuttur. Kord düğümü kaynaklı fetal ölümden bahsedebilmek için kordda hücre ölümü bulgularının görülmesi gerekir (91).

Fetal otopsi tüm ölü doğumlarda en çok bilgi veren uygulamalardan biridir (92). Fetal otopsi yapıldığında ölü doğumun nedeni %30 vakada açıklanabilir (93).

Genetik incelemeler değerlendirmenin önemli bir parçasıdır, fetal kayıplar incelendiğinde anormal karyotip %6 ile %13 arasında değişmektedir (51,54). Bu oran yapısal anomali ve FGK olan fetüsler için %20'ye kadar çıkmaktadır (39). Karyotip analizinin yeterli bilgi vermediği durumlarda mikroarray genetik analizler yol gösterici olabilir. Mikroarray incelemenin avantajları canlı dokuya gerek olmaması, konjenital anomalilerde daha açıklayıcı olması ve karyotipleme yapılamadığında yapılabilmesidir (94). Dezavantajları pahalı olması, klinik olarak önemsiz kopya varyantların görülmesi, dengeli translokasyonların tespit edilememesi ve masere fetal dokudan her zaman mikroarray çalışılabilecek DNA elde edilememesidir. Ancak yine de mikroarray çalışmaları intrauterin fetal ölümde ilk çalışılması gereken test olarak kabul görmüştür (95).

Antifosfolipit sendromunun araştırılması ve antikorların incelenmesi özellikle FGK, ciddi bulguları olan preeklampsi veya uteroplasental yetmezlik düşündüren diğer durumlarda önerilmektedir (39,96). Antikor pozitifliklerinde 12 hafta sonra tekrar kontrol önerilir (96). Kalıtsal trombofili taraması önerilmez (39).

Uterin kavite değerlendirmesi viabilite öncesi görülen servikal yetmezlik, erken doğum eylemi, PPROM gibi durumların varlığında önerilir (30).

2.4. İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN YÖNETİMİ

2.4.1. Doğum Süreci

Öncelikle preeklampsi, plasenta dekolmanı, obstetrik kanama gibi maternal medikal durumlar ve acil obstetrik durumlar varsa tedavi edilmelidir.

Acil durumların tedavisi uygulandıktan sonra intrauterin fetal ölümün sebebi belirlenmeye çalışılır, bu aşamada tam bir medikal ve obstetrik anamnez yol göstericidir.

Gerekli laboratuvar parametreleri hastanın değerlendirmesine, maternal ve obstetrik öyküsüne göre değişmektedir. Anamnezdeki farklı bilgiler, FGK varlığı, ultrasonografik ve histopatolojik bulgular göz önüne alınarak uygun tetkikler seçilmelidir, üzerinde anlaşılmış maliyet etkin bir test şablonu bulunmamaktadır (97).

İntrauterin fetal ölümde doğum zamanı ve şekli gebelik haftasına, hasta tercihine ve kliniğin şartlarına göre planlanabilir. Hastaların bebeklerinin öldüğünü kabullenmesi zaman alır, isteklerini ve beklentilerini göz önünde bulundurmak gerekir. Bazı hastalar hemen yatışının yapılmasını isteyebilir, doğru bir uygulamadır ve psikolojik açıdan değerlendirildiğinde istenen bir durumdur (98,99).

Maternal durumu kötüleştiren veya tehdit eden bir komplikasyon olmaması durumunda acil doğum endikasyonu yoktur ve spontan eylem de beklenebilir. Spontan eylemin komplikasyonları tüketim koagülopatisi ve enfeksiyöz durumlardır. Ölü fetüsün retansiyonu, desiduadan ve plasentadan salgılanan doku faktörü nedeniyle tüketim koagülopatisine yol açabilir; ancak bu durumlar fetal ölümden 4 hafta sonra halen doğum olmamışsa daha sıktır ve hastaların %80-%90'ı 2 hafta içinde spontan eyleme girer (95,96).

Konservatif yönetimin dezavantajlarından biri de fetal ölüm ve spontan eylem arasındaki süre uzadıkça fetüsün doğum sonrası değerlendirilmesinin zorlaşmasıdır. Eğer spontan eylem beklenecekse hastaların kendi takibini yapabileceğinden emin olmak gerekir. Hastalar haftalık kontrole çağırılmalı ve evde ateş, karın ağrısı, vajinal kanama gibi semptomları takip etmeleri önerilmelidir.

Doğum indüksiyonu ile dilatasyon ve evakuasyonu (D&E) karşılaştıran birçok çalışma vardır. İkinci trimesterde fetal anomali nedenli gebelik terminasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada hastaların yas süreçleri karşılaştırılmıştır ve iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (100). Başka bir çalışmada D&E ve doğum indüksiyonu genel komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında D&E uygulanan hastalarda komplikasyon oranı %4 iken doğum indüksiyonu uygulanan hastalarda bu oran %29'a kadar çıkmaktadır (101), D&E uygulanan hastalarda denemenin başarılı olması ve gebelik ürünü retansiyonu ihtimalinin daha az olması ile açıklanabilir. Kan ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacı, enfeksiyöz durumlar, servikal ve uterin hasarlar açısından anlamlı fark görülmemiştir. D&E'nin bir dezavantajı fetüsün intakt olarak çıkarılamamasından dolayı fetal incelemeyi zorlaştırmasıdır.

Doğum indüksiyonu amacı ile 28. haftadan önce misoprostol kullanımı önerilmektedir, oksitosin başka bir seçenektir (39,102). 28. haftadan sonra ise prostaglandin analogları ve oksitosin standart obstetrik yönergeler çerçevesinde kullanılabilir (102).

Önceki sezaryen dahil uterin cerrahi nedenli uterus skarı olan hastalar ayrıca değerlendirilmelidir. Eski insizyonu Kerr olan 28 haftanın altındaki hastalarda misoprostol uygulanabilir. Kerr insizyonu olan 28. haftadan sonraki gebeliklerde oksitosin uygulaması ve dilatasyon amaçlı servikal balon düşünülebilir (39,102). Sezaryen ile doğumu maternal nedenli endikasyonlar ile sınırlamak gerekir (39). Eski tip vertikal klasik uterin insizyon ile sezaryen geçmişi olan hastalarda %12'ye varan rüptür ihtimali vardır ve bu hastalar sezaryen ile doğurtulmalıdır (103).

Hastaların kormorbiditeleri kadar psikiyatrik durumlarını da değerlendirmek esastır. Hastaların büyük çoğunluğu fetal kaybı beklemez ve hazır değildir. Ailelerin mutluluk beklentileri birden üzüntü, endişe, geleceğe yönelik beklentilerde azalma ve kedere dönüşür (104). Bu hastalarda depresyon, post-travmatik stres bozukluğu ve anksiyete gelişebilir ve bu durumlar yaşamlarını ve sonraki gebelikleri etkileyebilir

(105). Hastaları değerlendiren, takip ve tedavisinde yer alan tüm ekibin hastaların hissettikleri stresi anlaması, hasta odaklı ve hastaların ihtiyaçlarına göre hastalara yaklaşması gerekir (106,107).

2.4.2. Postpartum Takip

Doğum odasında doğumdan sonra fetüs, plasenta ve umblikal kord değerlendirilmeli, hastaya bilgi verilmelidir, ancak tüm değerlendirmeler tamamlanmadan hastaya fetal ölüm nedenine dair kesin bir bilgi verilmemelidir.

Ebeveynlerin bebekleri ile bağlantı kurması ve sonrasında ayrılmasını uygun şekilde sağlamak gerekir. Doğru şekilde yapıldığında ölüm ile yüzleşen ebeveynlerin duruma adapte olması kolaylaşmaktadır (108). Bebekte ciddi malformasyonlar ve maserasyon varsa daha az anormal olan fetal kısımlar gösterilerek diğer kısımlar örtü ile örtülebilir. Çoğu hasta bebekleri ile bir iletişim kurmak istediğini belirtmiştir, ancak ortak bir beklenti yoktur ve her hastanın istekleri farklı olmuştur (109).

Hastalar fetal kaybın ne zaman olduğunu ve tekrar edip etmeyeceğini sorarlar, tam bir değerlendirme yapmadan bu soruların cevaplarını vermek imkansızdır, ailelere testler ve fetal otopsi seçeneği hakkında bilgi verilmelidir (110).

Doğumun gerçekleştiği sağlık kuruluşunda bebeğin saklanması, gerekli işlemlerin yapılması ve sonrasında aileye teslim edilebilmesi için gerekli kuralların ve imkanların olması gerekir.

Hastanın doğum yaptığı oda kadar doğumdan sonra transfer edildiği servis ve oda da önemlidir. Hasta ile konuşularak canlı bebeklerin olduğu servise alınmaması ve sağlık personelinin hastanın ölü doğum yaptığını bilerek hasta odasına girmesi gerekir.

Meme angorjmanı da önemlidir, memeden süt gelebileceğinin ve neler yapılabileceğinin bilgisi verilmelidir. Bazı hastalar laktasyonun kesilmesini isterken bazı hastalar da sütü sağarak bağışlamak isteyebilir.

2.5. İNTRAUTERİN FETAL ÖLÜMÜN ÖNLENMESİ

2.5.1. Genel Popülasyonda İlk İntrauterin Fetal Ölümün Önlenmesi

İntrauterin fetal ölümün engellenmesi için sürekli devam eden ve spesifik nedenlerin araştırıldığı programlara ve strateji geliştirme çalışmalarına ihtiyaç vardır (110).

Düşük gelirli ülkelerde birtakım stratejiler geliştirilmiştir. Tecrübeli sağlık personeli, acil obstetrik durumların yönetimi için uygun şartlar, malaryanın engellenmesi, sifilizin tanı ve tedavisi, hipertansif hastalıkların ve diyabetin tanısı ve yönetimi, gebelere folik asit desteğinin sağlanması, FGK'nin tespit edilmesi ve yönetimi, gebelik haftasının doğru belirlenmesi ve miad aşımı gebeliklerin tespit edilmesi gerekir. (11,111–114).

Yüksek gelirli ülkelerde düşük gelirli ülkelerdeki fetal ölümü engelleme stratejileri halihazırda uygulanmaktadır. Ek olarak hasta bazlı risk faktörlerini tespit ederek bu durumların takibi ve tedavisinin yapılması gerekir. Çalışmalarda intrauterin fetal ölümlerin %10 ile %60'ının yetersiz antenatal takipten kaynaklandığı belirlenmiştir (110,115). FGK'nın ve plasental dekolmanın tespitinin ve yönetiminin güçlendirilmesi önerilmiştir. Bazı çalışmalara göre yüksek gelirli ülkelerde bu iki faktör intrauterin fetal ölümlerin %50'den fazlasından sorumludur (116). Ayrıca obez hastalarda kilo kontrolü, sigara, alkol ve diğer yasa dışı madde kullanımının durdurulması gibi risk faktörlerinin kontrolü de sağlanmalıdır (110).

Kontraseptif yöntemler hakkındaki bilgi seviyesinin artışı ve erişimin kolaylaşması ile hem istenmeyen gebelikler hem de erken adölesan ve ileri yaş gebelikler azalacağından intrauterin fetal kayıp da azalacaktır.

Yardımcı üreme tekniklerine başvuran hastalarda transfer edilen embriyo sayısının azaltılması çoğul gebelikleri azaltacağından çoğul gebeliğe bağlı komplikasyonlar da azalır.

2.5.2 Tekrarlayan İntrauterin Fetal Ölümün Engellenmesi

Ölü doğum öyküsü olan hastalarda tekrar etmemesi için en önemli basamak önceki ölü doğumun tam olarak değerlendirmesidir. İlk ölü doğumdaki altta yatan etyoloji belirlenebilirse sonraki gebeliklerde fetal kaybın önüne geçilebilir.

Gebelik öncesi değerlendirmede en önemli nokta annenin hipertansiyon ve diyabet gibi komorbid durumlarının kontrol altına alınması ve kilo kontrolüdür.

Önceki ölü doğumdan sonra gebelikler arası sürenin ne olması gerektiği kesin değildir. Hastalara önceki kaybın psikolojik etkilerini atlatmaları için zaman tanımaları önerilir, bu süre en az 6 ile 12 aydır (117). Gözlemsel çalışmalarda ölü doğumun ardından ne kadar kısa sürede yeniden gebe kalınırsa post-travmatik stresin de o kadar arttığı izlenmiştir (118).

2.5.2.1. Ölü doğum öyküsü olan gebenin takibi

Ölü doğum öyküsü olan gebenin değerlendirmesi tekrar riskinin belirlenmesi, yönetim biçimi, antepartum takip tipi ve sıklığının belirlenmesi ile başlar. Gebeliğin devamında erken doğuma yol açabilecek maternal ve fetal riskler belirlenir. Önceki fetal kaybın nedeni bilinmiyorsa takip eden gebelikte kontrol sıklığının artırılması hasta açısından rahatlatıcı olabilir ancak artırılan kontrol sıklığının intrauterin fetal kaybın tekrarlaması riskini azalttığına dair yeterli kanıt yoktur.

2.5.2.1.1. Diyabet taraması

Önceki fetal kaybın sebebi belli değilse veya fetal anomali nedenli ise erken oral glukoz tarama testi (OGTT) ile tarama yapılması önerilir. Bu erken tarama negatif sonuçlanırsa 24.-28. haftaların arasında yeniden tarama önerilir. GDM riski açıklanamayan fetal kayıp sonrası 4 kat artar (119).

2.5.2.1.2. Ultrasonografi ile takip

İlk trimesterde yapılan ultrasonografi gebelik haftasının belirlenmesinde kullanılır. 18. ve 22. haftalar arası fetal anatomi taraması yapılması önerilir. FGK majör sebeplerden biri olduğu için 2-4 hafta aralıklar ile fetal gelişim değerlenmesi ve Doppler incelemeler yapılabilir (120). 32. haftadan itibaren amniyon sıvı değerlendirmesi ve NST takibi haftada 1 veya 2 kez yapılabilir (121).

2.5.2.1.3. Aspirin kullanımı

Preeklampsi risk faktörleri olan hastalarda düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir. Aspirin preeklampsi, FGK ve plasental yetmezlik gibi

komplikasyonları önlemede etkilidir, riskli hastalarda intrauterin fetal ölüm riskini %14 azaltır (122).

2.5.2.1.4. Doğum zamanı

Doğumun zamanı annenin anksiyete durumuna, servikal olgunlaşmaya ve önceki intrauterin fetal ölüm nedenine bağlıdır. Önceki fetal kaybın nedeni açıklanamadıysa ve mevcut gebelik komplikasyonsuz ilerlemişse 39. haftada doğum önerilir (123). Gebelik komplikasyonu olan hastalarda spontan eylemi beklemek yerine maternal ve fetal riskleri göz önüne alarak doğum zamanını her hasta için özelleştirmek gerekir (124,125).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamıza 2019-2024 yılları arasında SBÜ Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde intrauterin fetal ölüm nedenli doğumu yaptırılan 369 hasta dahil edildi. Çalışmamızın etik kurul onayı alındıktan sonra 369 hastanın gebelik bilgileri incelenerek intrauterin fetal ölümün kliğimizdeki nedenleri araştırıldı. Uygun olan parametreler için 32. haftadan önceki ölü doğumlar ile 32. haftadan sonraki ölü doğumlar karşılaştırıldı.

Hastalarımız 'demografik veriler', 'doğum sonuçları' ve 'biyokimyasal incelemeler' olmak üzere üç ana başlık altında değerlendirildi.

'Demografik veriler' ana başlığı altında hastalarımızın yaşları, pariteleri, varsa önceki doğumları ve bu doğumların şekilleri (normal spontan vajinal doğum ve sezaryen doğum), mevcut fetal kaybın olduğu gebelikten önceki yaşayan çocuk sayıları, abortus öyküleri ve varsa önceki intrauterin fetal ölümle sonuçlanan gebeliklerin öyküleri incelendi. İntrauterin fetal ölümün görüldüğü gebelikteki preeklampsi, plasenta dekolmanı, HELLP sendromu (hemoliz- karaciğer enzimlerinde yükselme-trombosit düşüklüğü), FGK varlığı (fetal gelişim kısıtlılığı), FGK ile birlikte umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı veya ters akım mevcudiyetinin olup olmadığı ve oligohidroamniozu kapsayan uteroplasental yetmezlik durumları incelendi. Maternal ek hastalıklar ve COVID-19 enfeksiyonu araştırıldı. Hastalardaki diyabetes mellitus mevcudiyeti ve hastaların vücut kitle indeksleri incelendi.

'Doğum sonuçları' başlığı altında intrauterin fetal ölüm nedenli doğumların doğum haftaları, doğum şekilleri (normal spontan vajinal doğum ve sezaryen ile doğum), doğum sezaryen ile gerçekleştirildi ise sezaryen endikasyonları, bebeklerin cinsiyetleri, fetal anomali varlığı, anormal ultrasonografi bulguları, anormal ultrasonografi bulguları ile intrauterin fetal ölüm arasında geçen süre ile plasental kalınlık değerlendirildi. Fetal anomalilere ultrasonografi ile tanı konuldu. Tüm hastalarımıza kliniğimizde doğum yaptıklarında postpartum fetal otopsi önerilmişti.

'Biyokimyasal incelemeler' başlığı altında hastaların spot proteinüri (rastgele alınan idrar örneğinde protein ve kreatinin konsantrasyonları için aynı birim kullanıldıktan sonra protein miktarının kreatinine oranı), 24 saat idrarda proteinüri, antifosfolipit sendromu tanısında kullanılan lupus antikoagülanı, anti-beta-2

glikoprotein IgG ve IgM, anti kardiyolipin IgG ve IgM pozitiflikleri ve herediter trombofili tanısında kullanılan MTHFR C677T (metilen tetrahidrofolat redüktaz), MTHFR A1298C, Faktör 2, Faktör 5 Leiden, Faktör 13 ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitör-1) genlerindeki heterozigot ve homozigot mutasyonlar araştırıldı.

Çalışmamıza 2019-2024 yılları arasında kliniğimizdeki tüm intrauterin fetal ölüm nedenli doğum yapan hastalar dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri şunlardı:

- 20. gebelik haftasından sonra intrauterin ölüm nedenli hastanemizde doğum yapan tüm hastalar.

Çalışmamıza dahil edilmeme kriterleri şunlardı:

- 20. gebelik haftasından önce doğum yapan hastalar.
- Fetal anomali nedeniyle prenatal dönemde tanı alan ve fetosit işlemi uygulandıktan sonra doğum yapan hastalar.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmede ise sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerler; kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verildi. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı. Normallik varsayımının karşılandığı durumlarda ise ikili gruplarda bağımsız örneklemlerde t testi (Independent samples t test) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare/Fisher exact analizi ile incelendi. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış olup anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2019-2024 yılları arasında intrauterin fetal ölüm nedenli 32. gebelik haftasından önce doğum yapan 214, 32. gebelik haftasından sonra doğum yapan 155 hasta olmak üzere toplam 369 hasta incelendi.

Toplam 369 hastamızın yaş ortalaması 30,13 ± 6,51, parite ortalaması 1,15 ± 1,3, önceki NSVD ortalaması 0,65 ± 1,13, önceki C/S ortalaması 0,49 ± 0,86, yaşayan çocuk ortalaması 1,04 ± 1,25, önceki abortus ortalaması, 0,42 ± 0,78, önceki MDF ortalaması 0,06 ± 0,25 olarak bulundu.

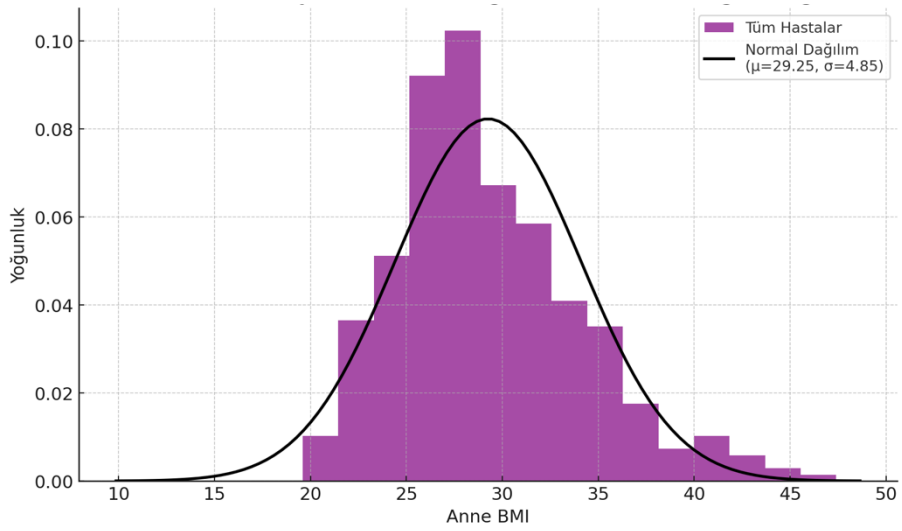
32 hafta altı doğum yapan hastalarda yaş ortalaması 30,59 ± 6,45, parite ortalaması 1,16 ± 1,34, önceki NSVD ortalaması 0,64 ± 1,15, önceki C/S ortalaması 0,50 ± 0,89, yaşayan çocuk ortalaması 1,02 ± 1,31, önceki abortus ortalaması 0,42 ± 0,81, önceki MDF ortalaması 0,07 ± 0,26 olarak bulundu. Bu parametreler 32 hafta üzerinde doğum yapan hastalar için ise yaş ortalaması 29,50 ± 6,57 , parite ortalaması 1,14 ± 1,26 , önceki NSVD ortalaması 0,66 ± 1,11 , önceki C/S ortalaması 0,48 ± 0,83, yaşayan çocuk ortalaması 1,05 ± 1,17 , önceki abortus ortalaması 0,41 ± 0,75 , önceki MDF ortalaması 0,05 ± 0,24 olarak bulundu.

32 haftadan önce ve 32 haftadan sonra doğum yapan hastaların önceki doğum öyküleri karşılaştırıldığında bu parametreler arasında anlamlı fark izlenmedi. Tablo 1'de 32 hafta altında ve 32 hafta üzerindeki hastaların ortalama ve medyan haftaları ile anlamlılık düzeyleri verilmiştir.

Tablo 1: 32 haftadan önce ve 32 haftadan sonra doğum yapan hastaların yaş ve önceki gebelik bilgilerine ait parametrelerin ortalama ve değerleri ile anlamlılık düzeyleri

Parametreler	32 Hafta Altı		32 Hafta ve Üzeri		p-değeri
	Ortalama ± SS	Medyan (Minimum-Maksimum)	Ortalama ± SS	Medyan (Minimum-Maksimum)	
Yaş	30,59 ± 6,45	30 (16 – 46)	29,50 ± 6,57	29 (15 – 47)	0,113
Parite	1,16 ± 1,34	1 (0 – 7)	1,14 ± 1,26	1 (0 – 5)	0,901
Önceki NSVD	0,64 ± 1,15	0 (0 – 6)	0,66 ± 1,11	0 (0 – 5)	0,868
Önceki C/S	0,50 ± 0,89	0 (0 – 4)	0,48 ± 0,83	0 (0 – 4)	0,843
Yaşayan	1,02 ± 1,31	1 (0 – 7)	1,05 ± 1,17	1 (0 – 5)	0,828
Abortus	0,42 ± 0,81	0 (0 – 5)	0,41 ± 0,75	0 (0 – 3)	0,925
Önceki MDF	0,07 ± 0,26	0 (0 – 1)	0,05 ± 0,24	0 (0 - 2)	0,336

Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) değerlendirildiğinde ortalama VKİ 29,25 ± 4,85 olarak bulundu, en düşük 19,59, en yüksek 47,40 olarak görüldü, medyan 28,47'ydi. 32 hafta altı ve 32 hafta üzeri doğum yapan hastalar değerlendirildiğinde 32 hafta altında ortalama 28,68 ± 4,80, medyan 28,29 (20,17-44,29), 32 hafta üzerinde ortalama 30,05 ± 4,83, medyan 29,13 (19,59-47,40) olarak görüldü. 32 hafta altında ve üzerinde ortalama VKİ arasında anlamlı fark gözlendi. (p=0,0069). 32 hafta üzerinde VKİ 31,03 üstüne çıktığında (OR: 1,057 [%95 CI, 1,011 – 1,106]) fetal ölüm riski artmaktadır. Hastaların VKİ dağılımları Grafik 1'de verildi.



Grafik 1: Hastaların VKİ dağılımını gösteren grafik. 32 hafta üzerinde VKİ 31,03 üstünde (OR: 1,057 [%95 CI, 1,011-1,106]) fetal ölüm riski artmaktadır.

Hastaların ek kormorbiditeleri incelendiğinde 32 haftanın altında doğum yapan 214 hastadan 39 hastada (%18,2), 32 hafta ve üzerindeki 155 hastadan 31 hastada (%20) ek maternal komorbidite mevcuttu. 32 hafta altı ve üzerinde doğum yapan hastalarda ek komorbidite oranı açısından anlamlı fark görülmedi. (p=0,768). Ek maternal komorbiditeler 23 hastada hipotiroidi, 11 hastada Tip 2 DM, 10 hastada kronik hipertansiyon, 4 hastada hepatit B taşıyıcılığı, 3 hastada astım, 2 hastada immün trombositopenik purpura, 2 hastada maternal tek böbrek, 1 hastada SLE, 1 hastada antifosfolipit sendromu, 1 hastada sifiliz, 1 hastada tek böbrek, 1 hastada tip 1 DM, 1 hastada toksik guatr, 1 hastada polikistik böbrek hastalığı, 1 hastada sarkoidoz mevcuttu. Hastalarımız diyabetes mellitus açısından değerlendirildiğinde toplamda 22 hastamızda diyabetin alt tiplerinden bir tanesi mevcuttur. 32 haftanın altında 4 hastada GDM, 5 hastada tip 2 DM, 32 hafta üzerinde 6 hastada GDM, 1 hastada tip 1 dm ve 6 hastada tip 2 DM görüldü. Diyabetes mellitus için 32 hafta altı ve üzeri hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi. (p=0,582)

Klinik uteroplasental yetmezlikli 32 hafta altında doğum yapan hastalar içerisinde; 40 hastada preeklampsi (%18,69), 17 hastada plasenta dekolmanı (%7,94), 3 hastada HELLP sendromu (%1,40), 28 hastada FGK (%13,8), 22 hastada umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı (DSAK) (%10,28), 3 hastada umblikal arterde ters akım (%1,40), 49 hastada oligohidroamnioz (%22,89) ve 9 hastada preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı (%4,20) olarak tespit edildi.

32 hafta üzerinde doğum yapan hastalar içerisinde ise; 43 hastada preeklampsi (%27,74), 16 hastada plasenta dekolmanı (%10,32), 1 hastada HELLP sendromu (%0,64), 6 hastada FGK (%3,87), 7 hastada umblikal arterde diyastol sonu akım kaybı (%4,51), 30 hastada oligohidroamnioz (%19,35), 11 hastada ise preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı (%7,09) izlendi. 32 hafta üzerinde ters akım görülmedi.

Klinik uteroplasental yetmezlik nedenleri açısından 32 haftanın altı ve üstündeki hastalar karşılaştırıldığında FGK varlığı açısından anlamlı fark görüldü. (p=0,002). FGK 25+6 haftadan önce tespit edildi ise ölü doğum riski yüksek izlendi (OR=1,016 [%95 CI, 0,998-1,034]).

Diğer klinik durumlar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Hasta yüzdeleri ve anlamlılık düzeyleri Tablo 2'te verildi.

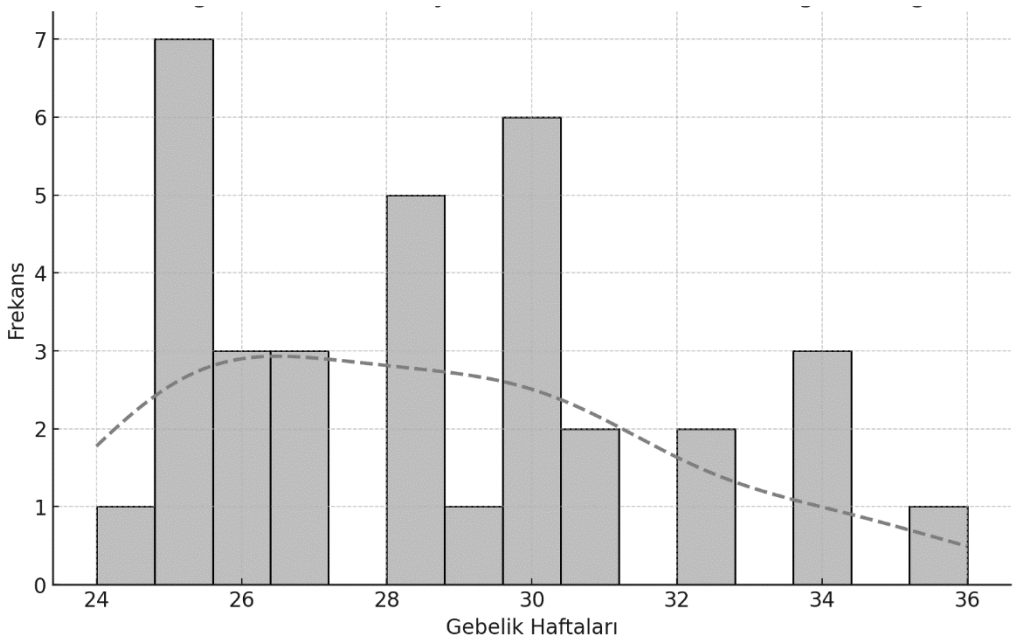
Tablo 2: Klinik uteroplasental yetmezlik nedenlerinin tüm hastalarda, 32 hafta altı ve üstündeki hastalarda görülme sayısı, oranı ve anlamlılık düzeyleri

Klinik Uteroplasental Yetmezlik Nedeni	Toplam		32 Hafta Altı		32 Hafta Üstü		p-değeri
	n	%	n	%	n	%	
Preeklampsi	83	%22,49	40	%18.69	43	%27,74	0,54
Plasenta Dekolmanı	33	%8,94	17	%7.94	16	%10,32	0,07
HELLP Sendromu	4	%1,08	3	%1.40	1	%0,64	0,87
FGK	34	%9,21	28	%13.08	6	%3,87	**0,002**
Umblikal Arterde DSAK	29	%7,85	22	%10.28	7	%4,51	0,07
Umblikal Arterde Ters Akım	3	%0,81	3	%1.40	0	%0	0,39
Oligohidroamnioz	79	%21,40	49	%22.89	30	%19,35	0,49
Preeklampsi + Plasenta Dekolmanı	20	%5,42	9	%4.20	11	%7,09	0,328

FGK 25+6 haftadan önce görüldüğünde ölü doğum riski artış gösterdi. (OR=1,016 [%95 CI, 0,998-1,034])
(FGK: Fetal Gelişim Kısıtlılığı, DSAK: Diyastol Sonu Akım Kaybı)

Hastalarımızda ortalama doğum haftası 30,19+3,5 ± 5,32+2,01 ortalama ve standart sapma olarak bulundu. Medyan doğum haftası 30+3 (20+1- 42+0) olarak görüldü.

Hastalarımızda klinik uteroplasental yetmezlik nedenlerinin ortalama görülme haftaları preeklampsi için 32+0 ± 4+3, dekolman için 32+3 ± 4+1, HELLP sendromu için 28+3 ± 2+5, FGK için 29+0 ± 3+0, umblikal arterde DSAK için 29+1 ± 3+5, umblikal arterde ters akım için 27+5 ± 0+6, oligohidroamnioz için 30+2 ± 5+1, preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı için 32+6 ± 3+3'tür. FGK için gebelik dağılımı Grafik 2'de verildi.



Grafik 2: FGK için gebelik haftalarının dağılımı

Hastalarımızın doğum sonuçları incelemesinde doğum haftası, doğum ağırlığı, bebeklerin cinsiyetleri, doğum şekilleri, sezaryen ile doğum yapan hastalarda sezaryen endikasyonları, anormal ultrasonografi bulguları ve bulgular ile intrauterin fetal ölümün tespit edildiği muayene arasında geçen süre ve plasental kalınlık değerlendirildi.

Hastaların doğum şekilleri incelendiğinde toplam 369 hastadan 257 hasta (%69,65) vajinal doğum (NSVD) ile, 112 (%30,35) hasta ise sezaryen doğum (C/S) ile doğurtuldu. 32 hafta altında 214 hastadan 168'si (%78,50) NSVD ile, 46'si (%21,50) C/S ile doğurtulurken, 32 hafta ve üzeri 155 hastadan 89'u (%57,42) NSVD

ile, 66'sı (%42,58) C/S ile doğurtuldu. 32 hafta altında NSVD ve C/S ile doğumlar karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcutken (p= 0,0014), 32 hafta üzerinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,923). Bu sonuçlar tablo halinde Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Tüm hastalar için, 32 hafta altında ve 32 hafta ve üzerindeki hastalar için doğum şekillerinin oranı ve anlamlılık düzeyleri

Hasta Grupları	Toplam Doğum	NSVD	C/S	p-değeri
Tüm Hastalar	369	257 (%69,65)	112 (%30,35)	-
32 Hafta Altı	214	167 (%78,03)	47 (%21,97)	0,0014
32 Hafta Üzeri	155	90 (%58,06)	65 (%41,94)	0,923

Hastalarımızda C/S doğum endikasyonları önceki geçirilmiş C/S doğum, plasenta dekolmanı, plasenta previa, HELLP sendromu, çoğul gebelikler, fetal malprezentasyon, uterin rüptür ve travay arresti nedenler olarak görüldü. Bu endikasyonlar genel olarak ve her birinin birlikte görüldüğü durumlar değerlendirildi.

Bu endikasyonlar 32 hafta altı ve üzeri gebeliklerde kıyaslandığında önceki geçirilmiş C/S (p<0,001) dışında diğer endikasyonlarda anlamlı fark izlenmedi. Tablo 8'de C/S endikasyonları, sayıları ve anlamlılık düzeyler, 32 hafta altı ve 32 hafta üzeri gebeler Tablo 4'te verildi.

Tablo 4: Sezaryen doğum endikasyonlarının toplam, 32 hafta altı ve 32 üzerinde dağılımı ve anlamlılık değerleri

C/S Endikasyonu	Toplam n=112		32 Hafta Altı n=47		32 Hafta ve Üzeri n=65		p-değeri
	n	%	n	%	n	%	
Geçirilmiş C/S	51	%45,53	15	%13,39	36	%32,14	<0,001
Plasenta Dekolmanı	33	%29,46	17	%15,17	16	%14,29	0,146
HELLP	3	%2,67	2	%1,78	1	%0,89	0,854
İkiz Gebelik	6	%5,34	3	%2,67	3	%2,67	0,976
Üçüz Gebelik	2	%1,78	2	%1,78	0	%0	0,625
Malprezentasyon	14	%12,50	6	%5,34	8	%7,16	0,235
Uterin rüptür	1	%0,89	1	%0,89	0	%0	1,000
Travay arresti	2	%1,78	1	%0,89	1	%0,89	1,000

Hastalarda bebek doğum ağırlığı 1489,59 ± 995,91 gram ortalama ve standart sapma ile görüldü. Medyan doğum ağırlığı 1280 gram (140 – 4640) olarak görüldü. 32 hafta altında ortalama doğum ağırlığı 850,63 ± 478,96 gram, medyan doğum ağırlığı 677 gram (140-2930), 32 hafta ve üzerinde ise ortama doğum ağırlığı 2371,77 ± 837,97 gram, medyan doğum ağırlığı 2350 gram (240-4640) olarak izlendi.

Klinik uteroplasental yetmezlik varlığında ve yokluğunda bebeklerin doğum ağırlıkları incelendi. Klinik uteroplasental yetmezlik yok ise doğum ağırlığı ortalama 1551,79 ± 1038.34 gram bulundu. Preeklampsi varlığında ortalama 1664,69 ± 929,91 gram bulundu. Uteroplasental yetmezliği olmayan hastalarla preeklampsi gelişen hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,159). Plasenta dekolmanı olan hastaların doğum ağırlığı ortalama 1681,82 ± 747,15 gramdı. Uteroplasental yetmezliği olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi (p=0,178). Preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı mevcudiyetinde doğum ağırlığı 1767,50 ± 702,83 gramdı. Uteroplasental yetmezliği olmayan hastalar ile kıyaslandığında anlamlı fark izlenmedi (p=0,125). Oligohidroamnios görülen doğumların doğum

ağırlığı 1217,09 ± 872,32 ortalama görüldü. Uteroplasental yetmezliği olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark izlenmiştir (p=0,018). Oligohidroamnios olan hastalarda fetal ağırlık 1100 g altına indiğinde fetal kayıp riskinin arttığı görüldü. (OR=0,71, [%95 CI, 0,41-1,25])

Klinik uteroplasental yetmezlik görülmeyen hastalar ile her bir klinik uteroplasental yetmezlik durumu için ortalama ve medyan doğum ağırlıkları ile anlamlılık düzeyleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Klinik uteroplasental yetmezlik olmayan ve uteroplasental yetmezlik türüne göre bebeklerin ortalama ve medyan doğum ağırlıkları

Klinik Uteroplasental Yetmezlik Olmayan Hastalar		Klinik Uteroplasental Yetmezlik Olan Hastalar			Anlamlılık Düzeyi
Ort ± SS(g)	Medyan (Min-Maks.)	Durum	Ort ± SS(g)	Medyan (Min-Maks.)	
1551,79 ± 1038,34	1370 (140-4640)	Preeklampsi	1664,69 ± 929,91	1585 (350-4000)	0,159
		Dekolman	1681,82 ± 747,15	1585 (500-3120)	0,178
		HELLP	697,50 ± 151,74	665 (550-910)	
		FGK	763,82 ± 429,36	620 (240-1900)	
		DSAK	783,79 ± 482,43	610 (240-1900)	
		Ters Akım	630 ± 20	630 (610-650)	
		Oligohidroamnios	1217,09 ± 872,32	900 (185-3520	**0,018**
		Preeklampsi + Plasenta Dekolmanı	1767,50 ± 702,83	1770 (630-3050)	0,125

Oligohidroamnios olan hastalarda 1100 g altında fetal ölüm riskinin arttığı izlendi. (OR=0,71, [%95 CI, 0,41-1,25])

Doğurtulan bebeklerin cinsiyetleri incelendiğinde 32 hafta altında toplam 217 bebek arasında 97 kız (%44,7), 120 erkek (%55,3), 32 hafta ve üzerinde ise toplam 155 bebek arasında 71 kız (%45,8), 84 erkek (%54,2) görüldü. 32 hafta altı ve üzerinde bebek cinsiyetleri incelendiğinde anlamlı fark görülmedi (p=0,916). Doğan bebeklerin cinsiyet bakımından dağılımları Tablo 6'da özetlendi.

Tablo 6: Doğumu yaptırılan bebeklerin haftalara göre dağılımı ve yüzdeleri

Cinsiyet	Tüm Bebekler	32 Hafta Altı	32 Hafta ve Üstü	p-değeri
Kız	168 (%45.16)	97 (%44.7)	71 (%45.81)	0.916
Erkek	204 (%54.84)	120 (%55.3)	84 (%54.19)	

Cinsiyete göre klinik uteroplasental yetmezlik ve alt grupları değerlendirildiğinde plasenta dekolmanı (p=0,047) ve oligohidroamnios (p=0,046) açısından anlamlı fark izlendi. Herhangi bir klinik uteroplasental yetmezlik komplikasyonu olması (p=0,736), preeklampsi (p=0,318) ve FGK (p=0,678) açısından anlamlı fark izlenmedi. Klinik uteroplasental yetmezlik durumlarında cinsiyet dağılımı ve anlamlılık düzeyleri Tablo 7'de verildi.

Tablo 7: Klinik uteroplasental yetmezlik durumlarında cinsiyet dağılımı ve anlamlılık düzeyleri

Durum	Kız Bebekler		Erkek Bebekler		p-değeri
	n	%	n	%	
Klinik Uteroplasental Yetmezlik	73	%43,45	84	%41,17	0,736
Preeklampsi	33	%19,64	50	%24,50	0,318
Dekolman	9	%5,35	24	%11,76	**0,047**
FGK	17	%10,12	17	%8,33	0,678
Oligohidroamnios	44	%26,19	35	%17,15	**0,046**

Haftalara göre incelendiğinde kız bebeklerin 32 hafta altında ortalama doğum ağırlığı 814,78 ± 393,97, erkek bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 884,95 ± 540,20

olarak görüldü. İki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,277). 32 hafta üzerinde ise kız bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 2272,59 ± 731,88, erkek bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 2455,60 ± 914,11 olarak görüldü. Kıyaslandığında anlamlı fark görülmedi (p=0,168).

Toplam 32 hastamızda çoğul gebelik görüldü. 3 hastamızda monokoryonik monoamniyotik (MKMA), 11 hastamızda monokoryonik diamniyotik (MKDA) ve 18 hastamızda ide dikoryonik diamniyotik (DKDA) tipte olmak üzere 31 hastada ikiz gebelik, 2 hastamızda ise her ikisi de trikoryonik triamniyotik (TKTA) olmak üzere üçüz gebelik mevcuttu. Bir MKMA ikiz gebelikte, bir MKDA ikiz gebelikte, bir DKDA ikiz gebelikte her iki fetal eşin ölümü görülürken, diğer 29 çoğul gebelikte ile bir fetal eşin ölümü görüldü. 5 hastamızda evre 5 TTTS (ikizden ikize transfüzyon sendromu) mevcuttu ve bu gebeliklerin hepsi MKDA ikiz gebelikti. Çoğul gebeliklerle birlikte 372 bebek ölü olarak doğurtuldu.

Hastalarımızda 3 bebeğe otopsi yapıldı. Toplam 49 bebekte (%13,17) fetal anomali izlendi. 32 hafta altında 31 bebekte (%14,28) fetal anomali izlenmiştir. Bu bebekler arasında 8 bebekte görülen hidrops fetalis, 3 bebekte görülen kistik higroma 3 bebekte görülen atrioventriküler septal defekt ve 3 bebekte görülen renal agenezi dikkat çekicidir. 32 hafta ve üzerinde ise 18 bebekte (%11,61) fetal anomali izlenmiştir, 4 bebekte görülen anensefali, 3 bebekte görülen hidrops fetalis ve 2 bebekte görülen renal agenezi kayda değerdir.

32 hafta altında fetal anomali tanısı konduktan sonra intrauterin ölüme kadar geçen süre ortalama 35,14 ± 30,53 gün (medyan 26,5 gün [0-103]), 32 hafta ve üzerinde ise bu süre 84,55 ± 54,23 gün (medyan 94 gün [0-185]) olarak görüldü. Hastalarımızda FGK, DSAK ve ters akım ile oligohidroamnios varlığı ultrasonografide tanı konma anından ölü doğuma kadar geçen süreler incelendi. FGK için 20,02 ± 18,54 gün, DSAK için 21,59 ± 21,47 gün, ters akım varsa 10,33 ± 15,31 gün, oligohidroamnios varsa ise 10,15 ± 21,66 gün olarak izlendi. Bu durumlar için ortalama ve medyan süreler Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8: Ultrasonografi ile tanısı konabilen uteroplasental yetmezlik nedenlerinde tanı anı ile intrauterin fetal ölüm arasında geçen süreler. (Süreler gün olarak verilmiştir.)

Durum	Ortalama ± Standart Sapma	Medyan (Minimum – Maksimum)
Oligohidroamnios	10,15 ± 21,66	0 (0-115)
FGK	20,02 ± 18,54	14 (1-92)
DSAK	21,59 ± 21,47	14 (3-92)
Ters Akım	10,33 ± 15,31	2 (1-28)

Hastaların prenatal plasental kalınlık değerlendirmesinde ortalama kalınlık 32,25 ± 13,74 mm, 30 mm (5-100) medyan kalınlık ile görüldü.

Uteroplasental yetmezlik olmayan hastalar için ortalama plasental kalınlık 31,15 ± 11,37 mm olarak görüldü.

Preeklampsi olan hastalarda ortalama plasental kalınlık 34,40 ± 16,88 mm, plasenta dekolmanı olan hastalarda 49,15 ± 24,67 mm, HELLP sendromu olan hastalarda 23,75 ± 7,50 mm, FGK olan hastalarda 30,24 ± 11,09 mm, DSAK olan hastalarda 29,17 ± 7,58 mm, ters akım olan hastalarda 28,33 ± 5,77 mm, oligohidroamnios olan hastalarda 30,91 ± 11,76 mm, preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı görülen hastalarda ise 43,15 ± 24,13 mm olarak görüldü. Plasental kalınlık uteroplasental yetmezlik durumlarında uteroplasental yetmezlik görülmeyen hastalar ile karşılaştırıldığında plasenta dekolmanı açısından anlamlı fark izlendi ($p<0,001$). Plasental kalınlık 70,25 mm üzerine çıktığında dekolman riski arttığı görüldü. (OR: 1,067 [%95 CI, 1,045-1,090]) Diğer durumlar uteroplasental yetmezlik olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi. Bu durumların plasental kalınlık için ortalama ve medyan değerleri ve uteroplasental yetmezlik olmayan hastalar ile karşılaştırıldığındaki anlamlılık düzeyleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9: Tüm hastalarda ve uteroplasental yetmezlik durumlarında ortalama ve medyan plasental kalınlık ve anlamlılık düzeyleri

Klinik Uteroplasental Yetmezlik Olmayan Hastalar		Klinik Uteroplasental Yetmezlik Olan Hastalar			Anlamlılık Düzeyi
Ort ± SS(g)	Medyan (Min-Maks.)	Durum	Ort ± SS(g)	Medyan (Min-Maks.)	
31,15 ± 11,37	30 (5-100)	Preeklampsi	34,40 ± 16,88	30 (10-80)	0,709
		Dekolman	49,15 ± 24,67	40 (10-100)	**<0,001**
		HELLP	23,75 ± 7,50	25 (15-30)	0,163
		FGK	30,24 ± 11,09	30 (15-74)	0,583
		DSAK	29,17 ± 7,58	30 (15-47)	0.578
		Ters Akım	28,33 ± 5,77	25 (25-35)	0,670
		Oligohidroamnios	30,91 ± 11,76	30 (15-74)	0,749
		Preeklampsi + Plasenta Dekolmanı	43,15 ± 24,13	30 (10-80)	0,111

Plasental kalınlık 70.25 mm üzerine çıktığında dekolman riskinin arttığı görüldü. (OR: 1,067 [%95 CI, 1,045-1,090])

Hastalarımızda, yardımcı üreme tekniğiyle elde edilen gebelik, PPROM, erken doğum eylemi, poşun vajene prolabe olması, koryoamniyonit, plasenta previa, maternal piyelonefrit, umblikal kord prolapsusu, gebeliğin intrahepatik kolestazı, gestasyonel trombositopeni ve gestasyonel hipertansiyon gibi uteroplasental yetmezlik dışında gebeliği komplike eden ve/veya kötü obstetrik sonuçlar açısından yüksek riskli hale getiren durumlar izlendi.

Toplam 5 hastamız in vitro fertilizasyon (IVF) ile gebe kalmıştı, bu gebeliklerin üçü DKDA ikiz gebelikti ve her üçü de bir fetal eşin kaybı ile sonuçlandı. 32 hafta altında 4 hastadan ikisi DKDA ikiz gebelikti, bu ikiz gebeliklerin de birinde poş vajene prolabe olmuştu, diğerinde de PPROM gelişti. Diğer 32 hafta altındaki iki IVF ile gebelik edilen hastada PPROM izlendi. 32 hafta üzerinde bir hastamızda ise IVF ile gebelik elde edildi ve bu gebelik DKDA ikiz gebelikti. IVF gebelikler için ortalama doğum haftası 25,2+3,4 ± 5,63+1,67 olarak görüldü.

PPROM toplam 20 hastamızda tespit edildi. 32 haftanın altında 14 hasta, 32 haftanın üzerinde 6 hastada görüldü. PPROM görülen hastalar için ortalama doğum haftası 25,3+2,75 ± 3,91+1,48 olarak izlendi. 32 hafta altında ve 32 hafta üzerinde PPROM görülme açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,359). 1 hastamızda PPROM ile birlikte plasenta previa, 1 hastamızda PPROM ile birlikte erken doğum eylemi, 1 hastamızda PPROM ile birlikte poş vajene prolabe izlendi. 2 hastamızda PPROM ile birlikte koryoamniyonit görüldü, bu hastaların birinde aynı zamanda plasenta dekolmanı izlendi. Bir hastamızda da aynı zamanda preeklampsi mevcuttu. PPROM görülen 3 gebelik IVF ile elde edilmişti, bu gebeliklerden biri de DKDA ikiz gebelikti.

Erken doğum eylemi 32 hafta altında 3 hastada görülürken 32 hafta üzerinde görülmedi. Erken doğum eyleminin görülme haftası 22.33+2.67 ± 1.53+2.31 olarak tespit edilmiştir. 22+4 (21+4-24+0) medyan haftadır. Kliniğimizde 24 haftanın üzerinde travayda fetal ölüm görülmedi. Erken doğum eylemi olan bir hastamızda PPROM mevcuttu.

Poş vajene prolabe olan 6 hastamız mevcuttu. Bu hastaların ortalama doğum haftası 21.83+2.5 ± 1.60+2.59 olarak izlendi. 3 hastanın gebeliği DKDA ikiz gebelikti ve biri IVF ile elde edilmiş gebelikti. Bir hastada da ek olarak PPROM mevcuttu.

Koryoamniyonit 32 hafta altında 2 hasta, 32 hafta üstünde 4 hastada görüldü. Ortalama doğum haftası 28,83+0,82 ± 2,67+0,82 olarak izlendi. 1 hastada aynı zamanda preeklampsi de mevcuttu. Bir hastamızın gebeliği spontan elde edilen DKDA ikiz gebelikti. 2 hastamızda aynı zamanda PPROM da mevcuttu, bu hastalardan birinde plasenta dekolmanı vardı.

Plasenta previa üç hastamızda izlendi, bu hastalardan birinde aynı zamanda PPROM, birinde plasenta dekolmanı izlendi. Bir hastamızda ise her iki durum birlikteydi. Ortalama doğum haftası 23,33+0,67 ± 3,51+1,15 olarak görüldü.

Bu durumlar dışında bir hastamızda 40+4 haftada maternal piyelonefrit, 37+1 haftada umblikal kord prolapsusu, bir hastamızda 30+4 haftada gebeliğin intrahepatik kolestazı izlendi, bu hastamızın gebeliği MKDA ikiz gebelikti, tip 1 selektif FGK mevcuttu ve ikiz eşinin ölümü ile sonuçlandı. Bir hastamızda 32+1 haftada gestasyonel trombositopeni izlendi. 1 hastamızda gestasyonel hipertansiyon mevcuttu, 31+4 haftada umblikal arterde DSAK ile birlikte görüldü. 3 hastamızda COVID-19 enfeksiyonu mevcuttu.

Hastalarımızda proteinüri miktarları incelendiğinde tüm hastalarımızda ortalama spot proteinüri 1,19 ± 2,03 olarak bulundu. 24 saat proteinüri ortalaması ise 1097,10 ± 1769,67 gram olarak görüldü. Uteroplasental yetmezlik olmayan hastalarda ortalama spot proteinüri 0,58 ± 1,12, 24 saat proteinüri ortalama 399 ± 302,86 gram, uteroplasental yetmezlik durumlarından herhangi biri olan hastalarda spot proteinüri ortalama 1,52 ± 2,32, 24 saat proteinüri ortalaması 1475,59 ± 2094,92 gram olarak görüldü.

Uteroplasental yetmezliği olan hastalar için spot proteinüri ve 24 saat proteinüri miktarları 32 hafta altında ve 32 hafta üzerinde karşılaştırıldı.

Spot proteinüri karşılaştırıldığında klinik uteroplasental yetmezlik durumlarının herhangi birinin varlığında anlamlı fark izlendi, (p=0,037). 32 hafta üstü hastalarda daha yüksekti ve 0,79 üzerinde belirgin risk görüldü. (OR=2,26 [%95 CI, 1,54-3,34]), preeklampsi (p=0,102), FGK (p=0,840), DSAK (p=0,554), oligohidroamnios (p=0,233) ve preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı (p=0,259) durumları arasında anlamlı fark görülmedi.

Hastanemizde spot proteinüri 0,3 altında görüldüğünde 24 saat idrar biriktirilmediğinden sayı yetersizliği nedeniyle preeklampsi, FGK, DSAK, oligohidroamnios ve preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı için karşılaştırma yapılamadı.

Antifosfolipit sendromu antikor pozitifliği olan hastalar ve bu hastalarda görülen komplikasyonlar Tablo 10'da verildi.

Tablo 10: Antifosfolipit sendromu antikorları pozitifliği olan hastalar ve bu hastalarda görülen komplikasyonlar (- : negatif, + : pozitif, LAC: lupus antikoagülanı, anti-B2: anti-beta-2 glikoprotein, anti-kard: anti kardiyolipin)

Hasta No	LAC	Anti-b2 IgM	Anti-b2 IgG	Anti-kard IgM	Anti-kard IgG	Komplikasyon
74	-	-	+	-	+	Preeklampsi + Oligohidroamnios
84	-	-	-	+	-	FGK+ DSAK
106	-	+	-	-	-	Preeklampsi + Oligohidroamnios
119	+	-	-	-	-	Preeklampsi + FGK + Oligohidroamnios
166	-	+	-	+	-	Preeklampsi + HELLP Sendromu + FGK + DSAK + Plasenta Dekolmanı
231	-	+	-	-	-	Preeklampsi + HELLP Sendromu + FGK + DSAK + Oligohidroamnios
247	-	+	-	-	-	-
259	-	-	-	+	-	-
271	+	+	+	+	+	Antifosfolipit Sendromu
294	-	+	-	-	-	Preeklampsi + FGK + DSAK

Hastalarımızın 47'sinde herediter trombofili değerlendirildi. 5 hastamızda trombofili saptanmadı. Preeklampsi görülen 8 hastada MTHFR heterozigot (n=6), MTHFR homozigot (n=1), Faktör 5 Leiden heterozigot (n=2), Faktör 13 heterozigot (n=1) ve PAI-1 4G/5G (n=2) mutasyonları; HELLP sendromu görülen 2 hastada MTHFR heterozigot (n=1) ve PAI-1 4G/5G (n=1); plasenta dekolmanı görülen 4 hastada MTHFR heterozigot (n=4) ve MTHFR homozigot (n=1), Faktör 2 heterozigot (n=1), Faktör 5 Leiden heterozigot (n=1), Faktör 13 heterozigot (n=2) , Faktör 13 homozigot (n=1), PAI-1 4G/5G (n=1) ve PAI-1 4G/4G (n=2) mutasyonları; preeklampsi ile birlikte plasenta dekolmanı görülen 3 hastada MTHFR heterozigot (n=2), MTHFR homozigot (n=1), Faktör 5 Leiden heterozigot (n=1), PAI-1 4G/5G (n=1) ve PAI-1 4G/4G (n=1) mutasyonları görüldü.

5. TARTIŞMA

Ölü doğum tüm dünyada anne ve bebek sağlığı için önemli bir problemdir, altta yatan nedenler ülkeler arasında değişmektedir (2). İntrauterin fetal kaybı değerlendirmek, risk faktörlerini değerlendirmek ve önlemek için birçok model geliştirilse de üzerinde uzlaşılmış bir model yoktur daha kapsayıcı ve açıklayıcı modellerin geliştirilmesi gerekmektedir (5).

Waldenström ve ark. (126) yaptıkları çalışmada nulliparite ve ilerleyen anne yaşı ölü doğum için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmüştür. Çalışmamızda da 369 hastamızdan 158 hasta (%42,82) nullipardı, 97 hasta (%26,28) 35 yaşın üzerindeydi. Önceki doğum ve abortus öyküleri ve doğum şekilleri değerlendirildiğinde 32 hafta altında ve 32 hafta üzerinde anlamlı fark bulmadık.

Chu ve ark. (127) yaptıkları geniş çaptaki metaanalizde maternal obezite ölü doğum riskini iki kat artırmaktaydı. Bizim 135 hastamızda (%36,58) maternal VKİ 30'un üzerindeydi, çalışmamızda 32 hafta üzerindeki gebelerde VKİ 31,3'ün üzerine çıktıkça (OR=1,057 ; [%95 CI, 1,011 – 1,106]) risk artıyor. 30 üzeri VKİ Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite sınırıdır ve VKİ'nin modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında ölü doğumu önlemede mücadele edilmesi gereken bir durum olarak gözüküyor.

Maternal komorbiditeler değerlendirildiğinde ön plana çıkan hastalıklar hipertansif bozukluklar ve diyabettir. Gebeliklerin %10-%16'sı hipertansif hastalıklarla (27), %5'i diyabet ile komplike olmaktadır (30). Xiong ve ark. metaanalizinde hipertansif gebelerde ölü doğum binde 21,1 olarak görüldü. Ölü Doğum Araştırma Grubu'na (SCRN) göre hipertansif hastalıklar ölü doğumların %10'unun sebebiydi (30). Kliniğimizde 83 (%22,49) hastada preeklampsi görüldü ve 10 hastamızda kronik pregestasyonel hipertansiyon vardı. 1 hastamızda süperempoze preeklampsi izlendi. 20 hastamızda ise (%5,42) hipotiroidi izlendi. Aşikar olmayan hipotiroidinin ölü doğumla ilişkisi net değildir, riski minimal artırdığı söylenebilir (36).

Uteroplasental yetmezlik Ölü Doğum Araştırma Grubu'nun yaptığı çok merkezli çalışmada ölü doğumun en sık sebebi olarak (%23,6) bulundu (128). Çalışmamızda biz de 157 (%42,54) hastada tespit ederek en sık sebep olarak klinik

uteroplasental yetmezliği gördük. Klinik uteroplasental yetmezliği preeklampsi, plasenta dekolmanı, HELLP sendromu, FGK ve oligohidroamnioz başlıkları altında inceledik. Hastalarımızın 32 hafta altında ve 32 hafta üzerindeki parametrelerini karşılaştırdık. FGK dışında 32 hafta altında ve 32 hafta üzerine görülme açısından anlamlı fark saptamadık. FGK'yı 32 hafta altında anlamlı derece sık gördük (p=0,002). Yapılan çalışmalarda (129,130), FGK'nın başlangıç haftası küçüldükçe ölü doğum riskinin arttığı tespit edilmiştir. FGK olan hastalar değerlendirildiğinde özellikle 25+6 gebelik haftasından önce başlayan FGK olması durumunda ölü doğum riskinin arttığını bulduk. (OR=1,016 [%95 CI, 0,998-1,034]).

İntrauterin fetal ölüm için doğum şekli olarak kılavuzlarda ve yapılan metaanalizlerde 28 haftanın altında D&E, 28 hafta üzerinde doğum indüksiyonu uygulaması ve sezaryen doğumun maternal endikasyonlar ile sınırlanması öneriliyor (39,101,102). Kliniğimizde D&E kullanılmadı, 32 hafta altında 167 hasta NSVD, 47 hasta C/S ile; 32 hafta üzerinde 90 hasta NSVD, 65 hasta C/S ile doğurtuldu. 32 hafta altında doğum şekilleri için anlamlı fark izlerken (p=0,0014) 32 hafta üzerinde anlamlı fark izlemedik (p=0.923). C/S oranı çalışmalarda %11 ile %15 arasında görülürken (103,131,132) kliniğimizde C/S oranı %30,35 olarak görüldü. 51 hasta ile en sık endikasyon geçirilmiş C/S idi, 32 hafta altı ve üzerinde geçirilmiş C/S (p<0,001) dışındaki endikasyonlarda anlamlı fark görülmedi.

Doğum ağırlıklarını plasental yetmezlik açısından değerlendiren bir çalışmada (133) preeklampsi olan hastalarda doğum ağırlığının daha düşük olduğu görülmüştür. Yetmezlik bulguları olmayan hastalar ile yetmezlik durumlarını karşılaştırdık, preeklampsi ve plasenta dekolmanı için anlamlı fark görmedik, oligohidroamnios olan hastalarda anlamlı fark izledik (p=0,018). Oligohidroamnios olan hastalarda fetal ağırlık 1100 g altına indiğinde fetal kayıp riskinin arttığını gördük. (OR=0,71, [CI, 0,41-1,25])

Doğurtulan bebeklerin cinsiyetleri incelendiğinde iki çalışmada (134,135) ölü doğumla sonuçlanan plasenta dekolmanı erkek bebeklerde daha çok görüldü. Preeklampsi için anlamlı fark izlenmezken (136), uteroplasental yetmezlik durumunda ölü doğum için kız bebekler (134) daha riskli görüldü. Çalışmamızda plasenta dekolmanı görülen gebeliklerde fetal cinsiyet erkek ağırlıklı (p=0,046), oligohidroamnios görülen gebeliklerde ise kız (p=0,046) olarak görüldü.

Literatürde ölü doğumlar incelendiğinde %10-20 fetal anomali görülmüş ve en sık görülen fetal anomaliler hidrops fetalis ve kistik higromadır (12,57–59). Çalışmamızda 49 bebekte (%13,17) fetal anomali görüldü en sık anomaliler hidrops fetalis ve kistik higromaydı.

FGK ve oligohidroamnios görülen gebeliklerde ultrasonografi ile tanı anından fetal ölüme kadar geçen süre incelendiğinde farklı merkezlerde çeşitli süreler görülüyor, FGK için 1 ile 34 gün, DSAK için 3 saat ile 38 gün, ters akım için 2 saat ile 5 gün yaklaşık süreler olarak görüldü. (137–139). Çalışmamızda FGK (20,02 ± 18,54 gün) ve DSAK (21,59 ± 21,47 gün) için benzer görülürken ters akımda daha uzun (10,33 ± 15,31 gün) görüldü. Oligohidroamnios varlığında yapılmış geniş çaplı çalışma yoktur, biz 10,15 ± 21,66 gün olarak tespit ettik.

Çalışmalarda plasental kalınlık incelendiğinde (140–142) preeklampside hafif bir artış, plasenta dekolmanında anlamlı artış, FGK'da ise hafif bir azalma görülüyor. Çalışmamızda biz de bu doğrultuda izledik, plasenta dekolmanında önemli bir kalınlık artışı gördük ($p<0,001$). Özellikle 70.25 mm üzerine çıktığında dekolman riskinin arttığını izledik. (OR: 1,067 [%95 CI, 1,045-1,090]).

Uteroplasental yetmezlikli hastalarda proteinüriyi karşılaştıran çalışmalarda gebelik haftaları arasında anlamlı farklar izlenmedi (143,144). Çalışmamızda klinik uteroplasental yetmezliği olan hastalarda 32 hafta üzerinde spot proteinüride önemli bir artış izlendi. 0,79 üzerinde klinik uteroplasental yetmezlik riski belirgin artıyor. (OR=2,26 [%95 CI, 1,54-3,34])

Antifosfolipit antikorlarının uteroplasental yetmezliklerle ilişkisi ve fetal kayıptaki rolleri yapılan çalışmalarda açıklanmış durumdadır (45). Çalışmamızda antikor pozitifliği olan 10 hasta vardı, 6 hastada preeklampsi, 5 hastada FGK izledik.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız ölü doğum nedenlerinin araştırılması ve 32 hafta altı ve üzeri gebeliklerin karşılaştırılması amacıyla yapıldı. 88 hastamızda (%23,85) açıklanabilir bir neden bulunamazken 281 hastamızda (%76) uteroplasental yetmezlik, maternal komorbiditeler, fetal anomali veya gebeliğin diğer komplikasyonlarından en az biri mevcuttu.

Öne çıkan neden 157 hastada görülen klinik uteroplasental yetmezlik nedenlerinden biriydi. 83 hastada görülen preeklampsi ve 79 hastada izlenen oligohidroamnioz başı çeken uteroplasental yetmezlik nedenleriydi. Gebelik haftaları karşılaştırıldığında FGK için fark görüldü ve 25+6 gebelik haftasından önce başlayan FGK olması durumunda ölü doğum riskinde önemli bir artış izledik.

Vücut kitle indeksleri değerlendirildiğinde gebelik haftaları arasında anlamlı fark görüldü ve 32 hafta üzerinde VKİ artışının fetal ölüm riskini artırdığını belirledik.

Doğum şekillerini incelediğimizde gebelik haftaları arasında C/S doğum için fark gördük, endikasyonlar değerlendirildiğinde haftalar arasında geçirilmiş C/S için fark izledik.

Doğum ağırlıklarını klinik uteroplasental yetmezlik durumlarında inceledik, oligohidroamnioz varlığında anlamlı fark gördük. Oligohidroamnioz varlığında fetal ağırlık 1100 gramın altında olduğunda riskin arttığını gördük.

Plasental kalınlık değerlendirmesinde plasenta dekolmanı görülen hastalarda anlamlı bir kalınlık artışı izledik. Kritik değer olarak 70,25 mm tespit ettik ve bu değer üzerindeki plasentalarda dekolman riskinin arttığını gördük.

Klinik uteroplasental yetmezlik görülen hastalarda spot proteinüride hasta grupları arasında fark izledik, 32 hafta üzerindeki gebeliklerde spot proteinüri 0,79 üzerinde olduğunda uteroplasental yetmezlik riskinin anlamlı ölçüde arttığını gördük. Maternal ve obstetrik acil durumlarda ya da başka nedenlerle 24 saat proteinüri yerine kullanılabilecek sonucu kısa sürede görülebilen bir parametre olarak göz önüne alınabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız sonucunda her ne kadar fetal ölüm riskini değerlendirmede kullanılabilecek risk faktörlerini belirlemiş olsak da bu faktörlerle bir öngörü modeli oluşturamadık. Bu nedenle eldeki mevcut verilerle risk faktörleri göz önünde

bulundurularak her gebenin bireysel değerlendirilmesini ve takip eden çalışmalarla da model oluşturabilecek yeni verilere katkımızın devam etmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Stanton C, Lawn JE, Rahman H, et al. Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries. Lancet. 2006;367(9521):1487–1494.
2. Hug L, You D, Blencowe H, Mishra A, Wang Z, Fix MJ, et al. Global, regional, and national estimates and trends in stillbirths from 2000 to 2019: a systematic assessment. Lancet Lond Engl. 2021 Aug 28;398(10302):772–85.
3. Hoyert DL, Gregory ECW. Cause of Fetal Death: Data From the Fetal Death Report, 2014. Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst. 2016 Oct;65(7):1–25.
4. Wingate MS, Smith RA, Petrini JR, Barfield WD. Disparities in gestational age-specific fetal mortality rates in the United States, 2009-2013. Ann Epidemiol. 2017 Sep;27(9):570–4.
5. Flenady V, Wojcieszek AM, Ellwood D, et al. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(3):176–185.
6. Lawn JE, Yakoob MY, Haws RA, et al. 3.2 million stillbirths: epidemiology and overview of the evidence review. BMC Pregnancy Child- birth. 2009;9(suppl 1):S2.
7. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, et al. Still- births: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. Lancet. 2016;387(10018):587– 603.
8. Joseph KS, Kinniburgh B, Hutcheon JA, Mehrabadi A, Dahlgren L, Basso M, et al. Rationalizing definitions and procedures for optimizing clinical care and public health in fetal death and stillbirth. Obstet Gynecol. 2015 Apr;125(4):784–8.
9. McPherson EW. 3137 fetuses in 33 years: What we have learned from the Wisconsin stillbirth service program. Am J Med Genet A. 2021 Sep;185(9):2683–9.
10. Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, et al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol. 2007 May;196(5):433–44.
11. McClure EM, Nalubamba-Phiri M, Goldenberg RL. Stillbirth in developing countries. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2006 Aug;94(2):82–90.
12. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. Obstet Gynecol. 1992 Jan;79(1):35–9.
13. Aminu M, Bar-Zeev S, van den Broek N. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 May;96(5):519–28.
14. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. Obstet Gynecol. 2000 Feb;95(2):215–21.
15. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Levine S, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: factors affecting determination of cause of death at autopsy. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Nov;48(5):566–73.
16. Page JM, Bardsley T, Thorsten V, Allshouse AA, Varner MW, Debbink MP, et al. Stillbirth

Associated With Infection in a Diverse U.S. Cohort. Obstet Gynecol. 2019 Dec;134(6):1187–96.

17. Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S, Reddy UM. Infection-related stillbirths. Lancet Lond Engl. 2010 Apr 24;375(9724):1482–90.
18. Copper RL, Goldenberg RL, DuBard MB, et al. Risk factors for fetal death in white, black, and Hispanic women. Collaborative Group on Preterm Birth Prevention. Obstet Gynecol. 1994;84(4):490–495.
19. Newman L, Kamb M, Hawkes S, et al. Global estimates of syphilis in pregnancy and associated adverse outcomes: analysis of multinational antenatal surveillance data. PLoS Med. 2013;10(2):e1001396.
20. Sheffield JS, Sanchez PJ, Wendel Jr GD, et al. Placental histopathology of congenital syphilis. Obstet Gynecol. 2002;100(1):126–133.
21. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(3):861–873.
22. Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. Prenat Di-agn. 2004;24(7):513–518.
23. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, et al. Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. J Infect Dis. 2011;203(11):1526–1533.
24. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. JAMA. 2020;324(7). 705-6.
25. Handley SC, Mullin AM, Elovitz MA, et al. Changes in preterm birth phenotypes and stillbirth at 2 Philadelphia hospitals during the SARS-CoV-2 pandemic, March-June 2020. JAMA. 2021;325(1):87–89.
26. DeSisto CL, Wallace B, Simeone RM, et al. Risk for Stillbirth Among Women With and Without COVID-19 at Delivery Hospitalization — United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70:1640–1645.
27. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, et al. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. BMC Pregnancy Childbirth. 2004;4(1):17.
28. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, et al. Mos HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. Early Hum Dev. 2001;64(2):129–143.
29. Martin Jr JN, Rinehart BK, May WL, et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(6 Pt 1):1373–1384.
30. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. JAMA. 2011;306(22):2459–2468.
31. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1

diabeticpregnancies: a large, population-based study. Diabetes Care. 2009;32(11):2005–2009.

32. Smulian JC, Ananth CV, Vintzileos AM et al. Fetal deaths in the United States. In- fluence of high-risk conditions and impli- cations for management. Obstet Gynecol. 2002;100(6):1183–1189.
33. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and North- ern Ireland: population based study. BMJ. 2006;333(7560):177.
34. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1989;160(1):63–70.
35. Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2006;61(6):415–420.
36. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. J Med Screen. 2000;7(3):127–130.
37. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, et al. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet Gynecol. 1993;81(3):349–353.
38. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. Eur J Endocrinol. 2009;160(6):985–991.
39. Management of stillbirth: obstetric care Consensus No, 10. Obstet Gynecol. 2020;135(3):e110–e132.
40. Breur JM, Kapusta L, Stoutenbeek P, et al. Iso- lated congenital atrioventricular block diag-nosed in utero: natural history and outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008;21(7):469–476.
41. McNeil HP, Chesterman CN, Krilis SA. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv Immunol. 1991;49:193–280.
42. Fischer MJ. Chronic kidney disease and pregnancy: maternal and fetal outcomes. Adv Chronic Kidney Dis. 2007;14(2):132–145.
43. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. Am J Perinatol. 2008;25(7):385– 397.
44. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019;393(10174):899–909.
45. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. Obstet Gynecol. 2013;122(3):641–657.
46. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. Obstet Gynecol. 2005;106:517.
47. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Obstet Gynecol. 2010;115:14.
48. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy- related complications. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:469.

49. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multi-national open-label randomised trial. Lancet. 2014;384(9955):1673–1683.
50. Rodger MA, Gris JC, de Vries JI, et al. Low- molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet. 2016;388(10060):2629–2641.
51. Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. Obstet Gynecol. 2008;111(4):865–874.
52. Pauli RM, Reiser CA, Lebovitz RM, et al. Wisconsin Stillbirth Service Program: I. Establishment and assessment of a community based program for etiologic investigation of intrauterine deaths. Am J Med Genet. 1994;50(2):116–134.
53. Ledbetter DH, Zachary JM, Simpson JL, et al. Cytogenetic results from the U.S. Collaborative Study on CVS. Prenat Diagn. 1992;12(5):317–345.
54. Wapner RJ, Lewis D. Genetics and metabolic causes of stillbirth. Semin Perinatol. 2002;26(1):70–74.
55. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. Semin Fetal Neona- tal Med. 2008;13(4):207–214.
56. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. Blood Rev. 2002;16(1):69–72.
57. Gregory ECW, Valenzuela CP, Hoyert DL. Fetal Mortality: United States, 2021 https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm.
58. Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. Am J Med Genet. 1994;50(2):135–153.
59. Son SL, Allshouse AA, Page JM, et al. Stillbirth and fetal anomalies: secondary analysis of a case-control study. BJOG. 2021;128:252–258.
60. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, et al. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. PLoS Med. 2014;11(4):e1001633.
61. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, et al. Clas- sification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. BMJ. 2005;331(7525):1113–1117.
62. Clausson B, Gardosi J, Francis A, et al. Perinatal outcome in SGA births defined by cus- tomised versus population-based birthweight standards. BJOG. 2001;108(8):830–834.
63. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al. Placental abruption and adverse perinatal out-comes. JAMA. 1999;282(17):1646–1651.
64. Moberg LJ, Garite TJ, Freeman RK. Fetal heart rate patterns and fetal distress in patients with preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 1984;64:60–64.
65. MacDorman MF, Callaghan WM, Mathews TJ, et al. Trends in preterm-related infant mortality by race and ethnicity, United States, 1999-2004. Int J Health Serv. 2007;37:635–641.
66. Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol.

2008;199(5):514.e1–514.e8.

67. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, et al. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(3):223–225.
68. Goldenberg RL, McClure EM, Bann CM. The relationship of intrapartum and antepartum stillbirth rates to measures of obstetric care in developed and developing countries. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(11):1303–1309.
69. Hogue CJR, Parker CB, Willinger M, Temple JR, Bann CM, Silver RM, et al. A population-based case-control study of stillbirth: the relationship of significant life events to the racial disparity for African Americans. Am J Epidemiol. 2013 Apr 15;177(8):755–67.
70. Heazell A, Budd J, Smith LK, Li M, Cronin R, Bradford B, et al. Associations between social and behavioural factors and the risk of late stillbirth - findings from the Midland and North of England Stillbirth case-control study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2021 Mar;128(4):704–13.
71. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. JAMA. 1992 Aug 19;268(7):886–90.
72. Fretts RC, Schmittdiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. N Engl J Med. 1995 Oct 12;333(15):953–7.
73. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. BMJ. 2013 Jan 24;346:f108.
74. Lamont K, Scott NW, Jones GT, Bhattacharya S. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015 Jun 24;350:h3080.
75. Malacova E, Regan A, Nassar N, Raynes-Greenow C, Leonard H, Srinivasjois R, et al. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2018 Jan;125(2):183–92.
76. Odendaal H, Dukes KA, Elliott AJ, Willinger M, Sullivan LM, Tripp T, et al. Association of Prenatal Exposure to Maternal Drinking and Smoking With the Risk of Stillbirth. JAMA Netw Open. 2021 Aug 2;4(8):e2121726.
77. Varner MW, Silver RM, Rowland Hogue CJ, Willinger M, Parker CB, Thorsten VR, et al. Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Jan;123(1):113–25.
78. Wong K, Carson KR, Crane J. Risk of stillbirth in singleton gestations following in vitro methods of conception: a systematic review and meta-analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2021 Sep;128(10):1563–72.
79. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016 Sep 6;354:i4353.
80. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. JAMA. 2011 Dec 14;306(22):2469–79.
81. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis.

BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2015 Jan;122(1):41–55.

82. Gomes MS, Carlos-Alves M, Trocado V, Arteiro D, Pinheiro P. Prediction of adverse pregnancy outcomes by extreme values of first trimester screening markers. Obstet Med. 2017 Sep;10(3):132–7.
83. Hui D, Okun N, Murphy K, Kingdom J, Uleryk E, Shah PS. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC. 2012 Feb;34(2):142–53.
84. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct;191(4):1446–51.
85. Smith GCS, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. Obstet Gynecol. 2006 Jan;107(1):161–6.
86. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 14;5(5):CD012245.
87. Page JM, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, et al. Diagnostic tests for evaluation of stillbirth: results from the Stillbirth Col- laborative Research Network. Obstet Gynecol. 2017;129(4):699–706.
88. Korteweg FJ, Erwich JJ, Timmer A, et al. Evalu- ation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(1):53. e1–53.e12.
89. Naeye RL. Umbilical cord length: clinical significance. J Pediatr. 1985;107(2):278–281.
90. Naeye RL. Do placental weights have clinical significance? Hum Pathol. 1987;18(4):387–391.
91. Parast MM, Crum CP, Boyd TK. Placental histologic criteria for umbilical blood flow restriction in unexplained stillbirth. Hum Pathol. 2008;39(6):948–953.
92. Silver RM, Varner MW, Reddy U, et al. Work- up of stillbirth: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(5):433–444.
93. Faye-Petersen OM, Guinn DA, Wenstrom KD. Value of perinatal autopsy. Obstet Gynecol. 1999;94(6):915–920.
94. Reddy UM, Page GP, Saade GR, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. N Engl J Med. 2012;367(23):2185–2193.
95. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 682: microarrays and next-generation sequencing technology: the use of advanced genetic diagnostic tools in obstetrics and gynecology. Obstet Gynecol. 2016;128(6):e262–e268.
96. American College of Obstetricians and Gynecologists CoPB-O. ACOG Practice Bulletin No. 118: antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2011;117(1):192–199.
97. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlage RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? Am J Obstet Gynecol. 1998 Jun;178(6):1121–5.

98. Nuzum D, Meaney S, O'Donoghue K. The impact of stillbirth on bereaved parents: A qualitative study. PloS One. 2018;13(1):e0191635.
99. Trulsson O, Rådestad I. The silent child--mothers' experiences before, during, and after stillbirth. Birth Berkeley Calif. 2004 Sep;31(3):189–95.
100. Burgoine GA, Van Kirk SD, Romm J, et al. Comparison of perinatal grief after dilation and evacuation or labor induction in second trimester terminations for fetal anomalies. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(6):1928–1932.
101. Autry AM, Hayes EC, Jacobson GF, et al. A comparison of medical induction and dilation and evacuation for second-trimester abortion.
102. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: induction of labor. Obstet Gynecol. 2009;114(2 Pt 1):386–397. Reaffirmed 2019.
103. Boyle A, Preslar JP, Hogue CJ, et al. Route of delivery in women with stillbirth: results from the Stillbirth Collaborative Research Network. Obstet Gynecol. 2017;129(4):693–698.
104. Weiss L, Frischer L, Richman J. Parental adjustment to intrapartum and delivery room loss. The role of a hospital-based support program. Clin Perinatol. 1989 Dec;16(4):1009–19.
105. Mills TA, Ricklesford C, Cooke A, Heazell AEP, Whitworth M, Lavender T. Parents' experiences and expectations of care in pregnancy after stillbirth or neonatal death: a metasynthesis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2014 Jul;121(8):943–50.
106. Cacciatore J. Stillbirth: patient-centered psychosocial care. Clin Obstet Gynecol. 2010 Sep;53(3):691–9.
107. Lisy K, Peters MDJ, Riitano D, Jordan Z, Aromataris E. Provision of Meaningful Care at Diagnosis, Birth, and after Stillbirth: A Qualitative Synthesis of Parents' Experiences. Birth Berkeley Calif. 2016 Mar;43(1):6–19.
108. Säflund K, Sjögren B, Wredling R. The role of caregivers after a stillbirth: views and experiences of parents. Birth Berkeley Calif. 2004 Jun;31(2):132–7.
109. Rand CS, Kellner KR, Revak-Lutz R, Massey JK. Parental behavior after perinatal death: twelve years of observations. J Psychosom Obstet Gynaecol. 1998 Mar;19(1):44–8.
110. Flenady V, Middleton P, Smith GC, Duke W, Erwich JJ, Khong TY, et al. Stillbirths: the way forward in high-income countries. Lancet Lond Engl. 2011 May 14;377(9778):1703–17.
111. Goffinet F, Combier E, Bucourt M, de Caunes F, Papiernik E. [Epidemiology of fetal deaths in the Seine-Saint-Denis perinatal survey]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1996;25(2):153–9.
112. Bhutta ZA, Yakoob MY, Lawn JE, Rizvi A, Friberg IK, Weissman E, et al. Stillbirths: what difference can we make and at what cost? Lancet Lond Engl. 2011 Apr 30;377(9776):1523–38.
113. Jokhio AH, Winter HR, Cheng KK. An intervention involving traditional birth attendants and perinatal and maternal mortality in Pakistan. N Engl J Med. 2005 May 19;352(20):2091–9.
114. Pattinson R, Kerber K, Buchmann E, Friberg IK, Belizan M, Lansky S, et al. Stillbirths: how can health systems deliver for mothers and babies? Lancet Lond Engl. 2011 May 7;377(9777):1610–23.

115. Page JM, Thorsten V, Reddy UM, Dudley DJ, Hogue CJR, Saade GR, et al. Potentially Preventable Stillbirth in a Diverse U.S. Cohort. Obstet Gynecol. 2018 Feb;131(2):336–43.
116. Smulian JC, Ananth CV, Vintzileos AM, Scorza WE, Knuppel RA. Fetal deaths in the United States. Influence of high-risk conditions and implications for management. Obstet Gynecol. 2002 Dec;100(6):1183–9.
117. Janssen HJ, Cuisinier MC, Hoogduin KA, de Graauw KP. Controlled prospective study on the mental health of women following pregnancy loss. Am J Psychiatry. 1996 Feb;153(2):226–30.
118. Turton P, Hughes P, Evans CD, Fainman D. Incidence, correlates and predictors of post-traumatic stress disorder in the pregnancy after stillbirth. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2001 Jun;178:556–60.
119. Robson S, Chan A, Keane RJ, Luke CG. Subsequent birth outcomes after an unexplained stillbirth: preliminary population-based retrospective cohort study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001 Feb;41(1):29–35.
120. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 134: fetal growth restriction. Obstet Gynecol. 2013;121(5):1122–1133.
121. Indications for Outpatient Antenatal Fetal Surveillance. Obstet Gynecol. 2021Vol. 137(6):e177–e197.
122. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, et al. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. Cochrane Da- tabase Syst Rev. 2007;2:CD004659.
123. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. Obstet Gynecol. 2011 Aug;118(2 Pt 1):323–33.
124. Weeks JW, Asrat T, Morgan MA, Nageotte M, Thomas SJ, Freeman RK. Antepartum surveillance for a history of stillbirth: when to begin? Am J Obstet Gynecol. 1995 Feb;172(2 Pt 1):486–92.
125. Eller AG, Branch DW, Byrne JLB. Stillbirth at term. Obstet Gynecol. 2006 Aug;108(2):442–7.
126. Waldenström U, Cnattingius S, Norman M, Schytt E. Advanced Maternal Age and Stillbirth Risk in Nulliparous and Parous Women. Obstet Gynecol. 2015 Aug;126(2):355–62.
127. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2007 Sep;197(3):223–8.
128. Silver R. Stillbirth collaborative research network: proximate causes of death in a prospective, population based, multi-center, case-control study with a standardized protocol. Am J Obstet Gynecol. 2009 Dec;201(6):S4.
129. Bukowski R, Hansen NI, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, Pinar H, et al. Fetal growth and risk of stillbirth: a population-based case-control study. PLoS Med. 2014 Apr;11(4):e1001633.
130. Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB, et al. Altered fetal growth, placental abnormalities, and stillbirth. PloS One. 2017;12(8):e0182874.
131. Di Stefano V, Santolaya-Forgas J, Faro R, Duzyj C, Oyelese Y. Mode of Delivery in Stillbirth, 1995–2004. Reprod Sci. 2016 Jan;23(1):92–7.
132. Rossi RM, Hall ES, DeFranco EA. Mode of delivery in antepartum stillbirths. Am J Obstet

Gynecol MFM. 2019 May;1(2):156-164.e2.

133. Poon LCY, Volpe N, Muto B, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birthweight with Gestation and Maternal Characteristics in Live Births and Stillbirths. Fetal Diagn Ther. 2012;32(3):156–65.

134. Hadar E, Melamed N, Sharon-Weiner M, Hazan S, Rabinerson D, Glezerman M, et al. The association between stillbirth and fetal gender. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Feb;25(2):158–61.

135. Aliyu MH, Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Marty PJ. Placental abruption, offspring sex, and birth outcomes in a large cohort of mothers. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Mar;25(3):248–52.

136. Aliyu MH, Salihu HM, Lynch O, Alio AP, Marty PJ. Fetal sex and differential survival in preeclampsia and eclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2012 Feb;285(2):361–5.