



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

ÖLÜ DOĞUM NEDENLERİNİN VE RİSK FAKTÖRLERİNİN OTOPSİ SONUÇLARIYLA BİRLİKTE RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem SEÇKİN ŞAHİN

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ÖLÜ DOĞUM NEDENLERİNİN VE RİSK FAKTÖRLERİNİN OTOPSİ SONUÇLARIYLA BİRLİKTE RETROSPEKTİF ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem SEÇKİN ŞAHİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana her zaman destek olan çok değerli hocam Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen, üzerimde çok büyük emekleri olan en başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR, Doç. Dr. İlkin YERAL, Doç. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Doç. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Şafak OLGAN, Doç. Dr. Cem Yaşar SANHAL ve Doç. H. Aykut TUNCER'e şükranlarımı sunuyorum.

Görev aldığım süre boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreter ve personelimize emekleri için çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda hissettiğim ve sonsuz sevgileriyle beni bu günlere getirmek için her türlü fedakarlığı yapan, en değerli varlığım aileme, annem Fatma SEÇKİN'e, babam Kemal SEÇKİN'e sonsuz minnettarlığımı sunarım.

Tanıştığım andan itibaren sevginin en güzel hissini yaşatan, ışıyla dünyamı aydınlatan, kalbinin güzelliğine hayran olduğum en yakın arkadaşım, biricik eşim Barış ŞAHİN'e yoğun çalışma süreci boyunca bana her zaman destek olduğu için çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tanımlar	5
2.2. Sınıflandırmalar	7
2.3. Görülme Sıklığı	10
2.4. Ölü Doğum Risk Faktörleri	14
2.4.1. Sosyodemografik Faktörler	16
2.4.2. Çoğul Gebelikler	17
2.4.3. Obstetrik Öykü	18
2.4.4. Erkek Cinsiyet	19
2.4.5. İleri ve Genç Anne Yaşı	20
2.4.6. Trombofilik Bozukluklar	20
2.4.7. Maternal Komorbid Hastalıklar	22
2.4.7.1. Hipertansif bozukluklar	23
2.4.7.2. Diyabetes mellitus	24
2.4.7.3. Tiroid hastalıkları	26
2.4.7.4. Sistemik lupus eritematozus	28
2.4.7.5. Gebelikte intrahepatik kolestaz	29
2.4.8. Obezite ve Gebelikte Kilo Alımı	32
2.4.9. Yabancı Madde Kullanımı	33
2.4.10. Yardımcı Üreme Teknikleri	35
2.4.11. Geç-Term ve Post-Term Gebelikler	36
2.4.12. Diğer Risk Faktörleri	37
2.5. Ölü Doğum Nedenleri	39
2.5.1. Enfeksiyon	42

2.5.2. Fetal Büyüme Bozuklukları	45
2.5.3. Plasental Anormallikler	48
2.5.4. Umblikal Kord Anormallikleri	49
2.5.5. Fetal Yapısal Malformasyonlar ve Genetik Anormallikler	51
2.5.6. Fetomaternal Kanama	53
2.5.7. Alloimmünizasyon	54
2.6. Ölü Doğumun Değerlendirilmesi	57
2.6.1. Plasentanın İncelenmesi	61
2.6.2. Ölü Fetusun İncelenmesi	63
2.6.3. Maternal Değerlendirme	64
2.6.4. Ölü Doğumun Tekrarlama Riski	66
2.6.5. Sonraki Gebeliğin Yönetimi	67
3. GEREÇ VE YÖNTEM	72
3.1. Araştırmanın Şekli	72
3.2. Araştırmanın Yeri ve Örneklemi	72
3.3. Çalışmanın Dışlanma Kriterleri	72
3.4. Verilerin Toplanması	73
3.5. İstatistiksel Analiz	73
4. BULGULAR	74
4.1. Genel Özellikler	74
4.2. Ölü Doğum Nedenlerine Göre Genel Özelliklerin İncelenmesi	78
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	99
7. ÖZET	105
8. ABSTRACT	108
9. KAYNAKLAR	111
10. EKLER	139
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	139
Ek 2. Antalya Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Talebi Onay Yazısı	140

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Aβ2-GP-I	Anti -β2-Glikoprotein-I IgG ve IgM Antikorları
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACA	Antikardiyolipin Antikorları
ACOG	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologist)
AFA	Antifosfolipid Antikorları [Antiphospholipid Antibodies (aPL, APA)]
AFH	Azalmış Fetal Hareketler (Reduced Fetal Movements, RFM)
AFI	Amniyotik Sıvı İndeksi (Amniotic Fluid Index)
AFS	Antifosfolipid Sendromu (Antiphospholipid syndrome ,APS)
ARR	Yıllık Ortalama Azalma Oranı (Average Annual Rate of Reduction)
CDC	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO)
ENAP	Her Yeni Doğan Eylem Planı (Every Newborn Action Plan)
FBK	Fetal Büyüme Kısıtlılığı (Fetal Growth Restriction, FGR)
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HELLP	Hemoliz, Elevated Liver, Low Platelet
HT	Hipertansiyon
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10. Revizyonu (International Classification of Diseases 10th revision)
ICD-PM	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması -Perinatal Ölüm (International Classification of Disease – Perinatal Mortality)
İBBS	İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması
LA	Lupus Antikoagülanı

MCA-PSV	Orta Serebral Arter Sistolik Tepe Akım Hızı
MDGs	Bin Yıllık Kalkınma Hedefleri (The Millennium Development Goals)
MITs	Minimal İnvaziv Doku Örneklemesi (Minimally Invasive Tissue Sampling)
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSAF	Mekonyum Boyalı Amniyotik Sıvı (Meconium-Stained Amniotic Fluid)
NCHS	Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi (National Center for Health Statistics)
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PPROM	Preterm Erken Membran Rüptürü (Preterm Premature Rupture of Membranes)
SBR	Ölü Doğum Oranı (Stillbirth Rate)
SDGs	Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (Sustainable Development Goals)
SGA	Gestasyonel Yaşa Göre Küçük (Small for Gestational Age)
SMFM	Maternal-Fetal Tıp Derneği (Society for Maternal-Fetal Medicine)
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
UA PI	Umbilikal Arter Pulsatilite İndeksi
UA S/D	Umbilikal Arter Sistol/Diastol Oranı
ÜYTE	Üremeye Yardımcı Tedavi (Assisted Reproductive Technology, ART)
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Maternal ve fetal risk faktörleri	15
2.2. Ölü doğum nedenleri	39
2.3. Ölü doğumun değerlendirilmesi	57
4.1. Ölü doğumların genel özellikleri	75
4.2. Annenin klinik özelliklerine ilişkin bulgular	76
4.3. Ölü doğum ile ilgili özellikler	76
4.4. Anne ile ilgili özellikler	77
4.5. Ölçümlerin incelenmesi	78
4.6. Ölü doğum nedenlerine göre genel özelliklerin incelenmesi	79
4.7. Anne özellikleri ve ölü doğum nedenleri	81
4.8. Ölü doğum gruplarına göre ölçümlerinin incelenmesi	84
4.9. ICD-PM gruplarına göre perinatal ölüm nedenleri	87
4.10. Açıklanamayan ölü doğumların genel özellikleri	89
4.11. Açıklanamayan ölü doğumlarda annenin klinik özelliklerine ilişkin bulgular	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Dünyada bölgelere göre 2000 ve 2019 yıllarındaki ölü doğum oranları	12
2.2.	2019 yılında Türkiye’de bölgelere göre perinatal ölüm hızı	13
4.1.	Ölü doğum nedeni	77
4.2.	İlk gebelik ve gruplar	80
4.3.	Akraba evliliği durumu ve gruplar	81
4.4.	Anomali ve gruplar	83
4.5.	Madde bağımlılığı ve gruplar	83
4.6.	Doğum şekli ve gruplar	83
4.7.	Çalışma gruplarına göre gebeliğin süresi (hafta)	84
4.8.	Çalışma gruplarına göre doğum ağırlığı (gr)	84
4.9.	Çalışma gruplarına göre canlı doğum sayısı	85
4.10.	Çalışma gruplarına göre ölü doğum sayısı	85
4.11	Çalışma gruplarına göre annenin gebelik izlem sayısı	85

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ölü doğum; 22. gebelik haftasında veya daha sonrasında meydana gelen veya fetal ağırlığın en az 500 gram olduğu dönemde görülen fetal ölüm olarak tanımlanmaktadır. Yaşam belirtisi göstermeyen bir fetusun doğumu olan ölü doğum; solunum, kalp atışı, nabız yokluğu, göbek kordonunun pulsasyonu ve belirli kas hareketlerinin olmayışı ile nitelendirilmektedir. Gebeliğin yaşamlarına bağdaşmayan doğum anomalileri nedeniyle sonlandırılması (terminasyon), PPRM nedeniyle yapılan doğum indüksiyonları ölü doğum istatistiklerinin dışında sınıflandırılmaktadır (1, 2).

Ölü doğum, çoğunlukla ihmal edilen en önemli küresel sağlık sorunlarından biri olarak belirtilmektedir. Bununla birlikte, ülkeler arasında karşılaştırma yapmak için DSÖ ölü doğumu, 28. gebelik haftası ve sonrasında veya 1.000 gram ve üstünde görülen fetal ölüm olarak tanımlamaktadır. DSÖ'ye göre 2015 yılında dünya çapında yaklaşık 2,6 milyon ölü doğum rapor edilmiştir. Küresel olarak ölü doğumların birçoğu önlenabilir nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (2). Ölü doğum düşük gelirli bölgelerde daha çok görülmekle birlikte, yüksek gelirli ülkelerde de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak belirtilmektedir (3). Bu ülkelerde yenidoğan bebek ölüm insidansı, ölü doğum insidansından daha hızlı azalmaktadır. Bu nedenle yüksek gelirli ülkelerde perinatal ölümlerin büyük çoğunluğunun ölü doğum olduğu düşünülmektedir (4).

En son verilere göre 2019'da küresel ölü doğum oranı, toplam 1000 doğumda 13,9 olarak belirtilmiştir. Bu oran, 2019'da tahmini 2 milyon ölü doğum olduğunu, 72 doğumda 1 görülen ve her 16 saniyede bir ölü doğumun yaşandığını göstermektedir. Ölü doğumlar genellikle eksik bildirildiği için bu sayılar gerçek rakamlardan daha düşük kalabilmektedir. Ayrıca ölü doğum oranlarını azaltmaya yönelik mevcut ilerlemenin de yavaş olduğu görülmüştür (5). Ölü doğum oranları ülkelere ve hatta ülkelerin değişik bölgelerine göre farklılıklar da göstermektedir. 2019'da ABD'de tahmini olarak 1000 doğumda 5,7 oranında ölü doğum görülmüştür (6). Tüm ölü doğumların %98'i gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki ölü doğum oranlarındaki bu fark, büyük ölçüde düşük eğitim düzeyinin de etkili olduğu ölü

doğum risk faktörlerinin yönetimi hakkında bilgi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Düşük ve yüksek gelirli ülkeler karşılaştırıldığında ölü doğumun nedenlerinin dağılımı ve çeşitliliğinde de farklılıklar mevcuttur. Düşük tıbbi kaynaklı ortamlardaki ölü doğumların büyük bir kısmının nedeni; obstetrik acil durumlar, gestasyonel diyabet, preeklampsi, Rh uyuşmazlığı, anne enfeksiyonları ve fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) için bakım sağlamadaki zorluklarla ilişkilendirilmiştir (7).

Özellikle gelişmiş ülkelerde perinatal tanıdaki gelişmeler nedeniyle ölü doğum nedenleri son yıllarda değişmektedir. Japonya’da yapılan bir araştırmada en fazla görülen nedenin, ölü doğumların %43,2’sini oluşturan fetal malformasyonlar olduğu görülmüştür (8). Ölü doğum için en yaygın risk faktörlerinden konjenital ve karyotip anormallikleri, maternal medikal hastalıklar, alkol tüketimi, sigara kullanımı, obezite ve ileri anne yaşı, yüksek gelirli gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmektedir. FBK ile ilişkili olabilen plasental anormalliklerin ölü doğumların %60’ından fazlasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir (9, 10).

Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SDGs) ölü doğumu azaltma hedefini açıkça belirtmese de, gebelik ve doğumdaki bakımın kalitesi, temel sağlık sisteminin gücünün hassas bir göstergesidir (11). DSÖ’nün Her Yeni Doğan Eylem Planı (ENAP), 2030 yılına kadar her ülkede 1000 toplam doğumda 12 ölü doğum oranıyla dünya çapında ölü doğumları azaltmayı hedeflemiştir (12).

Ölü doğumla ilişkili en yaygın risk faktörleri; İspanyol ırkından olmayan siyahi kadınlar, nulliparite, ileri anne yaşı, pregestasyonel diyabet, obezite, kronik hipertansiyon, sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı, üremeye yardımcı tedaviler (ÜYTE) kullanılarak gebe kalmak, postterm gebelik, çoğul gebelik, erkek fetal cinsiyet, evlilik dışı durum, düşük sosyoekonomik düzey ve kötü obstetrik öykü sayılmaktadır. Bu faktörlerden bazıları değiştirilebilir (sigara içmek gibi), birçoğu ise değiştirilemeyen risk faktörleridir (13). Yapılan araştırmalara rağmen birçok vakanın nedeni açıklanamamakta veya birçok vaka çeşitli nedenlere bağlanabilmektedir (14). Bu nedenle, etkili müdahalelerde bulmak için ölü doğum nedenleri hakkında güncel veriler gerekmektedir (15).

Günümüzdeki bilgiler ışığında ilk gebeliği ölü doğum ile sonuçlanan bireylerde, daha önce ölü doğum yapmamış kadınlara göre sonraki gebeliğinde ölü doğum görülme riski 4,8 kat artmış olduğu görülmüştür (16). Dolayısıyla ölü doğumların küresel yükünün azaltılması için ölü doğumun nedeninin ve ilişkili risk faktörlerinin net bir şekilde anlaşılmasını gerektiren stratejik müdahaleler gerekmektedir. Perinatal incelemeler, ölü doğum nedenlerini ve risk faktörlerini araştırarak, sağlanan bakımla ilgili olarak nelerin daha iyi yapılabileceğini belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca ölü doğum oranlarını (SBR) azaltmak için oluşturulan stratejiler sistematik olarak değerlendirilmelidir (17).

Ölü doğum nedenlerinden Rh uyuşmazlığı, sifiliz, preeklampsi ve diyabet antenatal bakım ve tedavi sayesinde giderek daha az gebeliği komplike etmektedir. Ancak halen intrauterin enfeksiyonlar, letal malformasyonlar, FBK ve ablasyo plasenta gibi durumlar pek çok gebelikte fetal ölüme neden olmaktadır. Ölü doğum nedeni olarak düşünülen klinik yorumun doğruluğunu belirlemek, konjenital anomalileri tanımlamak ve sonraki gebeliklerde bakımı iyileştirmek için fetal otopsi mutlaka yaptırılmalıdır. Fetal otopsi, plasantanın patolojik incelemesi ve kromozom analizleri, sebebi belirlenemeyen ölü doğumların etiolojisinin aydınlatılmasında büyük rol oynamaktadır. Klinik kayıtlardan ve otopsi verilerinden elde edilen bilgileri sistematik ve kapsamlı bir şekilde incelemek için standartlaştırılmış sınıflandırma sistemlerinin kullanılması gerekmektedir. Kapsamlı sistemlerin ortak kullanımı, aynı zamanda terminolojinin de tek tip kullanılmasını ve ülkeler arasında karşılaştırmayı da sağlamaktadır (18).

Fetal ölümün etiolojisinin belirlenmesi psikolojik adaptasyonu kolaylaştırır. Ayrıca sonraki gebeliklerde benzer sonuçların ortaya çıkmaması için ölü doğum nedenine uygun önleyici girişimlere olanak sağlamaktadır. Antenatal bakımın iyileştirilmesiyle, intrauterin ortamın zararlı hale geldiği durumlardan önce doğum yaptırılarak perinatal mortalitenin büyük bir bölümünü oluşturan ölü doğum oranlarında azalma sağlanabilmektedir (19). Ölü doğum nedenlerinin araştırılması, ölü doğumları sınıflandırmak için tek tip protokollerin olmaması ve otopsi oranlarının düşmesi nedeniyle çoğu zaman yapılamamaktadır. Ölü doğum nedenlerinin önemli bir kısmı, kapsamlı bir değerlendirmeden sonra bile açıklanamamıştır (20).

Doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası bakım hizmetlerinin güçlendirilmesi, hastanelerdeki erişkin ve yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinin iyileştirilmesi, sağlık kuruluşlarının tıbbi donanım ve alt yapı eksikliklerinin tamamlanmasının yanı sıra, hizmeti sunan sağlık personelinin bilgi ve becerilerinin de en üst düzeyde tutularak kaliteli ve nitelikli hizmet sunulması gerekmektedir. Her gebenin gebeliği süresince en az 4 kez nitelikli izlenmesi, her doğumun hastanede gerçekleştirilmesi, acil obstetrik vakaların yönetimi ve gerektiğinde stabilize etmek kaydıyla bir üst düzey hastaneye sevklerinin gerçekleştirilmesi gerekmektedir (21).

Biz bu çalışmamızda; Antalya ilindeki ölü doğum yapan hastaların bilgilerini araştırarak ölüm doğumların etiyolojisinde yer alan nedenlerin ve risk faktörlerinin otopsi sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesini ve bu faktörlerinin ölü doğum nedenleriyle ilişkilerinin belirlenmesini hedefledik. Ölü doğum öyküsü olan kadınlarda sonraki gebeliklerinde oluşabilecek olumsuz durumları önceden tahmin ederek gerekli önlemleri almak, gebeliğin sağlıklı bir şekilde devamını sağlamak ve zamanında sağlıklı doğumun gerçekleştirilmesine katkıda bulunmayı amaçladık. Çalışmanın, perinatal ölüm incelemeleri sırasında ölü doğumun nedenini ve risk faktörlerini belirlemeye yönelik genellikle zor bir göreve en iyi nasıl yaklaşılacağı konusunda bilgilendirmeye yardımcı olacağını umuyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

Sağlıklı bir anneden sağlıklı bir çocuğun doğması isteğiyle şekillenen gebelik süreci, bazı aileler için mutlu bir olay olmaktan çıkıp, acı bir deneyim haline dönüşebilmekte; annenin, çocuğun veya her ikisinin birden hastalık hali, daha önemlisi ölümü ile sonuçlanabilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de kayıtların yetersiz tutulması önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

‘Ölü doğum nedeni’ ve ‘ölü doğum risk faktörleri’ terimleri birbirinden farklıdır. “Neden” ölümle açık bir nedensel ilişkisi olan koşullara atıfta bulunurken, katkıda bulunan risk faktörleri, doğrudan ölüme neden olması muhtemel olmayan ancak ölüme katkıda bulunmuş olabilecek durumları ifade etmektedir. Bu iki terminoloji birbirinin yerine kullanılmamalıdır.

2.1. Tanımlar

Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD-10) sistemine göre tanımlar (2):

Perinatal Ölüm Hızı: Bir yılda gerçekleşen ölü doğum ve doğum sonrası 7 gün içinde ölen bebek sayısının toplam doğum sayısına (canlı+ölü) oranının 1.000 ile çarpımı sonucu elde edilir.

Ölü doğum oranı: Bir yılda 1.000 toplam doğumda (canlı+ölü) görülen 22. gebelik haftası ve sonrasında veya 500 gram ve üzerindeki ölü doğum sayısıdır.

Geç fetal ölüm: 1000 gram ve üzerindeki veya 28. gebelik haftası ve sonrasında veya 35 cm ve üzerinde görülen fetal ölüm olarak tanımlanır (22).

Erken fetal ölüm: 500 ila 1000 gram arasında veya 22 ila 28. gebelik haftası arasında veya 25 ila 35 cm arasında görülen fetal ölüm olarak tanımlanır.

Antepartum (doğum öncesi) ölü doğum: Doğum eyleminin başlamasından önce meydana gelen ölü doğumdur.

İntrapartum (doğum sırasında) ölü doğum: Doğum eyleminin başlamasından sonra ancak doğumdan önce komplikasyonlara bağlı olarak meydana gelen ölü doğumdur.

Dünya çapında 2009 verilerine göre yılda 3,2 milyondan fazla görülen ölü doğum en yaygın olumsuz gebelik sonuçlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya genelinde yılda ortalama 1 milyon bebek ise doğum sırasında ölmektedir. Bu ölümlerin birçoğu yeterli obstetrik bakımın olmadığı düşük ya da orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir (23).

İnapartum ölü doğum tanısı, doğum başlangıcında fetal kalp hızının varlığının doğrulanmasını gerektirmektedir. Fetal kalp hızını izlemenin mümkün olmadığı ortamlarda, ölü doğumun zamanlamasını tahmin etmek için cilt görünümünün değerlendirilmesi sıklıkla kullanılmaktadır. Deri maserasyonu belirtileri fetal ölümden 6-12 saat sonra başlamaktadır. Dolayısıyla maserasyon belirtisi olmaksızın fetal cildin taze görünümü, çoğu zaman inapartum ölü doğum göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu değerlendirme her zaman güvenilir olmayabilir. Özellikle doğum sırasında evde fetal ölüm meydana geldiğinde ve sağlık bakımında 6-12 saatten fazla gecikmeler olduğunda, inapartum ölü doğumun daha az oranlarda görüldüğü düşünülebilmektedir. İnapartum ölü doğum oranı, doğum sırasında daha iyi bakımla önlenabilir ölü doğumların önemli bir göstergesi olmaktadır (24).

Yüksek gelirli gelişmiş ülkelerde obstetrik bakımın yüksek kalitede verilmesinden dolayı ölü doğumların %90'ı antepartum, %10'u inapartum dönemde görülmektedir. Yüksek gelirli ülkelerdeki inapartum ölü doğumların erken doğum, servikal yetmezlik, PPRM, koryoamniyonit ve ablasyo plasenta gibi durumlarla ilişkili olduğu görülmüştür (25). Gelişmemiş düşük gelirli ülkelerde ise ölü doğumların yarısı travayda veya doğum esnasında görülmektedir. İnapartum ölü doğum nedenleri arasında omuz distosisi, malprezentasyon, kord prolapsusu, şiddetli doğum travması, travay arresti veya uterus rüptürü ile ortaya çıkan fetal hipoksi yer almaktadır (20).

Ölü doğum terminolojisi ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Eskiden gebeliğin 20. haftası ve üzerindeki veya gebelik yaşı bilinmiyorsa 350 gram ve daha fazla olan fetal ölümlerin bildirilmesi önerilmekteydi. Son zamanlarda ise ölü doğum tanısı için 22. gebelik haftası kullanılmaya başlanmıştır. Gebelik haftası kesin olarak bilinmiyorsa 500 gram ve üzerindeki kayıplar ölü doğum olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte bazı yayınlarda, yaşam sınırını

geçen gebelik haftasının fetal ölüm olarak kabul edilmesinin daha yararlı olduğu belirtilmektedir. Bu durumda da ölü doğum tanısı için 23. veya 24. gebelik haftasının kullanılması gerekmektedir. Diğer tartışmalı bir konu da antepartum ve intrapartum ölümlerinin her ikisinin de ölü doğum olarak kabul edilip edilmemesidir. Bazı çalışmalarda ölü doğumlar arasında bu iki dönemin ayrımı yapılmaktadır. Bu ayrımın yapılmasının önemi, antepartum ve intrapartum kayıp nedenlerin ve bu kayıpları azaltmaya yönelik stratejilerin farklı olmasıdır. (26).

Ölü doğum için DSÖ'nün Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nda, doğum ağırlığı ve gebelik yaşı tanımlarına göre yapılan değerlendirmeler eşdeğer sonuçlar vermemektedir. Bu durum, fetal ölümden önce olumsuz bir intrauterin ortam ile ilişkili fetal büyüme kısıtlılığının sık görülmesi nedeniyle oluşmaktadır. Dolayısıyla doğum ağırlığına göre yapılan tanımlar, gestasyonel yaşa dayalı olan tanımlardan daha düşük bir ölü doğum oranı verecektir. Ölü doğum, doğum ağırlığı 500 gram veya daha fazla olarak tanımlanırsa, ölü doğum oranı 22. hafta tanımına göre yapılanlardan %40 oranında daha az olduğu görülmüştür. Bu nedenle, çoğu orta ve yüksek gelirli ülkelerdeki ulusal rutin veri tabanı da gebelik yaşına göre oluşturulan verileri içermektedir. Gebelik yaşı esas olarak son adet tarihine dayandığı ve erken ultrason tarihlemesinden daha az güvenilir olduğu ortamlarda bile, özellikle ölü doğmuş bir bebeği tartmanın yapılamadığı evde doğan bebekler için doğum ağırlığından daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Gebeliklerin ultrasonla erken tarihlendirilmesi artık yüksek ve orta gelirli ülkelerde standart bakımdır ve düşük gelirli ülkelerde ise kullanımı artmaktadır (27). Ölü fetusun 1000 gram doğum ağırlığı veya 28. gebelik haftası eşiğini kullanarak yapılan bir çalışmada, gestasyonel yaşa dayalı oranlar doğum ağırlığına dayalı oranlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak ölü doğumların raporlanmasında, canlılığın doğum ağırlığından iyi bir göstergesi olan gebelik haftasına dayandırılmasının daha uygun olduğu belirtilmiştir (28).

2.2. Sınıflandırmalar

Ölü doğumları nedenlerine göre çok sayıda sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır. Ölü doğumla ilgili çalışmaların optimal olması için ölü doğum nedenlerinin tam olarak anlaşılabilmesi çok önemlidir. Doğum öncesi fetal ölümlerin çoğu fetal asfiksi veya fetal enfeksiyona neden olabilen maternal

enfeksiyon, plasental yetmezlik, hipertansiyon ve kanama gibi gebelik komplikasyonları sonucu oluşsa da birçoğunun gerçek nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanında bu risk faktörlerine sahip kadınlarda gebeliklerinin büyük bir çoğunluğu canlı doğmuş bebeklerle sonuçlanmaktadır. Bundan dolayı bu faktörlerin ölü doğuma neden olduğunu söylemek her zaman doğru olmamaktadır. Ayrıca aynı hastada, ölü doğum nedeni olarak birden fazla olası durum da görülmektedir. Ölü doğum, belki de çeşitli hastalıkların ortak katkısı ya da birbirleriyle olan etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Birçok vakada bu olası nedenlerin sistematik değerlendirmesinin olmamasından kaynaklı ölü doğuma neden atamak imkânsız hale gelmektedir. Bunun yanında kapsamlı bir incelemeye rağmen de ölüm nedeni bulunamamaktadır. Yapılan çalışmalarda da 30'dan fazla sınıflandırma sistemi önerilmiş ancak hastaneler ve ülkeler arasında ölü doğum nedenlerinin karşılaştırılmasına izin veren tek tip bir sistem üzerinde anlaşmaya varılamamıştır (29). Sözlü otopsi ile kullanılabilecek basit bir ölü doğum sınıflandırması, karşılaştırılabilir ulusal tahminler için bir temel sağlayacaktır (7). Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD 10, 2019 versiyonu) ölü doğumla ilgili birkaç koda sahip olsa da (P95, Z35.2, Z37.1 ve Z37.7 dahil), bunlar önde gelen nedenleri veya ilgili koşulları tanımak için kullanışlı değildir (30).

2005 yılında Gardosi ve ark. ReCoDe sınıflandırma sistemini tasarlayarak, intrauterin ölüm sırasında ilgili koşulları belirlemeyi hedeflemişlerdir. Ölü doğum nedenlerine göre yapılan ReCoDe sınıflandırması, fetal, kord, plasenta, amniyotik sıvı, uterus, maternal hastalık, intrapartum, travma ve sınıflandırılmamış olmak üzere dokuz gruptan oluşmaktadır. ReCoDe sınıflandırma sistemi kullanılarak toplanan verilerle ölü doğumların yaklaşık %85'i sınıflandırılabilmiştir. Bu sınıflandırma, histopatolojik verilerden ziyade klinik bilgilere dayandığı için otopsi veya plasental patoloji için rutin bir uygulamanın olmadığı gelişmekte olan ülkelerde daha çok kullanılmıştır (9). 2009 yılında oluşturulan CODAC sınıflandırma sistemine göre ölü doğum nedenleri; enfeksiyonlar, fetal, maternal tıbbi durumlar, obstetrik komplikasyonlar, gebelikteki hipertansif durumlar, plasenta ve kord komplikasyonları, enfeksiyonlar, intrapartum olaylar olarak gruplara ayrılmıştır (31).

2011 yılında Dudley ve ark. ölü doğumları, patofizyoloji hakkında mevcut en iyi kanıtlara ve kapsamlı bir ölü doğum değerlendirmesine dayalı olarak ölüm nedenlerini sistematik olarak belirleyen popülasyon temelli araştırma için INCODE sınıflandırma sistemini geliştirmişlerdir. Ölü Doğum İşbirlikçi Araştırma Ağı'na (SCRN) kayıtlı 512 ölü doğum için ölüm nedenine göre geliştirilen bu sınıflandırmada altı geniş kategori; obstetrik komplikasyonlar, maternal veya fetal hematolojik durumlar, fetal genetik, yapısal ve karyotipik anormallikler, plasental enfeksiyon, fetal enfeksiyon ve plasental patolojik durumlar olarak belirlenmiştir. INCODE sınıflandırmasının alt kategorilerinin teşhisi için fetal ölüm sonrası bir inceleme gerekmektedir (32). Birçok sınıflandırma sistemi de belirli tanıları desteklemek için histolojik kanıt veya kromozomal testler gerektirebilecek kategorilere sahiptir (33).

DSÖ 2016 yılında, sınıflandırmaları uyumlu hale getirmek ve perinatal ölümlerin nedenlerine ilişkin küresel veri karşılaştırmasını kolaylaştırmak için evrensel bir sınıflandırma sistemi olan Uluslararası Hastalık Sınıflandırması Perinatal-Ölüm (ICD-PM) sistemini geliştirmiştir. ICD-PM şu anda altın standart olarak kabul edilmektedir çünkü belirtilmemiş nedenlerin oranını düşüren, ölüm zamanına göre sınıflandıran ve maternal ve fetal durumları ayıran tek araçtır (34). ICD-PM sınıflandırma sisteminin önemli özellikleri üzerinde bir fikir birliği oluşturmak için Delphi konsensüs çalışması oluşturulmuştur (47). ICD-PM, Güney Afrika ve Birleşik Krallık'daki veri tabanları üzerinde yapılan bir pilot çalışmasının ardından doğrulanmıştır. Bu çalışmalarda düşük gelirli ülkelerde çoğunlukla intrapartum ölümlerin olduğu yüksek ölü doğum oranları, yüksek gelirli ülkelerde ise çoğunlukla antepartum ölümlerin olduğu düşük ölü doğum oranları görülmektedir (36). ICD-PM kullanarak perinatal ölümleri araştıran çalışmaların sayısı gittikçe artmıştır (37, 38). 2019 yılında DeCoDe panelinde, minimal invaziv doku örneklemesi (MITS) prosedürüyle fetal ölüm sonrası numuneler toplanarak, klinik kayıtlar ve sözlü otopsi ile birlikte histopatolojik ve laboratuvar analiz sonuçları oluşturulmuştur (39).

Sonuç olarak ICD-PM sınıflandırma sistemi, ölüm zamanına (antepartum veya intrapartum), fetal ölüm nedenine ve/veya katkıda bulunan anne durumuna dayalı olarak perinatal mortaliteyi (ölü doğum dahil) kategorize etmek için katmanlı

bir yaklaşım kullanmaktadır. (34). Son zamanlarda geliştirilen sistemler, giderek daha doğru teşhislerin yapılabilmesini sağlamak için çok spesifik hasta detaylarına ve laboratuvar araştırmalarına dayanmaktadır. Bu, ayrıntılı tutularak incelenmesine ve sağlık çalışanlarının ölü doğumun etiyolojisine ilişkin bilgi ve anlayışını geliştirmeye ihtiyaç olduğu anlamına gelmektedir. Perinatal ölüm incelemesiyle yoluyla elde edilen bilgiler, ölü doğum yapmış kadınların obstetrik bakımını da bilgilendirmelidir. Bu bilgilendirme, gelecekteki gebelikler için danışmanlık içermelidir (29).

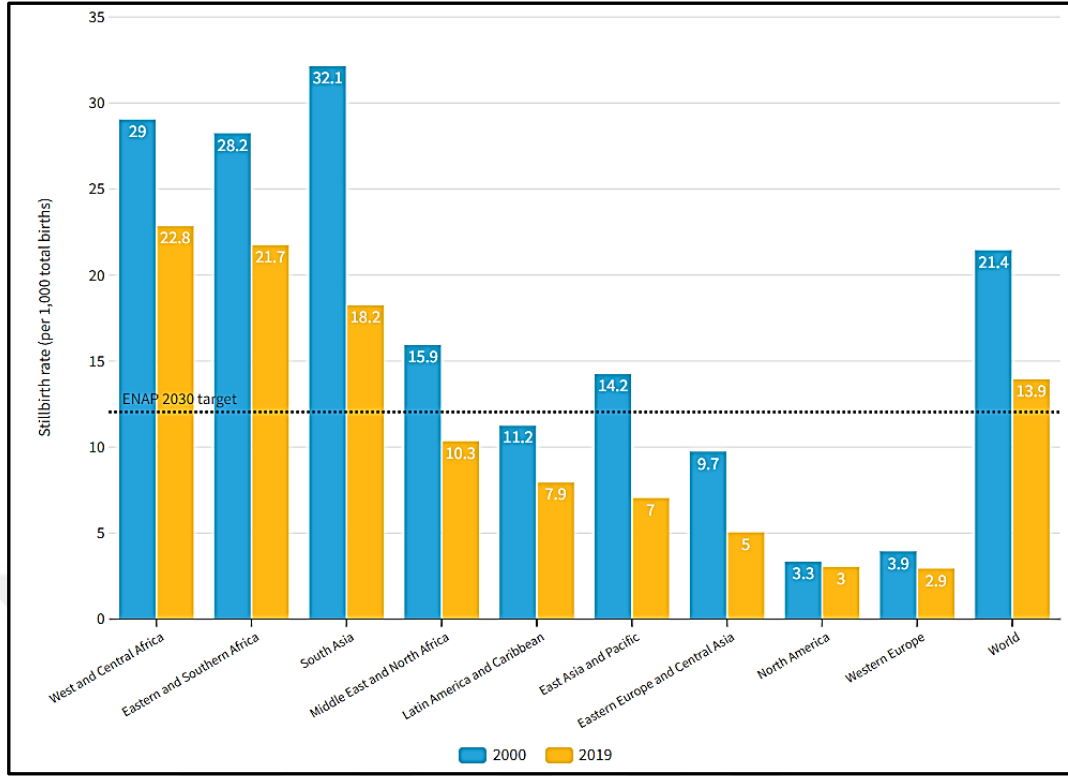
2.3. Görülme Sıklığı

Anne, yenidoğan ve çocuk sağlığına yönelik yatırımın artmasına rağmen ölü doğumlar, görünmez olmaya devam etmektedir. 2008 yılında dünya çapında 2,65 milyon geç ölü doğum vakası görülmüştür. Bunların yılda tahmini 1,19 milyonu intrapartum dönemde meydana gelmiştir. Çoğu intrapartum ölü doğum, obstetrik acil durumlarla ilişkilendirilirken, antepartum ölü doğumlar, maternal enfeksiyonlar ve fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Ölü doğumların %98'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. SCRN'ye göre 2011 yılındaki intrapartum ölü doğum oranları, gelişmiş ülkelerde 1000 doğumda yaklaşık 1, gelişmekte olan ülkelere ise 1000 doğumda 7,3 olarak belirtilmiştir (20). ABD'de 2013 yılındaki ölü doğum oranı 1000 canlı doğumda 5,96 oranında görülmüştür. Ölü doğum vakalarının analizi için en kullanışlı hesaplama yöntemleriyle ilgili tartışmalar devam etmektedir. Günümüzde ölü doğum hızı, genellikle doğum temelli bir yaklaşım kullanılarak, 1000 canlı doğum ve ölü doğum başına düşen ölü doğum sayısı olarak hesaplanmaktadır (26).

Dünya çapında 2000 yılından 2015 yılına kadar olan ölü doğumların, 5 yaşından küçük çocuk veya anne ölümlerinden daha yavaş azaldığı görülmüştür. Tüm ülkeler tarafından onaylanan 2014 yılında başlatılan ENAP'da ölü doğumları azaltmak için bir hedefin gerekli olduğu defalarca belirtilmiştir. 2030 yılına kadar her ülkede önlenabilir yenidoğan ölümlerini ve ölü doğumları sona erdirmeye hedeflerine yönelik analizler, 'Lancet Every Newborn' serisinde özetlenmiştir. Bu makale serisi, dünya çapındaki ölü doğumların durumunu ve 2011'deki Lancet'te yayınlanan ölü doğumlar serisinden bu yana kaydedilen ilerlemeyi gözden

geçirmektedir (12, 40). Dünya çapında özellikle savaşların ve acil durumların olduğu Afrika lkeleri'nde, yetersiz antepartum bakımın de sonucu olarak en yüksek ölü doğum oranları görülmektedir (12). Özellikle Tanzanya ve Nijerya olmak üzere Sahra altı Afrika ve Güney Asya'da l doğumların %77'si meydana gelmektedir. Ölü doğum oranının yüksek olduğu bölgelerde, kadınların sağlık hizmetlerine erişememesi nedeniyle teşhis, araştırma ve müdahalede eksiklik önlenebilir ölü doğum kayıplarına neden olmaktadır (41).

Dünya çapındaki ölü doğum yükünün azaltılmasındaki ilerlemeler, ENAP gibi ulusal hedefleri karşılamak için yavaş ve yetersizdir. 2015 yılında dünya çapındaki doğumların üçte ikisinin sağlık tesislerinde gerçekleşmesine rağmen, tahmini 1,3 milyon intrapartum ölü doğum meydana gelmiştir (42). 2010-2015 yılları arasında Türkiye'de yıllık ARR %3,9 olarak bildirilmiştir. ENAP, 2030 yılına kadar her ülkede 1000 doğumda 12 veya daha az SBR hedeflemektedir. Yüksek ve st orta gelirli ülkeler bu hedefi şimdiden gerçekleştirmiştir. Ölü doğum hedefini tutturmak için değiştirilebilir demografik, bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan hastalık ve yaşam tarzı faktörlerinin analizi dahil olmak üzere, l doğumların nlenmesine yönelik birçok eylem geliştirilmeye başlanmıştır. En yüksek ölü doğum oranları savaşlar ve acil durumlarda görülmektedir. lkeler arasında ve kendi ilerinde belirgin farklılıklar devam etmektedir. Her ülkenin 2030 yılına kadar ENAP l doğum hedefine ulaşması için, 2015'ten itibaren %4,2'lik ARR gerekli olacaktır; bu da mevcut %2'lik ARR'nin iki katından daha fazladır (2).

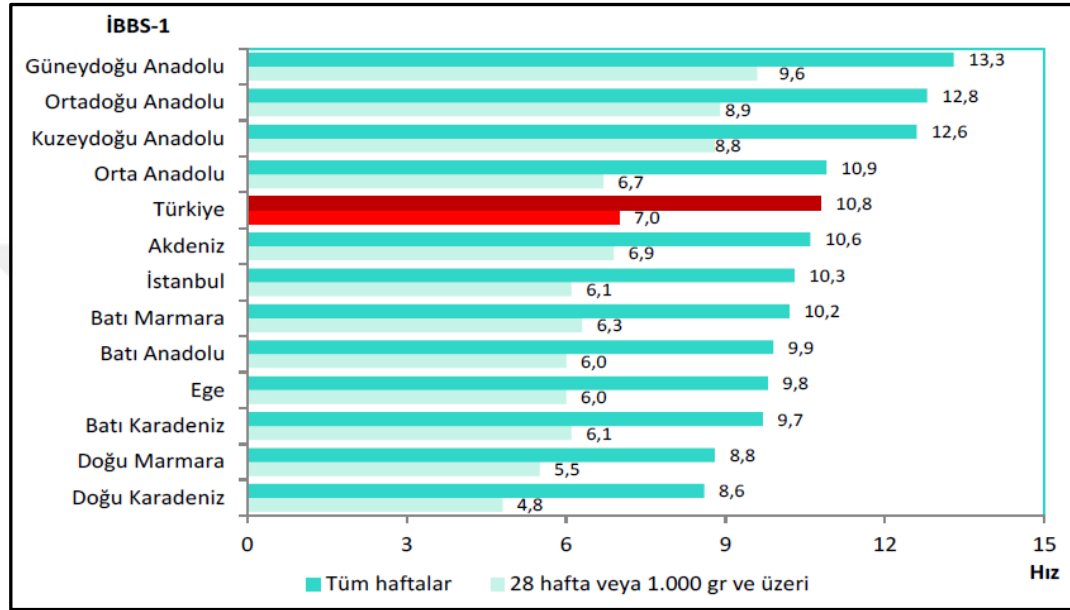


Şekil 2.1. Dünyada bölgelere göre 2000 ve 2019 yıllarında ölü doğum oranları (43)

Ölü doğumları önlemenin ilk adımı, ülkelerdeki ölü doğum oranlarının standart ölçümünü elde etmektir. Yapılan bir çalışmada yazarlar 28. gebelik haftası ve üzerinde olan ölü doğum tanımına göre, 2000'den 2019'a kadar 195 ülke için ölü doğum oranlarını ve eğilimlerini tahmin etmişlerdir ve zaman içindeki ilerlemeyi değerlendirmişlerdir. 2019'da küresel olarak, tahmini 2 milyon bebek ölü doğmuştur ve küresel ölü doğum oranı 1000 toplam doğumda 13,9 olarak belirtilmiştir. 2019'daki tahmini ölü doğumların dörtte üçünden fazlası, küresel toplamın %44'ü Sahra altı Afrika'da ve %33'ü Güney Asya'da meydana gelmiştir. Güney Asya, toplam 1000 doğumda 18.2 ölü doğum oranıyla ikinci en yüksek ölü doğum oranı görülmüştür. Küresel olarak, son yirmi yılda ölü doğum oranını düşürmek için bazı ilerlemeler kaydedilmiştir; bu oran 2000 yılında toplam 1.000 doğum başına 21.4 ölü doğumdan %35'lik bir azalma ile 2019'da 13,9'a düşmüştür. Toplam ölü doğum sayısı 2000'de 2,9 milyondan 2019'da 2,0 milyona düşerek %32 azalmıştır. 2000'den 2019'a kadar ölü doğum oranındaki küresel ARR %2,3 olarak tahmin edilmiş ve bu oran, yenidoğan ölümlerinde yıllık azalma oranı %2,9'dan ve 5 yaş altı çocuklardaki yıllık ölüm oranındaki %4,3 azalma oranından daha

düşüktür. Türkiye’de ise 2019 yılındaki ölü doğum oranı 4,4 olarak bildirilmiştir (Şekil 2.1) (43).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) 2018 verilerine göre, ülkemizde kadınların %4’ü yaşamları boyunca en az bir kez ölü doğum yapmaktadır. 100 gebelikte ise ölü doğum sayısı 1 olarak belirtilmektedir (44).



Şekil 2.2. 2019 yılında Türkiye’de bölgelere göre perinatal ölüm hızı (45)

Türkiye Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri 2019 yılında perinatal ölüm hızını 1.000 doğumda 10,8 olarak raporlamıştır (Şekil 2.2) (45).

Annelerin ve bebeklerinin sağlığını iyileştiren kanıtlanmış müdahaleler mevcut olduğu ve erişilebilir olduğu sürece çoğu ölü doğum önlenabilmektedir. Küresel olarak 2019’da tüm ölü doğumların tahmini %42’si intrapartum dönemde görülmüştür. Bu ölü doğumların neredeyse tamamı, doğum sırasındaki izlem ve komplikasyon durumunda zamanında müdahaleyi içeren yüksek kaliteli bakıma erişimle önlenebilirdi. 2000 yılından bu yana, tüm bölgeler ölü doğum oranlarını azaltılması konusunda ilerleme kaydetmiştir, ancak daha fazlasının yapılması gerekmektedir (43).

2.4. Ölü Doğum Risk Faktörleri

Maternal tıbbi faktörler, maternal özellikler, fetal faktörler, sosyodemografik ve davranışsal faktörler de dahil olmak üzere ölü doğumla ilgili olarak incelenen çok çeşitli risk faktörleri vardır. Ölü doğumla ilişkili en yaygın risk faktörleri arasında; siyahi ırk, nulliparite, ileri ve genç anne yaşı (15 yaştan altında veya 35 yaştan üzerinde), obezite (gebelik öncesi veya gebelikte aşırı kilo artışı), pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı, üremeye yardımcı tedaviler (ÜYTE), çoğul gebelik, erkek fetal cinsiyet, postterm gebelik, grand multiparite, antepartum kanama, evlilik dışı durum, preterm doğum, SGA, FBK veya kötü obstetrik öykü bulunmaktadır. Bu faktörlerden bazıları değiştirilebilir (sigara içmek gibi), birçoğu ise değiştirilemeyen risk faktörleri olarak bilinmektedir (46-47).

Dünyanın her yerinde olduğu gibi yüksek gelirli ülkelerde de ölü doğum nedenlerinin tutarlı bir şekilde tahmin edilmesi zor olmaktadır (48). Gebelik öncesi faktörlerin ve irksal farklılıkların ölü doğum riski üzerindeki rolleri SCRN tarafından 614 ölü doğum ve 1816 canlı doğum, detaylı analizlerle ve anne görüşmeleriyle incelenmiştir. Çok değişkenli analizlerde, kötü obstetrik öykü ölü doğum için en güçlü risk faktörü olarak görülmüştür. Nullipar kadınlar için, daha önce gebelik kaybı olmayan multipar kadınlarla karşılaştırıldığında, ölü doğum riskinde ilerleyici bir artış olmaktadır. Kadınlarda abortus öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın en az bir canlı doğum yapmış olması ölü doğum riskini bir miktar azaltmaktadır. Ölü doğumla ilişkili diğer bağımsız risk faktörleri; ırk/etnik köken, diyabet, anne yaşının 40 veya daha fazla olması, annenin AB kan grubu, madde bağımlılığı, hamilelikten önceki 3 ay boyunca günde 10 veya daha fazla sigara kullanımı, obezite, birden fazla partnerle yaşamak ve çoğul gebelik olarak görülmektedir (49).

Ölü doğum rekürrensi, hastalığın ciddiyetini ve tedavi edilebilmesini yansıtır. Tek bir risk faktörü yerine birkaç risk faktörünün düşünülmesi genel olarak uygun olacaktır. Tıbbi literatürde bildirilen ölü doğumlarla ilişkili potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerini, maternal (demografik ve obstetrik öykü, enfeksiyon, beslenme, yaşam tarzı, bulaşıcı olmayan hastalıklar ve çevresel) ve fetal olmak üzere iki kategoride gruplanmıştır (Tablo 2.1) (46).

Tablo 2.1. Maternal ve fetal risk faktörleri (46)

Maternal faktörler		Fetal faktörler
İleri anne yaşı (>35 yaş)	Üremeye yardımcı tedaviler	Erkek cinsiyet
Gelişim kısıtlılığı olan bebek öyküsü (<%10)	Fetal hareketlerin azalması	Post-term gebelik
Ölü doğum öyküsü	Düşük eğitim düzeyi (12 yıl altı)	SGA
Çoğul gebelik	Oligohidramnios	Fetal gelişim kısıtlılığı
Annede gebelik öncesi diyabet, GDM	Genç anne yaşı (<16 yaş)	Konjenital anormallikler
Annede hipertansif hastalıklar: Gebelik öncesi hipertansiyon, GHT, preklampsi, eklampsi	Primiparite (İlk gebelik)	Rh uyuşmazlığı
Tedavi edilmemiş tiroid hastalığı	Annede ruhsal hastalıklar	
Geç-term gebelik	Annede orak hücre anemisi, Talasemi	
Gebelik kolestazı, SLE	Kadına yönelik şiddet, hava kirliliği	
Sigara, alkol, yasadışı uyuşturucu kullanımı	Gebelikler arası sürenin kısa olması (<6 ay)	
Kilolu olma, obezite	Sifiliz, HIV, Malarya, Toksoplazma, Rubella, Varicella, Parvovirüs, Sitomegalovirüs, Tüberküloz, İnfluenza, Hepatit	
Karaciğer hastalıkları	Kısa anne boyu (<150 cm)	
Antifosfolipid sendromu	Astım, koryoamnionit, epilepsi	
Beyaz kadınlara göre siyahi kadınlar	Yetersiz beslenme	

2016'da Lawn JE ve arkadaşları, ölü doğumla ilişkili olduğuna dair güçlü kanıtlara sahip risk faktörlerini ve dünya çapındaki tüm ülkeler için mevcut verilerin son sistematik incelemelerini gösteren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada tüm ülkeler için ölü doğumla ilişkili 12 potansiyel değiştirilebilir durumlar için risk oranları ve prevalansla ilgili veriler bulunmuştur. Bu risk faktörleri, ileri anne yaşı (>35 yaş), sifiliz, HIV, malarya, obezite, pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, sigara, post-term gebelik (≥42. hafta) ve RH uyuşmazlığı olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, ölü doğum

riskini en fazla etkileyen kategorilerin karşılaştırılması, önlenebilir ölü doğum risk faktörlerine yönelik en yararlı müdahaleler için faydalı bir rehber sunmaktadır (2).

Literatürde incelenen ölü doğum riskini modüle eden maternal temel davranışlar arasında madde kullanımı (sigara, alkol, yasadışı uyuşturucular ve tıbbi ilaçlar), kilo kontrolü, doğum öncesi bakıma devam ve uyku pozisyonu da yer almaktadır. Büyük meta-analizlerle birleştirilmiş sistematik bir incelemede, daha önce ölü doğum yapmış kadınlarda ölü doğum için olasılık oranının 4,83 (16) olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, olumsuz obstetrik sonuçları azaltan önleyici tedbirleri hedefleyen müdahaleler için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yüksek gelirli ülkelerdeki risk faktörlerinde, plasental disfonksiyonun ölü doğumla olan ilişkisine dikkat edilmiştir. Obezite, anne yaşı, sigara içimi, azalmış fetal hareketler, FBK ve gebeliğin hipertansif bozuklukları dahil olmak üzere antepartum ölü doğum risk faktörlerinin çoğu, plasental yapı ve/veya fonksiyon anormallikleri ile ilişkilidir. Bununla birlikte, vakaların çoğunda ölüm nedeni açıklanamamaktadır (2, 52).

2.4.1. Sosyodemografik Faktörler

Ölü doğum oranlarının, annenin ırkına ve Hispanik kökenine göre önemli ölçüde değiştiği gösterilmektedir. Siyahi kadınlarda ölü doğum riskinin en az 2 kat arttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Irk, ölü doğum için kuvvetli risk faktörlerinden birisi olarak bilinmektedir. 2017 yılında CDC tarafından yayınlanan ölü doğum raporunda, Hispanik olmayan beyaz kadınların ölü doğum oranı 1000 toplam doğumda 4,89 ile ölü doğum oranı 4,29 olan Asyalı veya Pasifik Adalı kadınlarla benzer olduğu görülmüştür. Tam tersine, Hispanik olmayan siyahi kadınlar için 10,32 ölü doğum oranının, Hispanik olmayan beyaz kadınlarinkinden iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Amerikan Kızılderili veya Alaska Yerlisi kadınlar için bu oran 7,22 ve Hispanik kadınlar için ise bu oran 5,22 olmuştur (53).

Yeterli prenatal bakım verilse bile, İspanyol olmayan siyahi kadınlarda ölü doğum riski artarak devam etmektedir. Bu durum daha yüksek medikal ve obstetrik komplikasyonlara bağlanmıştır. Aynı zamanda bu farklılıkta, annenin gebelik öncesi sağlık durumu, enfeksiyonlar, sosyoekonomik durumu ve kaliteli sağlık hizmetlerine erişimdeki eşitsizlik gibi diğer faktörler de rol oynamaktadır (54).

Hispanik ve Hispanik olmayan siyahi kadınlar için eğitim düzeyi, beyaz kadınlarla karşılaştırıldığında koruyucu faktör olarak görünmemektedir. Eğitim düzeyine bakılmaksızın beyaz ve İspanyol olmayan siyahi kadınlarda, en fazla eşitsizlik 20-27. gebelik haftasındaki ölü doğum oranlarında gözlemlenmiştir. Bu haftalarda daha fazla ölü doğum oranlarının görülmesi, birçok perinatal morbidite dahil eğitim seviyelerinden bağımsız sağlık hizmetlerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. (55,56). SCRN’de, İspanyol olmayan siyahi kadınlar arasındaki ölü doğum oranının çoğunun obstetrik komplikasyonlardan, enfeksiyondan veya her ikisinden kaynaklandığını, ölü doğumların genellikle 24. haftadan daha kısa bir süre içinde intrapartum olarak meydana geldiğini ve patofizyolojisinin spontan erken doğumdakine benzer olduğu bulunmuştur (20).

2.4.2. Çoğul Gebelikler

Tüm gebelikler arasında çoğul gebelik prevalansı %3,18 ve ikiz gebelik prevalansı %3,1 olarak belirtilmiştir. Çoğul gebelik, ölü doğum için önemli bir risk faktörüdür. Fetal ölümlerin %10’unun çoğul gebelik durumlarında meydana geldiği tahmin edilmektedir. İkiz gebeliklerin ölü doğum oranı 1000 canlı ve ölü doğumda 14,07 oranıyla tekil gebeliklerdeki 5,65 oranından yaklaşık 2,5 kat daha fazla olduğu görülmüştür (24,40). Ölü doğum riski, gebelik haftası ilerledikçe ve dikoryonik ikizlere göre monokoryonik ikizlerde daha fazla artmaktadır. Fetal ölüme neden olan bu yüksek oranlar çoğul gebeliğe özgü komplikasyonların yanı sıra konjenital anomaliler, erken membran rüptürü, preeklampsi, FBK ve erken doğum gibi yaygın risklerin artmasından kaynaklanmaktadır (57).

En sık komplikasyon, monokoryonik diamniyotik gebeliklerin %10’unda görülen ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) olduğu belirtilmiştir. Genellikle 2. trimesterde görülen bu sendrom eğer tedavi edilmezse, ölü doğum oranı %90’a kadar çıkabilmektedir. Monokoryonik ikizlerin diğer yaygın olmayan ancak potansiyel olarak ölümcül komplikasyonlarının; ikiz revers arteriyel perfüzyon sekansı (TRAP), selektif FBK ve ikiz anemi polisitemi sekansı (TAPS) olduğu bilinmektedir. Tedavi edilmeyen vakalarda mortalitenin %55 kadar arttığı bildirilmiştir. Ayrıca tüm monokoryonik ikiz gebeliklerin %5’i monokoryonik monoamniyotik ikiz gebeliklerdir. Hem fetuslar hem de kordonlar aynı amniyotik

kesede olduğunda, kordonların dolanmasına bağlı ölü doğum oranları yüksek görülmektedir (58).

2.4.3. Obstetrik Öykü

Kötü obstetrik öyküsü olan gebelerde, nedeni açıklanamayan ölü doğum riskinin olduğu bulunmuştur. Ölü doğum öyküsü olan kadınların sonraki gebeliklerinde, daha önce ölü doğum yapmayan kadınlara göre tekrarlayan ölü doğum oranlarında artış olduğu görülmüştür (16). Bir çalışmada, daha önce preterm doğum, SGA, FBK veya preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçları olan kadınların sonraki gebeliğinde ölü doğum riski artmaktadır (59). 32. gebelik haftasından önce FBK olan bir bebeğin canlı doğumu, sonraki gebeliklerdeki ölü doğum olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Erken doğum veya SGA'nın ölü doğum riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (60).

ABD'de yapılan bir çalışmada, ölü doğum öyküsünün sonraki gebelikteki ölü doğumun tekrarlama riskinin neredeyse 5 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Farklı ırk grupları arasında yapılan analizlerde, Afrika kökenli Amerikalılarda, beyazlara kıyasla ölü doğumların tekrarlama riski neredeyse üç katına çıkmıştır (61). Birleşik Krallık'ta yapılan bir araştırmada, daha önce ölü doğum yapan kadınlarda preeklampsi, ablasyo plasenta, doğum indüksiyonu, operatif doğum, elektif veya acil sezaryen doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı veya malprezentasyon riskleri, daha önce canlı doğum yapmış kadınlara kıyasla daha fazla oranlarda görülmüştür (62). Ek olarak tekrarlayan fetal ölüm oranları, DM ve HT gibi tıbbi komplikasyonları olan veya dekolman plasenta, preterm doğum ve FBK gibi önemli nüks riskinin olduğu obstetrik sorunları olan kadınlarda daha yüksektir (13).

Sezaryen oranlarının %10'dan fazla olduğu ülkelerde ölü doğum oranlarıyla güçlü bir korelasyon yok gibi görünmektedir (63). Sezaryen ile doğum yapan kadınların sonraki gebeliklerinde ölü doğum ile sonuçlanması arasındaki ilişki tartışmalıdır. Birleşik Krallık'ta yapılan meta-analizlerde, daha önce sezaryen ile doğum yapan hastaların, vajinal doğum yapan hastalara göre, açıklanamayan ölü doğumlar açısından daha yüksek risk taşıdığı bildirilmiştir. Devlet politikaları uygun endikasyonlu sezaryenleri teşvik etmelidir. Ancak endikasyonu

belirtilmeyen sezaryen doğumları desteklemek veya caydırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (64). Birçok yoksul toplulukta, kadınlar gerektiğinde acil sezaryenlere erişememekte ve zamanında doğum yapamamaktadır. Sonuç olarak gözlemsel çalışmalarda sezaryen ile açıklanamayan ölü doğum arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır.

Aynı yaşta olan kadınlar arasında primiparlarda, multiparlara göre, ölü doğum daha sık izlenmektedir. Bu durum, zor gebe kalan veya ÜYTE gereken kadınlarla yakından ilişkilidir. Kadınlardaki aşırı parite de ölü doğum için risk faktörlerindendir. Paritenin 3'ten fazla olduğu grand multipar kadınlarda daha yüksek ölü doğum oranları görülmektedir. Ölü doğum oranları, daha önce bir hamileliği olan ve sağlıklı bebeği olan kadınlar için en düşüktür (66). Gebelikler arası sürenin kısa olması, diğer kötü perinatal sonuçlarla ilişkili aile planlamasıyla değiştirilebilen diğer önemli bir risk faktörüdür. Ancak ölü doğum üzerindeki etkisi henüz ölçülmemiştir (67).

2.4.4. Erkek Cinsiyet

Fetal ölümden erkek fetusların daha çok etkilendiğini öne süren yayınlar bulunmaktadır. Yüksek ve düşük gelirli ülkelerde görülen ölü doğum riskinin erkek fetuslarda yaklaşık %10 daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu meta-analizde erkek fetal cinsiyetinin yüksek risk faktörü olduğu belirtilse de nedeni kesin olarak bilinmemektedir (68).

Hayvan modellerinde yapılan deneysel çalışmalarda, sıçan plasentasındaki gen ekspresyonunun diyetle şekillendiğini, erkeklerde plasental büyümenin dişilere göre beslenmeden daha fazla ödün vermeye yatkın olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde erken doğum risklerinin kız bebeklere göre daha fazla olduğu ve erken doğumla komplike olan gebelikler arasında plasental yapı ve işlevde cinsiyete özgü farklılıkların gösterildiği zaten bilinmektedir (69). Muhtemel mekanizmalar arasında X'e bağlı konjenital durumlar, erken doğum riskinin artması ve erkek bebekler için zayıf fetal büyüme sayılabilmektedir. Preeklampsi dahil plasental vasküler durumlar daha yüksek insidansla ilişkili olabilmektedir (70). Ayrıca yapılan bir çalışmada erkek fetal cinsiyetin, maternal preeklampsi ve eklampsi riskinin artmasıyla da ilişkili olduğu görülmüştür (71).

2.4.5. İleri ve Genç Anne Yaşı

Dünya çapında, ölü doğumların %6,7'si, 35 yaşından büyük anne yaşı varlığında görülmektedir. Anne yaşının 16 yıldan az ve 35 yıldan fazla olması ölü doğum için önemli bir risk faktörü olarak görülmüştür (72). Sistematiik bir derlemede, ileri anne yaşı, ölü doğum için artmış bir risk taşıdığı bildirilmiştir (50). İleri yaş annelerdeki gebelik riskleri özellikle subfertilite, ciddi maternal morbidite veya mortalite, fetal kromozomal anomaliler, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, FBK, GDM ve sezaryen doğum oranının artması olarak bildirilmiştir (73).

Ölü doğum için, hipertansiyon, diyabet, obezite, plasenta previa ve çoğul gebelik gibi risk faktörleri dışlandıktan sonra bile ileri anne yaşı bağımsız bir risk faktörüdür. Nullipar ileri yaştaki kadınlar ise ölü doğum için daha yüksek risk altındadır. Birçok çalışmanın dahil edildiği 2017 yılında yapılan bir meta-analizde, ileri anne yaşı ölü doğum riskini 4,7 oranında artırmıştır. İleri anne yaşının plasental disfonksiyon nedeniyle olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabileceği düşünülmektedir (50). Momo ve ark. (74), 40 yaşından büyük olmanın ölü doğumlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirlemiştir. Ancak, genç yaşın da ölü doğum insidansında önemli bir artışla ilişkili olduğunu bulan Jamal S ve ark. (75) genç yaş gruplarının ve primigravidaların preeklampsi geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Son olarak 2022 yılında yapılan 31.090.631 kadını içeren 27 çalışmanın meta-analizinde, 40 yaş ve üstü kadınlarda ölü doğum, perinatal mortalite, FBK, neonatal ölüm, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, preeklampsi, erken doğum, sezaryen doğum ve anne ölüm oranının, 40 yaşından küçük kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Sonuç olarak ileri anne yaşı ile ölü doğum, sezaryen doğum ve anne ölüm riski artmaktadır (76).

2.4.6. Trombofilik Bozukluklar

Trombofili, kanda pıhtılaşma eğiliminin arttığı, dolayısı ile venöz tromboemboli (VTE) riskinin yüksek olduğu durumları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. (77).

Antifosfolipid sendromu, karakteristik klinik özelliklerinin varlığı ve dolaşımda antifosfolipid antikorlarının belirli düzeylerde mevcudiyeti ile tanımlanan otoimmün bir hastalıktır. Antifosfolipid antikorlarından (AFA) klinikte en yaygın kullanılanı lupus antikoagülan (LA), antikardiyolipin antikorları (ACA) ve anti β 2-glikoprotein-I ($\alpha\beta$ 2-GP-I) antikorlarıdır. Venöz tromboembolik olaylarda yaklaşık %8-14'ünde antifosfolipid antikorları ikincil olarak bulunur. Geçici pozitif test sonuçları ortaya çıkabileceğinden, gebelikte AFS tanısı için 12 hafta arayla en az iki pozitif antifosfolipid antikor testi sonucu olmalıdır. Gebelikte AFS varlığı olumsuz gebelik sonucu için önemli bir risk faktörüdür. Birçok olgu serisinde AFS olan kadınların gebeliklerinin %15-30'unda FBK olduğu gösterilmiştir. Preeklampsi olan kadınların %11-17'sinde antifosfolipid antikor testlerinin pozitif olmasına rağmen, bu birliktelik özellikle 34. gebelik haftasından önce olan şiddetli preeklampsi olgularında daha fazla görülür. Edinilmiş bir trombofili olan AFS için klinik kriterlerden biri ölü doğumdur. Hal böyle olunca ölü doğum yapan kadınlar tipik olarak AFS için test edilmiştir. AFS sınıflandırması için en az bir klinik (vasküler tromboz veya gebelik morbiditesi) ve bir laboratuvar (AFS antikor testleri) kriterinin karşılanması gerekmektedir (78).

SCRN'nin ileriye dönük analizlerinde ölü doğum için AFS dahil olmak üzere annenin tıbbi durumu, ölü doğumların %7,8'inde nedensel bir faktör olduğu görülmüştür. Hastalarda diğer fetal ölüm nedenleri dışlandığında pozitif antikor testleri, kontrollere kıyasla üç ila beş kat artmış ölü doğum riskiyle ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, plasental yetmezlik ile ilişkili olan bazı ölü doğum vakalarında antifosfolipid antikorlarının test edilmesini desteklemektedir (20, 79). Genel olarak, araştırmacılar obstetrik komplikasyonları olmayan ve normal görünen ölü doğumların değerlendirmesinde, yaklaşık %14'ünün nedeninin muhtemelen AFS'ye bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (80).

Antifosfolipid antikorlarıyla ölü doğum arasında bir ilişki olduğuna dair orta derecede güçlü kanıtlar vardır. Uzmanlar AFA testlerinin açıklanamayan ölü doğumun araştırılmasında önemli bir bileşen olduğu konusunda hemfikirdir. Ölü doğumu önlemeye yönelik tedavi ile ilgili olarak, obstetrik sonucu iyileştirmek için belirli bir tedavi rejimini destekleyen sağlam kanıtlar yoktur (81). Antifosfolipid antikorları için testler, daha önce açıklanamayan VTE veya hamilelik sırasında yeni

bir VTE durumlarında yapılmalıdır. AFS olan ve ölü doğum veya tekrarlayan fetal kayıp öyküsü olan ancak daha önce trombotik olay öyküsü olmayan kadınlarda, gebelikte profilaktik dozda heparin ve düşük doz aspirin kullanılması ve doğum sonrası 6 haftaya dek sürdürülmesi düşünülebilmektedir. Trombotik bir olay geçiren AFS'li kadınlar için, çoğu uzman gebelik süresince ve doğumdan sonraki 6 haftaya kadar heparin ile profilaktik antikoagülasyon önerilmektedir. Daha önce bir trombotik olayı olmayan antifosfolipid sendromlu kadınlarda, 6 haftalık postpartum antikoagülasyona ek olarak klinik izlem ya da doğum öncesi profilaktik heparinin kullanımına izin verilebileceği belirtilmektedir (20).

AFS'nin aksine kalıtsal trombofililerin ölü doğumdaki rolü belirsizliğini korumaktadır. En sık olanları faktör V Leiden mutasyonu ve protrombin geninin promoter bölgesindeki G20210A mutasyonudur. Kalıtsal pıhtılaşma bozukluklarının en trombojenik olanı AT III eksikliğinin ise geç ölü doğum riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Fakat kalıtsal trombofililerin normal bireylerde çok sık görüldüğü bilinmekle beraber trombofilisi olan kadınların çoğunun normal gebelikleri de mevcuttur. SCRN'deki vaka kontrol çalışmalarının çoğunda kalıtsal trombofili ile ölü doğum arasında bir ilişki bulunamamıştır (82). ACOG bültenine göre obstetrik komplikasyonları olan ve kişisel veya ailede tromboz öyküsü olmayan hastalarda trombofili testi önerilmemektedir (77). Ayrıca verilen antikoagülan tedavi hamilelik sonuçlarını iyileştirmediği görülmektedir. Ek olarak, profilaksinin etkinliği de kanıtlanmamıştır.

2.4.7. Maternal Komorbid Hastalıklar

Maternal medikal hastalıkların fetal ölümlerin %10'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Birçok maternal tıbbi durum özellikle obezite, hipertansiyon ve diyabet ölü doğum riskinde artışa neden olmakla birlikte bağımsız risk faktörü olarak görülmektedir. Pregestasyonel ve gestasyonel diyabetli kadınlarda ölü doğum riski neredeyse 2 ila 5 kat artış göstermektedir (83). Ölü doğum riskinin artmasında pregestasyonel diyabet ve obezitenin ortak bir etkisi olduğu bilinmektedir (84). Bununla birlikte, hamilelik öncesi sıkı glisemik kontrol ile HgA1c değerinin %7'den az olması ve maternal ögliseminin sürdürülmesi hamilelik sırasında ölü doğum riskini azaltabilmektedir (85).

Kronik hipertansiyonlu annelerde bildirilen perinatal ölüm oranı normal popülasyona göre 2-4 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Ölü doğum riskindeki bu artış, süperempoze preeklampsi veya FBK gibi diğer olası katkıda bulunan durumlardan bağımsız gibi görünmektedir. Bu durumda gebelikte antihipertansif ilaçlarla tedavi gerekmektedir. Kesin kan basıncı seviyesi kronik hipertansiyonlu kadınlarda kesin olmamakla birlikte sıkı kan basıncı kontrolünün ölü doğum riskini azalttığı kanıtlanmamıştır (86).

Ölü doğum için risk faktörleri arasında tiroid disfonksiyonu gibi maternal endokrin hastalıklar da mevcuttur. Prospektif bir kohort çalışmasında maternal endokrin hastalıklara bağlı ölü doğum oranları yaşlı ve obez kadınlarda daha fazla görülmüştür. Bu kadınlarda ise en sık ölü doğum nedeninin ablasyo plasenta olduğu belirtilmiştir (87). Ölü doğum popülasyonunun prospektif bir kohort çalışmasında, 35 yaşından büyük ve fazla kilolu veya obez olan kadınlarda tiroid hastalıkları ve GDM gibi endokrinolojik hastalıklarda önemli bir artış bulunmuştur (88).

Sistemik lupus eritematozus, böbrek hastalıkları, kontrolsüz tiroid hastalıkları ve gebelik kolestazı gibi çok sayıda tıbbi durum ölü doğumla ilişkilendirilmiştir. Böbrek hastalığının ölü doğumla ilişkisi, böbrek yetmezliğinin ciddiyetine ve hipertansiyonun varlığına bağlıdır. Son dönem böbrek hastalığı olan kadınların, hamilelik sırasındaki diyalize girmesi genellikle kötü prognozu göstermektedir. Bununla birlikte, böbrek nakli hamilelikten önce yapılırsa ve böbrek fonksiyonu normale dönerse, sonuçlar önemli ölçüde iyileşmektedir (89).

2.4.7.1. Hipertansif bozukluklar

Düşük gelirli ülkelerde ölü doğum etiyolojisinde intrapartum komplikasyonlar, gebelikte hipertansif bozukluklar ve enfeksiyon daha fazla rol oynamaktadır (90). Dünyada Sahra altı Afrika ve Güney Asya'da daha fazla olmak üzere 200.000'den fazla ölü doğum preeklampsi ve eklampsiye bağlı gelişmektedir. Bu ölümlerin çoğu, doğum öncesi iyileştirilmiş kaliteli bakımla, zamanında tanı ve uygun yönetimle önlenabilmektedir (91). Gebeliğin hipertansif bozuklukları, dünya genelindeki gebeliklerin %8'ini komplike etmektedir. Dolayısıyla maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en büyük sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Ayrıca FBK ve prematürite gibi olumsuz gebelik sonuçlarına da neden olmaktadır

(92). SCRN’de ölü doğumların %9,2’si hipertansif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (20). Hipertansif bozukluğun şiddetinin artması ölü doğum riskini de arttırmaktadır. Kronik hipertansiyon veya superempoze preeklampsiyle komplike olan gebeliklerde ölü doğum riski daha da artmıştır. Gestasyonel hipertansiyonla artan ölü doğum riski, özellikle nullipar kadınlara kıyasla multipar kadınlarda, beyaz ırka kıyasla siyahi kadınlarda ve obez kadınlarda fazla olduğu görülmüştür (93).

Ölü doğum yapan kadınlardaki gestasyonel hipertansiyonla ilişkili faktörleri araştıran bir vaka kontrol çalışmasında GHT’nin en fazla görülen maternal neden olduğu bildirilmiştir. GHT’li vakalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, yetersiz antenatal ziyaretleri, iki veya daha fazla düşük öyküsü, erken başlangıçlı hipertansiyon, FBK ve ablasyo plasenta gibi komplikasyonlar olduğu görülmüştür. Ortalama doğum ağırlığı ve plasenta ağırlığının ölü doğanlarda canlı doğanlara göre daha düşük olması ve doğum ağırlığının plasenta ağırlığına oranının (BW/PW) 8’den fazla olması, ölü doğum riskinin potansiyel bir göstergesi olmuştur (94). Gelişmekte olan ülkelerdeki GHT’li kadınlarda geç ölü doğum ile ilişkili faktörleri araştıran başka bir çalışmada, yetersiz doğum öncesi bakım, 2000 gramın altındaki doğum ağırlığı ve BW/PW oranının 8’den fazla olması, daha yüksek ölü doğum riski ile ilişkilendirilmiştir (95).

2.4.7.2. Diyabetes mellitus

Tüm dünyada obezitenin ve sedanter yaşam biçiminin atması ile birlikte diabetes mellitus sıklığı da artmaktadır. DM, insülin sekresyonundaki eksiklik veya azalmış insülin etkisi nedeniyle hiperglisemi ile karakterize metabolik bir sendromdur. DM dünya çapında ciddi bir halk sağlığı sorunudur (96). DM tüm gebeliklerin %2-5’ini etkilemektedir. Pregestasyonel DM gebeliklerin %4’ünü komplike hale getirirken, GDM gebeliklerin yaklaşık %8’ini komplike hale getirmektedir. Diyabetik gebeliklerde artan ölü doğum riski, onlarca yıldır iyi bilinen ve tanınan bir komplikasyon olmuştur (85). DM, ölü doğumların yaklaşık %4’üyle ilişkili bir risk faktörüdür (20).

Pregestasyonel DM ise hamile kadınlarda beş kat daha yüksek ölü doğum riskine neden olmaktadır (97). Tip 1 ve Tip 2 diyabetik gebelerde ölü doğum oranı

1000 doğumda sırasıyla 16,1 ve 22,9 oranlarında tespit edilmiştir (98). Sistematik bir derlemede ise diyabetik anneler arasında ulusal birleştirilmiş ölü doğum prevalansı %2,39 olarak bulunmuştur (99). GDM'li kadınlarda sezaryen doğum, preeklampsi, erken doğum, düşük APGAR skoru, FBK, makrozomik bebek görülme riski genel olarak artmıştır (100). Glisemik kontrolü zayıf kadınlarda, ölü doğum riski en yaygın olarak konjenital anomaliler, plasental yetmezlik, FBK, makrozomi, polihidramniosis veya ilerlemeyen travay (intrapartum ölü doğum) sonucu meydana gelmektedir (101). Ayrıca, GDM için iyi bilinen bir risk faktörü olan polikistik over sendromu (PKOS) ile ölü doğum arasındaki ilişkiyi araştıran yakın tarihli bir çalışma, PKOS'lu kadınların termde ölü doğum riskinin %50 arttığı sonucuna varılmıştır (102).

Tip 1 diyabeti olan kadınlardaki gebelik sonuçları, glisemik kontrolün sağlanması nedeniyle son yıllarda iyileşmiş de olsa, ölü doğum riski yüksek kalmaya devam etmektedir. Tip 2 DM'lilerde de perinatal mortalite riski genel popülasyona kıyasla yedi kat artmıştır. Bunun sebebinin tip 2 diyabetli kadınların önemli ölçüde daha yaşlı ve obez olduğu, tedavi için de tip 1 diyabetli kadınlara göre daha geç başvurmaları olmuştur. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde ölü doğum için risk biraz daha düşük olmaktadır. Maternal obezitedeki artışla birlikte GDM oranı artmaktadır. Behl ve ark. uygun tedavi gören GDM'li kadınların olumsuz gebelik sonuçlarında bir artış olmadığını göstermiştir (103).

Gebelikteki diyabetin insülinle tedavisi, ölü doğum riskini önemli bir şekilde azaltmaktadır. Tüm gebelerden tıbbi öykü alındıktan sonra klinik risk faktörlerine bakılarak kan şekeri düzeylerini gösteren laboratuvar tarama testleriyle taranmalıdır. Tarama genellikle 24-28. haftalar arasında yapılmalıdır. Risk faktörü taşıyan (GDM öyküsü, VKİ ≥ 30 , glukoz metabolizma bozukluğu olanlar) gebelere tanı konmamış tip 2 DM için erken gebelikte de tarama önerilmektedir. Erken taramada eğer GDM tanısı konmadıysa, testler 24-28. haftada tekrarlanmalıdır (104). Erken GDM taraması için risk faktörleri; etnik köken (Afrikalı, Asyalı, Hispanik, Yerli Amerikalı), anne yaşı (>35 yaş), obezite (VKİ $>25-30$ kg/m²), ailede diyabet öyküsü (birinci derece akraba veya GDM'li kız kardeş) ve önceki GDM veya makrozomik bebek doğurmak olarak belirtilmiştir. Diğer risk faktörleri ise, preeklampsi veya hipertansiyon, kısa boy, yüksek parite, çoğul gebelik, akantozis

nigrikans, fiziksel hareketsizlik, HbA1c'nin %5,7 veya daha fazla olması, HDL'nin 35 mg/dL'den düşük, trigliserit değerinin 250 mg/dL'den yüksek olması ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olarak bildirilmiştir. ACOG ilk trimesterde HbA1c'nin bakılmasının GDM'yi öngördüğünü, 75 gram veya 50 gram OGTT'nin yapılabileceğini, açlık glukoz seviyesinin bakılabileceğini bildirmektedir. (105).

Antenatal dönemki yönetimde kılavuzlar, kan şekeri düzeylerinin kendi kendine takip edilmesini önermektedir; çünkü bunun fetal ve maternal komplikasyon riskini azalttığını bulmuşlardır. GDM teşhisinden sonra hastaların açlık, tokluk 1. saat veya 2. saat kan şekeri düzeylerini günde 3 kez ölçmeleri istenir. Genel olarak açlık 95, tokluk 1. saat 140, 2. saat 120 mg/dl olduğu eşik değerlerinde fikir birliği vardır. Sürekli glikoz monitörizasyonu konusunda kılavuzlar glisemik kontrolün daha sıkı bir şekilde izlenmesinin belirli durumlarda (şiddetli hipoglisemi, unstabil glukoz düzeyleri) gerekli olduğu konusunda hemfikirler.

Fetal takipte kılavuzlar, GDM ile komplike olan gebeliklerin özellikle tanı anından (genellikle 28. haftada) terme kadar en az ayda bir AFI'nin ve fetal büyümenin ultrasonla değerlendirilmesi şiddetle tavsiye etmektedir. Ayrıca, klinisyenler fetal iyilik halini (fetal tekme sayısı, nonstres testi veya biyofizik profil) 36. haftadan itibaren haftalık olarak değerlendirmelidir. Yaşam tarzı değişikliğinde tüm kılavuzlar, ilk basamak olarak diyet ve fiziksel aktivitenin önemine vurgu yapmaktadır. Yaşam tarzı müdahaleleriyle 1 ila 2 hafta sonra glukoz hedeflerine ulaşılamazsa, insülinle tıbbi tedavi önerilmektedir. Fiziksel aktivite ile ilgili olarak haftada 5 kez 30 dakika veya haftada 150 dakika düzenli egzersiz önerilmelidir. Gebelere glisemik indeksi düşük ve lif içeriği yüksek gıdaları tüketmeleri tavsiye edilmelidir. FIGO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ortak yayınladıkları bildiride anne sağlığı ve bulaşıcı olmayan hastalıklar arasındaki bağlantıya ve özellikle gestasyonel hiperglisemiye ve bunun küresel diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalık pandemisini arttırdığına daha fazla dikkat edilmesini önermektedirler (106).

2.4.7.3. Tiroid hastalıkları

Tiroid kaynaklı hastalıklar, gebelikte diyabetten sonra görülen en sık ikinci endokrinolojik bozukluktur (107). Tiroid hormonlarının gebelik sürecinde

embriyonal, fetal gelişim sürecinde ve anne sağlığında derin etkileri mevcuttur (108). Bu nedenle annedeki tiroid fonksiyon bozuklukları abortus, FBK, preeklampsi, anemi, erken doğum ve ölü doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilmektedir (109).

Gebelikte maternal hipertiroidizm prevalansı %0,05-0,2 olmakla birlikte şiddetli maternal hipertiroidizm, nadir görülen bir ölü doğum risk faktörüdür. Hipertiroidizmin en yaygın nedeni olan Graves hastalığında, tiroid uyarıcı hormonların transplasental geçişi nedeniyle vakaların yaklaşık %1'inde fetal tirotoksikoz görülmektedir. Fetal tirotoksikozla birlikte FBK, nonimmün hidrops ve fetal taşikardi sonucunda ölü doğum görülebilmektedir Preeklampsi, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, maternal kalp yetmezliği, düşük doğum ağırlığı gibi maternal ve fetal risklerinden korunmak için orta-ağır hipertiroidizm tedavi edilmelidir (110). Gebeliğe özgü referans aralıkları için 0,1 mIU/L'lik bir TSH alt sınırın ve 4 mIU/L'lik bir TSH üst sınırının kullanılması tavsiye edilmektedir (111).

Maternal hipotiroidizm, ölü doğumun önemli bir risk faktörünü oluşturmaktadır. İyot takviyesi yapılan bölgelerde gebelik sırasında hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (112). Hashimoto tiroiditinde görüldüğü gibi yüksek serum antitiroid peroksidaz (TPO) antikör konsantrasyonları olan ötiroid kadınlarda artmış ölü doğum oranları kaydedilmiştir. Gebelik sırasında, spontan hipotiroidizmin prevalansı yaklaşık %2-3, aşikâr hipotiroidizm %0,3-0,5 ve subklinik hipotiroidizm ise %1-4 oranlarında görülmektedir. Gebelikte aşikâr maternal hipotiroidizm düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, preeklampsi ve plasenta dekolmanı gibi birçok olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilidir (113). Yapılan bir çalışmada, fetal veya neonatal ölüm riski, tiroid uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonunun her iki katına çıkmasıyla 1,6 kat artmaktadır (114). Lancet Endocrinology'de yayınlanan yakın tarihli bir revizyonda, gebelikte maternal subklinik hipotiroidizmin daha yüksek SGA riski ve daha düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu belirtirken ölü doğum riski dikkate alınmamıştır (115).

Tiroid fonksiyon bozukluğu klinik belirtileri olan ya da tanı konmuş tiroid hastalığı öyküsü olan ölü doğum yapmış kadınlar dikkatli değerlendirilmelidir. Hipotiroidiyi klinik olarak tanımak güç olabileceğinden; testlerin ucuz ve

tedavisinin oldukça etkin olmasından dolayı ölü doğumda TSH taraması yapılmalıdır. Subklinik tiroid disfonksiyonu için asemptomatik kadınların taranması konusu tartışmalıdır. Sonuç olarak aşikâr hipotiroidizmi olan gebe kadınlarda, obstetrik komplikasyonları ve olumsuz çocuk nörogelişimsel sonuçlarını önlemek için levotiroksin (LT4) ile tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroidisi olan gebe kadınlar için LT4 tedavisi tartışmalıdır. Kılavuzlar TSH >2,5 mIU/L olan gebe kadınların TPO antikor varlığı açısından değerlendirilmesini önermektedir. TPO antikoru pozitifse TSH değerleri >4 mIU/L olması ve TPO antikoru negatifse TSH >10 mIU/L olması maternal subklinik hipotiroidizmin tedavisini desteklerken, ACOG kılavuzu yalnızca serbest T4 düzeyi düşük olduğunda tedaviyi önermektedir. İlerleyen gestasyonel yaşla birlikte replasman gereksinimi artma eğiliminde olduğundan, her trimesterde ve dozajdaki herhangi bir değişiklikten sonra hormon durumunun tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir (111,116).

2.4.7.4. Sistemik lupus eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), relapslar ve remisyonlarla karakterize kronik, inflamatuvar bir otoimmün hastalıktır. Birçok organ tutulabilir ve antinükleer antikorların (ANA) üretimi de dahil olmak üzere immünolojik anormallikler de hastalığın karakteristiğidir (117). SLE genel prevalansı 1000 doğumda 40 ila 150 ölü doğum oranıyla %1'den daha az görülen ölü doğum risk faktörlerindendir. Fetal prognoz aktif hastalık durumuna bağlıdır ve annede böbrek tutulumu ve AFS görüldüğünde ölü doğum riski artmaktadır. Genel popülasyondaki kadınlarla karşılaştırıldığında SLE'li kadınların ölü doğum riski daha yüksektir ve daha sık plasenta aracılı gebelik komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır (118). Ölü doğum bazen de konjenital atriyoventriküler bloklu neonatal SLE'ye bağlı gelişmektedir. Neonatal SLE, transplasental geçen SSA/Ro ve SSB/La'ya karşı oluşan otoantikörlere sahip kadınlardan doğan bebeklerin %1 ila %5'inde meydana gelmektedir. AV iletim sisteminin kalıcı olarak tahrip olmasına ve endokardiyumda skar oluşmasına neden olabilir. İntrauterin dönemde konjenital AV blok tespit edilen vakaların %40'ında hidrops izlenmiştir ve bu vakaların üçte biri ölü doğumla sonuçlanmıştır. Antifosfolipid antikorlarının varlığı ve önceki gebeliğindeki fetal

ölüm öyküsü, aktif SLE’li kadınların sonraki gebeliklerindeki ölü doğumun başlıca prediktif faktörleri olmaktadır (119).

SLE yönetimindeki ve gebelik sonuçlarındaki gelişmelere rağmen çok sayıda çalışma, genel popülasyona kıyasla SLE’li kadınlarda SGA, FBK, gebelik kaybı, ölü doğum, preeklampsi/eklampsi, erken doğum, sezaryen ve GDM, anne ölümü oranlarında artış olduğunu göstermiştir (120). Mehta ve ark, SLE’li annelerden doğan bebeklerde toplam 2,3 kat artan fetal ölüm oranı gözlemlemiştir (121). Olumsuz gebelik sonuçları için risk faktörleri; aktif SLE görülmesi, kontrolsüz hipertansiyon/ preeklampsi, AFS, lupus nefriti, ileri anne yaşı, annede anti-Ro/anti-La pozitifliği sayılmaktadır (121). Asyalı gebelerde yapılan bir çalışmada, preeklampsi/eklampsi veya FBK olan SLE hastalarında erken doğum ve ölü doğum riskleri belirgin şekilde artmıştır. SLE popülasyonunda en yüksek ölü doğum oluşumu 20-30. gebelik haftasında görülmektedir (123). Annenin HCQ (hidroksiklorokin sülfat) kullanımı, hastalığın yakın takibi ve Doppler ultrasonografi ve fetal biyometri dahil yakın fetal izlem, SLE’li annelerden doğan bebeklerde fetal riski en aza indirmek için önemlidir (124).

SLE gebelikleri ile ilgili son gelişmelerde, SSA/Ro-pozitif annelerde neonatal lupus riskini önemli ölçüde azaltmak ve preeklampsiyi önlemek için HCQ kullanımını önerilmektedir. Ayrıca trombotik antifosfolipid antikor sendromu görülen vakalarda düşük doz aspirin ile düşük moleküler ağırlıklı heparin kombinasyonunun kullanımını içermektedir. SMFM şiddetli pulmoner, kardiyak, renal veya nörolojik hastalık, pulmoner hipertansiyon veya aktif nefriti olan hastalar da dahil olmak üzere ciddi maternal riski olan hastalarda gebelik genellikle önermemektedir. FBK ve ölü doğum riskinin artması nedeniyle SLE’li gebe hastalarda antenatal testler ve seri büyüme taramaları önerilmektedir (117).

2.4.7.5. Gebelikte intrahepatik kolestaz

Gebeliğin intrahepatik kolestazı (ICP) gebeliğe bağlı en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Kliniğinde tüm vücutta kaşıntı, artmış maternal safra asitleri ve transaminaz düzeyleri ile karakterizedir (125). ICP en sık Güney Amerika ve Kuzey Avrupa etnik gruplarında, çoğul gebelik, ileri anne yaşı, tüp bebek sonrası gebe kalma, hepatit C enfeksiyonu ve ailede gebelikte kolestaz öyküsü olan kadınlarda

görülmektedir. ICP'nin ayrıca kış aylarında artan insidansı ile mevsimsel kalıplara sahip olduğu da bilinmektedir (126). ICP için safra asidi konsantrasyonunun üst sınırı olarak 10 $\mu\text{mol/L}$ değeri kullanılmaktadır. Bu değer, 10 ila 40 $\mu\text{mol/L}$ arasında değiştiğinde genellikle "hafif" ve 40 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olduğunda "şiddetli" ICP olarak kabul edilmektedir. Ciddi kolestaz ise safra asitleri düzeyinin 100 $\mu\text{mol/L}$ üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (127).

Gebelikte ICP şiddetinin artması perinatal sonuçları etkileyebilir; iyatrojenik erken doğum, spontan erken doğum, mekonyum boyalı amniyotik sıvı (MSAF), fetal asfiksi ve ani fetal ölüm riskinin artmasıyla ilişkilidir. (128). Gebeliğin intrahepatik kolestazına en çok eşlik eden gebelik komplikasyonları GDM ve preeklampsi olmaktadır. Bununla birlikte ICP ile ilgili en çok görülen fetal komplikasyon fetal ölümdür (129). Ölü doğumla olan ilişkisinin kesin mekanizması henüz bilinmemektedir, ancak anormal kalp fonksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Fetal ölümün, kronik plasental yetmezlikle değil, fetal kalp üzerindeki safra asidi etkileriyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ciddi ICP görülen gebelerde fetal ölüm riski hafif gruba göre çok daha yüksektir (130). Fakat ICP'li gebelerde görülen düşük ölü doğum insidansının, erken müdahale ile yüksek doğum indüksiyonu ve planlı sezaryen doğum oranlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür. SCRN çalışmasında safra asidi düzeylerinin ölçümleri ölü doğum yapan kadınlarda canlı doğum yapan kadınlara kıyasla biraz daha fazla izlenmiş, ancak diğer ölü doğum risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durum klinik ICP kanıtı olmadan ölü doğumlarda safra asitleri için test yapılmasının faydalı olmadığını göstermektedir (131).

2014 yılında Geenes ve ark. yayınladıkları kohort çalışmasında, şiddetli kolestazı olan kadınlarda ölü doğum için 2,6 kat risk artışı olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, safra asitlerinin plasenta üzerinde koryonik damarlarda belirgin vazokonstriksiyona neden olduğu ve ani fetal ölüm riskine katkıda bulunduğu varsayılmıştır (126). 2017 yılında Cui ve ark. safra asit düzeyleri 40 $\mu\text{mol/L}$ ve üzerinde olan gebelerde, 40 $\mu\text{mol/L}$ altında olan gebe grubuna göre preterm doğum, asfiksi ve mekonyum boyalı amniyon sıvısı daha yüksek oranlarda görülmüştür (132). Ovadia ve ark. meta-analizlerinde intrahepatik kolestazlı kadınlar için 100 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindeki safra asidi seviyelerinin ölü doğum riskini 12 kat arttırdığını

göstermişlerdir (133). Ayrıca çalışmalarda, safra asitinin kalbin kasılma fonksiyonunu azalttığını ve aritmiyi indüklediğini gösterilmiştir. Aynı çalışmalarda UDCA (ursodeoksikolik asid) verilmesi bu etkiyi engellemiştir. UDCA'nın ayrıca, amniyotik sıvı ve kordon kanı gibi diğer dokulardaki safra asidi düzeylerini azalttığı da gösterilmiştir (127). 2019'da Chappell ve ark, ICP'li 605 kadında PITCHES çalışmasının sonuçlarını yayınlamışlardır. UDCA ile tedavinin, perinatal ölüm, erken doğum veya yenidoğan ünitesine kabulü olan birincil sonuç riskini önemli ölçüde azaltmadığını bulmuşlardır (134).

Kronik uteroplasental disfonksiyondan ziyade akut fetal asfiksi ölü doğuma yol açtığı için prediktif fetal monitörizasyon mümkün değildir. Gebelik kolestazi olan kadınlardaki ölü doğumlar, normal antenatal testlere rağmen bildirilmektedir. Dolayısıyla ölü doğumu öngörebilen spesifik antenatal fetal monitörizasyon yöntemi olmadığı belirtilmiştir. Kardiyotokografi, fetal hareketler ve Doppler ultrasonografi fetal ölümü öngörmede güvenilir değildir. Fetal sonucu öngörmek için mükemmel bir test veya prognostik belirteç yoktur.

Ursodeoksikolik asit (UDCA) içeren ilaçlar kaşıntıyı iyileştirirken, fetal sonucu değiştirdiği gösterilememiştir. Doğum eylemi indüksiyonu endikasyonu safra asidi seviyelerine ve gebelik yaşına bağlıdır. Sonraki gebeliklerde ICP'nin tekrarlama riski yüksektir (135). Di Mascio ve arkadaşlarının 1.280 gebeyi inceledikleri sistematik bir derlemede, maternal total safra asitleri $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ olduğunda, çoğu (%5,9) ölü doğum olmak üzere %6,8'lik bir perinatal ölüm insidansı, TSA $< 100 \mu\text{mol/L}$ olduğunda ise %0,3'lük bir perinatal ölüm insidansı görülmüştür (136).

Doğumun zamanlaması için kanıta dayalı bir öneri bulunmamakla birlikte, çoğu yönetim stratejisinin 37 ila 38. gebelik haftaları arasında doğumun yaptırılmasını ve önceki obstetrik öykü, antenatal test ve gebelik yaşı dikkate alınarak planlanmasını önermektedir. Toplam safra asidi düzeyleri $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ olan hastalara, bu gebelik yaşı civarında ölü doğum riskinin önemli ölçüde arttığı göz önüne alındığında, 36. gebelik haftasında doğum önerilmektedir. Bununla birlikte, elektif erken doğumu değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma yoktur ve bu nedenle ICP ile komplike gebelikler için optimal doğum zamanlaması bilinmemektedir (137).

2.4.8. Obezite ve Gebelikte Kilo Alımı

Obezite günümüzde hızla artan en önemli sağlık sorunlarından biridir. VKİ (vücut kitle indeksi, kg/m^2) kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilmektedir. VKİ, zayıf ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), normal ağırlık ($18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$), fazla kilolu ($25-29,9 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olarak kategorize edilmektedir. Gebelikte kilo alımına ilişkin 2009 yılındaki IOM (Institute of Medicine) kılavuzları, ölü doğum ve gebelikte kilo alımına ilişkin verilerin sınırlı olduğu sonucuna varmıştır. İlk prenatal muayenede her kadının gebelikten önceki kilosu ve boyu kaydedilmelidir. Hasta gebelik önceki kilosunu bilmiyorsa, ilk muayenedeki kilosu kaydedilir. IOM kılavuzlarına göre, gebelik süresince düşük kilolu olanlar 12,7-18,1 kg, normal kiloda olanlar 11,3-15,9 kg, fazla kilolu olan gebelerin 6,8-11,3 kg, obez olan gebelerin ise 5,0- 9,1 kg alması gerekmektedir. Bu önerilerin altında kilo alınmasının fetal büyüme ve neonatal sonuçlar üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Sezaryen, makrozomi ve postpartum kilo retansiyonu risklerinde azalma gibi faydalarına karşın, düşük doğum ağırlığı riski nedeniyle gebelikte kilo kaybı veya az kilo alınması obez gebelere önerilmemektedir (138).

Gebelikte aşırı kilo ve obezite prevalansını saptamak zor olmakla birlikte, genel popülasyondakine benzer bir artış gözlenmektedir. 16.274 ölü doğumun dahil edildiği 38 çalışmanın bir meta-analizinde, VKİ'nin artması ölü doğum riskini progresif olarak arttırmıştır. Bununla birlikte, ölü doğum riskini en aza indirmek için optimal VKİ belirtilmemiştir (139). Kilo alımının koruyucu bir etki gösterdiği morbid obez grubu dışında tüm VKİ sınıflarında yetersiz kilo alımı ve kilo kaybı ile ölü doğum riski artmıştır. Tersine, aşırı kilo alımı, obez ve morbid obez kadınlarda daha yüksek ölü doğum riski ile ilişkilendirilirken, düşük kilolu kadınlarda ölü doğuma karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (140). Birçok çalışmada obez kadınlarda gebelikte fetal ölüm riskinin en az iki kat arttığı gösterilmektedir (141). Hamilelik sırasında obezite, ölü doğumla ilişkilendirilen iki durum olan GDM ve GHT'ye neden olabilmektedir. Ayrıca obezite GDM, preeklampsi ve sigara gibi durumlar kontrol altına alındıktan sonra bile ölü doğum için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obez kadınların fetuslarında konjenital

anomaliler, FBK, makrozomi görölme riski daha fazladır. Bodnar ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada gebelik öncesi obezitenin plasental hastalıklar, hipertansiyon, fetal anomaliler ve ablasyo placentae nedeniyle ölü doğum riskini artırdığını bulmuşlardır (142). 2022’de yapılan obez gebelerin incelendiği sistematik bir derlemede, GDM en çok olmak üzere, erken doğum, preeklampsi, düşük doğum ağırlıklı bebekler, SGA’lı bebekler ve ölü doğum gibi olumsuz gebelik sonuçları görülmüştür (143). Yapılan bir çalışmada term gebeliklerde obezitenin ölü doğum riski üzerindeki etkisinin yaklaşık dörtte biri umbilikal kord ve placentae ile ilişkili patolojilerle açıklanmıştır (144).

Yapılan çalışmalarda kadınlardaki VKİ’deki her artışında, 41. haftada normal VKİ’si olan kadınlarla karşılaştırıldığında, termde ölü doğum riski daha fazla artmıştır (145). Yakın tarihli bir çalışmada da maternal morbid obezite ile komplike olan gebeliklerde 38. haftaya kadar olan doğumların perinatal mortaliteyi en aza indirdiği gösterilmektedir (146). Retrospektif bir kohort analizinde pregestasyonel DM ve obezite bağımsız olarak ölü doğum riskini artırdığı görülmüştür. Obez gebelerde ölü doğum oranları yüksek olsa da antepartum iyilik hali testleriyle gebelik sonuçlarının iyileştiğini gösteren kanıtlar sınırlı olduğu için, bu testlerin yapılması veya yapılmaması şeklinde bir öneri getirmek mümkün değildir (147).

2.4.9. Yabancı Madde Kullanımı

Çeşitli maternal dış etkenler, fetal ölüm için artmış risk ile birliktelik göstermektedir. En sık kullanılan madde olan tütün, düşük fetal ağırlık, büyüme geriliği ve prematüriteye neden olabilmektedir. Annenin kokain, metamfetamin gibi yasadışı uyuşturucu kullanımı, sigara ve tütün ürünlerinin tümü ölü doğum görölme olasılığını arttırmaktadır (148). SCRN, göbek kordonundan elde edilen biyolojik örneklerle tespit edilen herhangi bir yasadışı uyuşturucu kullanımını, ölü doğum riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir (149). Kokain kullanımı gebelerde erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve SGA fetusla ilişkili olabilmektedir. Ölü doğuma sebep olan ablasyo placentae vakalarında kokain ve metamfetamin kullanımının önemli bir etken olduğu görülmüştür (150). Alkol ve yasa dışı uyuşturucu kullanımı, annenin düşük eğitim düzeyi ve yetersiz doğum öncesi bakımın birlikte olması ölü doğum oranlarındaki artışla ilişkilendirilmiştir (3).

Varner ve ark. yaptıkları çalışmada, herhangi bir ilaç için pozitif toksikoloji testinin ölü doğum riskini neredeyse %94 oranında artırdığı ve bu riskin aynı zamanda madde kullandığını bildiren kadınlarda 3 kat fazla olduğu sonucuna varmıştır (151). Yazarların bulduğu en yaygın ilaç ise esrarın aktif bileşeni olan tetrahidrokanabinolik asittir (THCA) ve 2,34 kat daha yüksek ölü doğum riskiyle ilişkilendirilmiştir (149). Toplum temelli bir çalışmada hamile bireyler arasında opioid kullanımının arttığı bulunmuştur. Sosyodemografik, davranışsal ve kronik gebelik öncesi koşullar düzeltildikten sonra bile, opioid kullanımı artmış ölü doğum olasılığıyla ilişkilendirilmiştir (152). Benzodiazepin kullanımıyla erken doğum ve düşük doğum ağırlığı arasında bir ilişki tespit edilmiştir, ancak ölü doğum riskinin arttığını gösteren hiçbir veri mevcut değildir (153). Esrar ve sigaranın birlikte kullanımıyla küçük fetal baş çevresi ve olumsuz gebelik sonuçları görülmüştür. Sadece esrar kullananlarda ise 12 kat daha yüksek ölü doğum olasılığı izlenmiştir (154).

Etanol, hamilelik sırasında en sık suistimal edilen maddedir ve bilinen yaygın bir halk sağlığı sorunudur (155). Küresel olarak, kadınların yaklaşık %10'u hamilelikleri sırasında alkol tüketmektedir. Tütün ve etanol dışında gebelikte daha yaygın olarak kullanıldığı tespit edilen ilaçlar kokain, amfetaminler, opioidler, esrar, halüsinojenler ve toluen bazlı çözücülerdir (156). Haftada beş veya daha fazla alkollü içecek tüketen hamile bireyler için, 36. gebelik haftasından başlayarak haftalık antenatal fetal izlem önerilmektedir.

Sigara içmek özellikle yüksek gelirli ülkelerde giderek artan bir risk faktörüdür. Marufu ve ark. tarafından yürütülen bir meta-analizde, hamilelik sırasında sigara içmenin ölü doğum riskinde %47'lik bir artışa neden olduğu görülmüştür (51). Sigaranın ölü doğum mekanizması net olmamakla birlikte vasküler direnç artışı, hipoksi ve ablasyo plasentaya neden olan fetal karboksihemoglobindeki artışa neden olabilmektedir. Bu olasılık önemli olmakla birlikte maruziyetin miktarı belirlenemediği için kesin neden atamak zor olmaktadır. Fakat annede sigara içiciliği ve ölü doğum riskinin araştırıldığı bir meta-analizde, günde 1-9 sigara içmenin, gebelikte sigara içmeyen bireylere kıyasla ölü doğum olasılığının %9 arttığı bulunmuştur ve günde 10 veya daha fazla sigara içilmesi de ölü doğum ihtimalinin %52 artışa neden olduğu belirtilmiştir.

Hamileliğin özellikle ilk üç ayında daha riskli olmak üzere, gebelikte annenin sigara içmesinin ölü doğum riski üzerinde açık bir doz-yanıt etkisi olmaktadır (149). Gebeliğin ilk üç aylık döneminin ölü doğum açısından sigaranın etkisine daha duyarlı olabileceği ve gebelik öncesinde bırakmanın ideal olduğu desteklenmiştir.

Pasif içiciliğe maruz kalmak da riski artırmaktadır (157). Özellikle hamilelikte elektronik sigara kullanımına atfedilebilen hamilelik riskleri mevcut değildir, ancak tüketilen nikotin miktarı en azından karşılaştırılabilir görünmektedir (158). Sigara, alkol ve madde kullanan hamile hastalar için rutin antenatal fetal izlemi önermek için yeterli kanıt yoktur. Bu durumlarda, antenatal fetal surveyansı bireysel olarak veya madde kullanımı ile birlikte bulunabilecek perinatal morbiditelere (fetal büyüme kısıtlılığı gibi) göre düşünmek uygun olabilmektedir (159).

2.4.10. Üremeye Yardımcı Tedaviler

Üremeye yardımcı tedaviler (ÜYTE), İn vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunu (ICSI) ölü doğum için risk faktörü olarak görülmektedir. Çalışmalarda IVF ile elde edilen gebeliklerde, yaş, parite ve multifetal gebelikler kontrol edildikten sonra bile ölü doğum riski 2 ila 3 kat daha fazla görülmektedir (160). Tüm ÜYTE'lerden IVF ve IVF-ICSI'ye göre, ovülasyon indüksiyonu (OI) ve intrauterin inseminasyon (IUI), daha az invaziv tedaviler olduğundan risk tahminini değiştirebilmektedir (161).

Qin ve ark. tarafından 2017'de yayınlanan meta-analizde ÜYTE ile gebe kalan kadınlarda, preterm doğum için %10,9, erken preterm doğum için %2,4, düşük doğum ağırlığı için %8,7, çok düşük doğum ağırlığı için %2,0, SGA için %7,1, perinatal mortalite için %1,1 ve konjenital malformasyonlar için de %5,7 oranlarda risk artışı görülmüştür. IVF veya ICSI ile tekil gebelikleri olan hastaların, doğal olarak gebe kalanlara göre daha yüksek olumsuz perinatal sonuç riskine sahip olduğu gösterilmiştir (162). Sarmon'un meta-analizindeki güçlü noktası, tekil gebeliklerde ÜYTE'yi takiben ölü doğum oranları yalnızca IVF veya ICSI döngülerini içermektedir. Makalede önerildiği gibi, daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (163). Artmış perinatal komplikasyon riski aynı zamanda subfertil kadınlarda da görülür. IUI gibi daha

basit doğurganlık tedavileri ile tedavi edilen subfertil çiftleri içeren çalışmalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında, bu kadınlarda perinatal risklerin ÜYTE çocuklarına göre daha düşük, ancak spontan gebeliği olan kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (164). IVF gebeliklerin ölü doğum riskinin IVF tekniklerle mi yoksa altta yatan subfertiliteyle mi ilişkili olduğunu göstermek için yeterli kanıt yoktur (165). ÜYTE gebeliklerinin daha iyi yönetimi ve çiftlere uygun danışmanlık vermek için yeterli veriye sahip olmak önemlidir (166).

SMFM, ÜYTE uygulanan tüm hastalara; preimplantasyon genetik testi yapılıp yapılmadığına bakılmaksızın, prenatal genetik tarama, koryon villus örnekleme veya amniyosentez yoluyla tanı testi seçeneklerinin sunulmasını önermektedir. Anöploidi için cell-free DNA da dahil olmak üzere ilk trimester tarama testlerinin hastalarla tartışılmasını önermektedir. Çoğul gebelikler meydana geldiğinde, çoğul gebelik azaltma seçeneği ile ilgili danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Bu gebeliklerde detaylı obstetrik ultrason, vasa previa için değerlendirme de dahil olmak üzere ayrıntılı fetal anatomik ultrason sırasında plasenta konumu, plasenta şekli ve kordon yerleştirme bölgesinin dikkatli bir incelemesinin yapılması önerilmektedir. Preeklampsisi profilaksisi için tek endikasyon olarak IVF ile elde edilen gebeliklerde düşük doz aspirin önerilmez ancak 1 veya daha fazla ek risk faktörü varsa düşük doz aspirin önerilmektedir. Artan ölü doğum riski göz önüne alındığında, in vitro fertilizasyon ile elde edilen gebelikler için 36. gebelik haftasından başlayarak haftalık antenatal fetal izlem önerilmektedir (167).

2.4.11. Geç-Term ve Post-Term Gebelikler

Son adet tarihinden itibaren 42. gebelik haftasına ulaşan veya bu haftayı geçen gebelikler post-term gebelik olarak isimlendirilirken, 41-42. gebelik haftası arasındaki gebelikler geç-term gebelik olarak tanımlanmaktadır. Gözlemsel verilere dayanarak, 41. gebelik haftasından sonra doğum eyleminin başlatılması önerilmektedir (168). Kaliforniya nüfusu için yapılan bir çalışmada, ölü doğum riski 38. gebelik haftasındaki 10,8'e kıyasla 42. gebelik haftasında devam eden her 10.000 gebelikte 17,6 oranında bir ölüm riski nedeniyle, bekleme yönetiminin doğum eyleminin başlatılmasına göre riskli olduğu görülmüştür (169). 41. haftadan

sonra ölü doğum riski ırk/etnik kökene göre farklılık gösterir ve bu oran 1000 canlı doğumda 14 ila 40 oranları arasında değişmektedir (170).

Cochrane veri tabanındaki 12.479 kadından oluşan 30 randomize kontrollü çalışmanın incelemesinde, geç-term ve post-term gebeliklerdeki doğum eylemi indüksiyonu ile bekleme yönetimi karşılaştırılmıştır (171). Elde edilen sonuçlarda doğum indüksiyonu uygulanan gebelerde, perinatal ölüm ve sezaryen doğum riskinde azalma izlenmiştir (172). Yüksek gelirli ülkelerdeki 15 milyon gebeliğin sistematik bir incelemesinde de term gebeliklerin, 40. haftadaki doğuma kıyasla 41. haftaya kadar devam etmesi durumunda neonatal mortalitede bir azalma olmaksızın, ölü doğum için önemli bir risk artışı olduğu gösterilmiştir (173).

2020’de yapılan bir kohort çalışmasında, 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda hamilelik 41. haftayı geçtiğinde olumsuz perinatal ve maternal sonuç riski daha yüksek görülmüştür (174). 41. haftada doğum indüksiyonu ile bekleme yönetimini ve 42. haftada doğum indüksiyonuyla karşılaştıran bu çalışmada, olumsuz maternal sonuçları artırmadan perinatal mortalitede bir azalma gözlemlenmiştir. Dolayısıyla kadınlara en geç 41. haftadan sonra doğum indüksiyonu önerilmelidir ve ölü doğum oranını azaltan birkaç müdahaleden biri olabilmektedir (175).

2.4.12. Diğer Risk Faktörleri

Annenin ölü doğum riskine etkisi araştırılan günlük alışkanlıklarından biri gebelerin uyku alışkanlıklarıdır. Annenin sırtüstü uyku pozisyonu, FBK ile ilişkilidir ve geç gebelikte ölü doğum için bağımsız bir risk faktörüdür (176). Özellikle, maternal obstrüktif uyku apnesi, düşük fetal büyüme hızı ile ilişkilendirilmiştir (177). Uyku pozisyonu annenin hemodinamiklerini de değiştirebilir. Araştırmacılar, özellikle hamileliğin son gecesi ve önceki ay boyunca sırt üstü veya sağ tarafında uyuyan kadınların, sol tarafında uyuyan kadınlara kıyasla geç ölü doğum yaşama olasılıklarını yüksek bulmuştur ve sırt üstü uyumayı en riskli pozisyon olarak belirlemişlerdir. Yazarların erken ölü doğumlara kıyasla term için riskin daha yüksek olduğu sonucuna vardıkları farklı bir çalışmada da benzer sonuçlar bulmuşlardır. Bu durumun geç ölü doğum yapan kadınların ölü doğumlarından önceki gece sırtüstü uyku pozisyonu bildirme olasılığının 2,3 kat

daha fazla olduğu sonucuna varan diğerk çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu olduğu görülmüştür (178).

Gebelerde, sırtşt veya sağ lateral pozisyonda yatarken genişlemiş uterusun vena kava ve aort üzerine uyguladığı basıncı, uterus kan akışında bir azalma sonucu fetal hipoksiye yol açabilmektedir. Bununla birlikte, l doğumla ilgili olarak, çalışmalar, geç gebelikte gece başına 6 saatten az veya 8 saatten fazla uyuyan kadınların ölü doğum yaşama olasılığının %80’den fazla arttığını göstermiştir (179). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda COVID-19 pandemisinin, hastaneye ulaşmada gecikmeler ve önlenebilir l doğumlara yol açan yetersiz bakım gibi nedenlerden dolayı l doğumlar üzerindeki etkisi de incelenmiştir (180).



2.5. Ölü Doğum Nedenleri

Tablo 2.2. Ölü doğum nedenleri (181)

<u>Obstetrik Komplikasyonlar</u>	<u>Plasental Nedenler ve Umbilikal Kord Komplikasyonları</u>
Pprom Servikal yetmezlik Preterm doğum Çoğul gebelik Dış gebelik Oligohidramniozis-polihidramniozis Travma Uterin rüptür	Plasenta dekolmanı (Ablasyo plasenta) Plasenta previa Plasental enfarktüs, Plasental yetmezlik Kord prolapsusu, kord kompresyonu Kord torsiyonu, tromboz, strüktür
<u>Fetal Nedenler</u>	<u>Enfeksiyon</u>
Fetal konjenital anomaliler ve yapısal malformasyonlar Fetal gelişim kısıtlılığı İzoimmunizasyon Nonimmün fetal hidrops Fetomaternal kanama İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS)	Fetus, plasenta, kord veya maternal sistemik enfeksiyonlar Koryoamniyonit
<u>Maternal Medikal Nedenler</u>	<u>İntrapartum Komplikasyonlar</u>
Hipertansif hastalıklar Gestasyonel diabetes mellitus Gebeliğin intrahepatik kolestazı SLE Renal hastalıklar Gebelikteki tiroid hastalığı Yabancı madde kullanımı Trombofili	Fetal distress İlerlemeyen travay Malprezentasyon Doğum asfiksisi Hemoraji
Açıklanamayan Nedenler	

2018’de ölü doğum nedenlerini ve risk faktörlerini konu alan, 50 ülkeden 85 raporun (489.089 ölü doğum) dahil edildiği sistematik bir incelemede, en sık ölü doğum nedeni açıklanamayan ölü doğum, antepartum kanama ve diğer nedenler olarak belirlenmiştir. Diğer nedenlerden enfeksiyon ve hipoksik peripartum nedenler düşük gelirli ülkelerde, plasental nedenler ise orta ve yüksek gelirli ülkelerde daha çok görülmektedir. Bu çalışmada ayrıca anne koşullarının küresel

ölü doğumların yalnızca %37'sine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Bu durum ICD-PM sınıflandırmasını uygulayan çalışmalarda oranlardan çok daha düşüktür. ICD-PM maternal durum grubundaki 'plasenta, kord ve membranların komplikasyonları' kord prolapsusu vakalarını da içermektedir ancak anneyle ilgili durum değildir. Doğru eylemleri hedeflemek ve bunlara yatırım yapmak için ölü doğumlarda maternal komplikasyonların doğru bir şekilde rapor edilmesini sağlamak çok önemlidir (182). Ölü doğum sebeplerinin tanımlamasındaki farklılıklar ve ICD-PM sınıflandırmasının farklı yorumları, ortamlar arasında ölü doğum çalışmalarını ve karşılaştırmalarını zorlaştırmaktadır. Ayrıca nedeni bilinmeyen ölü doğumlar, tanısal değerlendirme araçlarının eksikliğine (otopsi, plasentanın histolojik incelemesi, sürüntü veya kültür ve anne kan testleri) ve ölü doğum denetimlerinin olmamasına bağlanmıştır. Anne, fetus ve plasenta arasındaki patofizyolojik etkileşime katkıda bulunabilecek birden fazla faktör olduğu için nedenlerin belirlenmesindeki güçlük devam etmektedir (183). ICD-PM'nin uygulanmasıyla ilgili mevcut zorlukların üstesinden gelmek için bazı öneriler sunulmuştur. Antepartum ve intrapartum ölü doğum tanımını detaylandırmak ve ölüm zamanlaması belirsiz olduğunda nedenlerin sınıflandırılması konusunda önerilerde bulunulmalıdır. Maternal bir komplikasyon olarak hangi olayların dahil edilmesi gerektiği konusunda küresel bir fikir birliği sağlanmalıdır. Bu sorunların ele alınması, önlenebilir perinatal ölümlerin azaltılmasına yönelik mevcut küresel öncelik için gerekli olan daha kaliteli ve tutarlı raporlamayı sağlayacaktır (34).

Dudley ve ark. yaptıkları çalışmada ölü doğumların %60'lık bir kısmının ölüm sebebini belirlemişlerdir. 512 ölü doğumun nedenlerinin araştırıldığı SCRN bulgularına göre tam bir değerlendirme yapıldığında ise %76,2'sinde olası neden bulunmuştur. Fakat ölü doğumların önemli bir kısmı, kapsamlı bir değerlendirmeden sonra bile açıklanamamıştır (32). SCRN bulgularına göre ölü doğum nedenlerinin %29,3'ü obstetrik koşullar, %23,6'sı plasental anormallikler, %13,7'si fetal genetik ve yapısal anormallikler, %12,9'u enfeksiyon, %10,4'ü göbek kordonu anormallikleri, %9,2'si hipertansif bozukluklar ve %7,8'i diğer maternal tıbbi durumlar olduğu görülmüştür (20). Açıklanamayan ölü doğumlar, %25-60 oranlarında görülmektedir. Açıklanamayan ölü doğum sonrası gebeliklerin yönetimine ilişkin veriler az olmakla birlikte, 2018 Cochrane incelemesinde, ölü

doğum öyküsü olan kadınların obstetrik bakımını iyileştirmek için yapılan etkili müdahalelerle ilgili klinik uygulamayı bilgilendirmek için yetersiz kanıt bulunmuştur (184). Nedeni belirlenemeyen ölü doğumların oranı, herhangi bir sınıflandırma sisteminde önemlidir. Sınıflandırma sistemlerinin geliştirildiği ve kullanıldığı ülkelerde tanısal testlerin mevcudiyeti, kapsamı ve kullanımındaki iyileşmelerin yanı sıra kayıt tutma ve ölü doğum vakalarında mevcut olan klinik bilgilerin miktarı ve ayrıntılarındaki gelişmeler sayesinde açıklanamayan ölü doğumların oranı azalmaya başlamıştır.

Yakın zamanlarda önerilen sistemler, birçok ölü doğum nedeni dahil olmak üzere daha spesifik olma eğilimindedir. Ancak bu, sınıflandırma sistemlerini daha karmaşık hale getirerek daha fazla alt kategorinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu tür sistemlerin uygulanması, özellikle anne ve yenidoğan sağlık hizmetlerinin çoğunluğunu uzman olmayan sağlık hizmeti sağlayıcılarının sağladığı düşük ve orta gelirli ülkelerde zor olabilmektedir. Karmaşık sistemler uygulanacaksa, sağlık hizmeti sağlayıcılarının bu tür sistemlerin nasıl uygulanacağını anlama konusunda eğitilmeleri gerekecektir. Sınıflandırma sistemlerinin yaklaşık üçte biri yalnızca doku veya otopsiyle histolojik inceleme sonucunda elde edilebilen bilgileri içermektedir. Bu tür bilgiler başlı başına bir gereklilik olmasa da bu bilgilerin mevcudiyeti ölüm nedeni ve katkıda bulunan faktörler hakkında daha fazla netlik sağlamaktadır. Bu, histolojik ve kromozomal incelemeleri içeren daha doğru teşhislere yönelme eğiliminde olan daha yeni sistemler mevcuttur. Ancak, düşük ve orta gelirli ülkelerde otopsiler nadiren yapılır ve patoloji hizmetleri genellikle mevcut değildir. Bu ortamlarda obstetrik ve maternal komplikasyonlarla ilgili ölüm nedenini belirlemeye yardımcı olmak için daha fazla klinik bilgi edinmeye güçlü bir şekilde odaklanılmalıdır. Ölüme neden olan açık bir neden kesin olarak belirlenemese bile, en azından ölü doğuma katkıda bulunan veya bununla ilişkili faktörleri belirlenmelidir. Fetal otopsinin sınırlamalarını ve maliyetlerini göz önünde bulundurarak, otopsiye ihtiyaç duyan vakaları belirlemek için bir kılavuz tasarlaması gerekmektedir.

2017’de yapılan sınıflandırma sistemlerinin araştırıldığı bir çalışmada, erken gebelik haftasındaki fetal ölümler konjenital anomaliler, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve maternal tıbbi durumlar nedeniyle görülmüştür. Öte yandan, daha ileri

gebelik haftasında maternal tıbbi durumlar, obstetrik komplikasyonlar (plasenta dekolmanı, plasenta previa, kord prolapsusu ve vasa previa) ve açıklanamayan nedenlerin ölü doğumla daha çok ilişkili olduğu görülmüştür (33). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 180 ölü doğumdan, perinatal asfiksi veya hipoksi ölümün en sık saptanan nedeni (%72), konjenital enfeksiyon veya sepsis (%15) ikinci en sık altta yatan neden olmuştur. 180 vakanın %17'sinde ölü doğuma yol açan enfeksiyöz bir patojenin katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Nedeni belirlenen 172 ölü doğumdan 154'ünde maternal veya obstetrik faktörler tespit edilmiştir. ICD-PM sınıflandırması kullanıldığında ölü doğum nedenlerinin, en yaygın maternal faktörler, plasenta, kord ve membran komplikasyonları 154 vakada (%43) görüldüğü ve ağırlıklı olarak %35 oranla preeklampsi ve eklampsi gibi hipertansif bozukluklarla ilişkili maternal tıbbi ve cerrahi durumlar olduğu izlenmiştir (185). 2022 tarihli sistematik bir incelemede, saptanan en çok neden "antepartum hipoksi" olmuştur (186). Yakın zamanda Birleşik Krallık'ta yapılan başka bir çalışmada, ölü doğum belgelerinden elde edilen verilerdeki ölü doğum nedeninin %43,3'ü açıklanamayan ölü doğum olarak raporlanmıştır. Fakat ayrıntılı incelemelerde açıklanamayan ölü doğumların altta yatan nedeni olarak FBK ve plasental yetmezlik olduğu görülmüştür (187).

2.5.1. Enfeksiyon

Enfeksiyonlar, yüksek gelirli ülkelerde ölü doğum nedenlerinin yaklaşık %10-25'ini oluşturmaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle Sahra altı Afrika ülkelerinde ise bakteriyel enfeksiyonlar daha çok olmak üzere ölü doğumların %55'inin önlenabilir nedeni olarak kabul edilmektedir (188). Gelişmiş ülkelerde ise enfeksiyon, term ölü doğumlara göre preterm ölü doğumların daha büyük bir yüzdesini oluşturmaktadır (189). Büyük bir ABD kohortunda enfeksiyona bağlı ölü doğum vakalarında Escherichia coli, Grup B streptokoklar ve enterokok türleri en sık görülen bakteriyel patojen ve CMV'nin de en sık viral patojen olduğu görülmüştür (190).

Sıtma ve sifilize yönelik çalışmalar, zayıf sağlık sistemlerine sahip ülkelerde ölü doğumların önlenmesi için önemli bir ilk adım olmalıdır (191). 2015 yılında küresel olarak, 200.000'den fazla ölü doğum, hamilelik sırasında sıtma enfeksiyona

bağlı oluşmuştur (192). 2018’de dünya genelinde yaklaşık 228 milyon sıtma vakası görülmüştür ve bunların yaklaşık %85’i Sahra altı Afrika ve Hindistan’da meydana gelmiştir (193). Sıtmanın endemik olduğu bölgelerde hamile kadınlar üzerinde yapılan 59 çalışmanın meta-analizinde, gebelik sırasında Plasmodium falciparum sıtmasının tespit edilip tedavi edildiğinde bile ölü doğum riskinin fazla olduğu bulunmuştur. Moore ve ark. yüksek endemisiteye sahip olanlara kıyasla düşük ila orta endemik bölgelerdeki P. falciparum sıtmasının ölü doğumlarla ilişkisinde iki kat artış bulmuşlardır. Düşük endemik bölgelerdeki sıtmanın gebelik sonuçları üzerindeki olumsuz etkisinin, maternal antimalaryal bağışıklığın düşük olması nedeniyle daha yüksek olabileceği belirtilmiştir (194). Türkiye’deki sıtma ve sifiliz tedavisine yönelik kampanyalar ise dikkat çekicidir.

Sifiliz (frengi), özellikle endemik bölgelerde ve gelişmekte olan bazı ülkelerde ölü doğumlar için hala önemli bir risk faktörüdür. Küresel olarak, sifiliz ölü doğumun en yaygın ikinci enfeksiyöz nedenidir (2). Sebep olan ajan Treponema pallidum, plasentaya geçerek 14. gebelik haftasından sonra direk olarak fetusa geçtiği için ölü doğum riski gebelik haftası ilerledikçe artmaktadır. Enfekte fetusların yaklaşık %50’si intrauterin ölür ve %27’si konjenital sifiliz ile doğar. Ölü doğuma neden olan diğer spiroket hastalıkları arasında Leptospirosis ve Lyme hastalığı bulunur. DSÖ, ideal olarak ilk trimesterde olmak üzere doğum öncesi ilk ziyarette sifiliz taraması yapılmasını önermektedir. Sero-pozitif olan hamile kadınlarda, intramüsküler Penisilin G ile tedavi, hastalığın bulaşmasını ve ayrıca olumsuz doğum sonuçlarını önleyebilmektedir. Hamilelik sırasında annenin sifilizi önemli bir halk sağlığı sorunudur ve daha da önemlisi, ölü doğumların kolayca önlenabilir bir nedenidir. Ölü doğumları azaltmak için maternal sifilizin taranması ve tedavisinin şiddetle tavsiye edilmektedir (195).

HIV ve AIDS’e atfedilebilen ölü doğumları değerlendirecek veriler azdır. Sahra altı Afrika’da yapılan araştırmalar, hamilelik sırasında HIV enfeksiyonuyla ölü doğum da dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki bulunmuştur (196). Maternal viral yükün yüksek olması, hamilelik, doğum veya travay sırasında bulaş riskini artırır. Antiretroviral ilaçlar (ARV), gebelik sırasında maternal viral yükü azaltarak anneden çocuğa bulaş riskini düşürmek için önerilmektedir. Şu anda DSÖ, klinik evre ve CD4 hücre sayısından bağımsız olarak

tüm HIV pozitif gebelerde ve emzirenlerde ARV tedavisinin başlatılmasını önermektedir (197). Gebelerde enfeksiyöz patojenler, doğrudan fetal enfeksiyona, plasental disfonksiyona, şiddetli maternal hastalığa veya spontan erken doğuma neden olarak ölü doğuma yol açabilmektedir. Fetal ölümle ilişkili diğer daha az yaygın organizmalar arasında Toxoplasma Gondii ve Listeria Monocytogenes bulunmaktadır (198).

Hamilelik sırasında ölü doğumlara neden olduğu kanıtlanmış çok sayıda başka viral enfeksiyon vardır. Kızamıkçık, kızamık, kabakulak ve suçiçeği gibi yaygın çocukluk hastalıkları, aşı ile önlenabilir ölü doğumların önde gelen nedenleridir (199). Ölü doğumla ilişkili viral enfeksiyonlar arasında Sitomegalovirüs, Parvovirüs, Zika virüs, Coxsackieviruses ve Echoviruses gibi enterovirüsleri bulunmaktadır. İlk iki trimesterde eritropoetik dokunun tahrip olması nedeniyle fetusta ciddi anemi ve hidropsa yol açarak ölü doğumlara sebebiyet verebilmektedir. CMV, hamilelik sırasında %1'e varan birincil enfeksiyon oranıyla en sık görülen konjenital viral enfeksiyondur. Fetal ve plasenta hasarının bilinen bir nedeni olan bu virüs, sporadik ölü doğumlarla ilişkilendirilmiştir (200). Son zamanlarda, Zika virüsün de ölü doğuma neden olduğu bildirilmiştir (201). Daha yakın zamanlarda, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun neden olduğu COVID-19 pandemisi, bu süre zarfında artan ölü doğum oranlarına ilişkin verilerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (202). Bununla birlikte, bu virüsün dikey geçişi açıkça gösterilmemiştir ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ölü doğumların doğrudan ilişkisi henüz belirlenmemiştir (203).

Enfeksiyonun gerçekten ölü doğum nedeni olduğunu kanıtlamak için fetal otopsi ve plasental histolojik inceleme oldukça faydalı olmaktadır. Fetal otopside enfeksiyona ait bir kanıt olmayıp maternal serolojinin sitomegalovirüs için pozitif olduğu hastalarda enfeksiyon ölüm nedeni değilken, fetal akciğerin GBS için pozitif kültür sonucu ölüm nedenini enfeksiyon lehine destekler niteliktedir (204). Enfeksiyona bağlı ölü doğumu önlemek için aşılama en etkili strateji olabilir (205). GBS için aşılama geliştirilme aşamasındadır. GBS tedavi stratejileri doğum sırasında anneden bebeğe GBS transferini önlemeye odaklanır. Bu zamanlamanın ölü doğumları önleme olasılığı düşük olduğundan, ölü doğumun önlenmesi için

GBS aşılarının gebelikten önce veya erken dönemde uygulanması gerekmektedir (206). Ek olarak, yeni ve ortaya çıkan patojenlerle, bulaşıcı hastalıkların ölü doğumla ilişkisinin öneminin daha iyi anlaşılması ve çok çeşitli patojenleri değerlendiren teknolojileri kullanarak ölü doğumu azaltmak için çeşitli araştırmalar devam etmektedir (185, 207).

2.5.2. Fetal Büyüme Bozuklukları

Literatürde ölü doğumların önemli bir yüzdesinin FBK ile ilişkili olduğu bilinmektedir. FBK olan gebeliklerde ölü doğum riski, FBK olmayan gebeliklere kıyasla 8 kat artmıştır (208). En kötü gebelik sonuçları, fetal ağırlığın 3. persentilin altında olduğu vakalarda izlenmektedir. FBK ölü doğum, prematürite ve bozulmuş nörolojik gelişimin başlıca nedenidir. Etiyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte çoğu vaka, azalmış besin ve oksijen kaynağı nedeniyle bozulmuş plasental gelişim ve işlev bozukluğuna bağlıdır (209).

Uluslararası bir tanımı olmadığı için FBK insidansı, incelenen popülasyona, coğrafi konuma, referans olarak kullanılan büyüme eğrilerine ve anormal büyümeyi göstermek için seçilen yüzdeye (yani 3., 5. veya 10. yüzdelik dilim) göre değişiklik gösterecektir (210,211). Şu anda yüksek gelirli ülkelerde bile FBK vakalarının %50'sinden fazlası tespit edilememekte ve antepartum ölen FBK'lı bebeklerin %70'inden fazlasına teşhis konulamamaktadır. Plasental yetmezliği olan geç başlangıçlı FBK, büyüme potansiyellerine kıyasla daha az büyümüştür ancak doğum ağırlığı normal aralıktadır. Doğum öncesi ölümlerin %70'e varan kısmı normal ağırlıklı olarak kabul edilen fetuslarda meydana gelmektedir (212). FBK'yi daha iyi tanımlamak için biyobelirteçler geliştirmedeki en önemli zorluklardan biri, patolojik durumlar (örn. oksijen ve besin yoksunluğu) nedeniyle gerçekten büyüme kısıtlılığı olanları, gebelik yaşına göre küçük (SGA) olan ancak normal plasental gaz değişimi olan sağlıklı fetuslardan ayırt etmedeki güçlülüdür (213).

Ağırlığı 3. persentilin altında olan fetusların daha yüksek risklerine rağmen, tek başına fetal boyutun FBK'yı ve bununla ilişkili riskleri tahmin etmek için yeterli olamayacağı belirtilmektedir (214). Delphi konsensüs kriterleri tarafından FBK, 32. gebelik haftasından önce görülen veya EFW 3. persentilin altında olması veya umbilikal arterde diyastol sonu akımının olmaması veya uterin arter ve/veya

umbilikal arterin pulsatilite indeksi 95. persentilin üzerinde görülmesiyle birlikte abdominal çevre veya EFW'nin 10. persentilin altında olması olarak da tanımlanmaktadır (215). EFW 3. persentilin altına çekildiğinde bazı hafif FBK olguları atlansa bile gerçekte büyüme kısıtlılığı olan bebeklerin yakalanma oranı artmaktadır. Bu bebeklerde ölü doğum riski, 5 ila 10. persentilde olanlardan 4-7 kat ve 3 ila 5. persentilde olanlardan 3 kat daha fazla olduğu görülmüştür (216). Tanım olarak ACOG ve SMFM ön planda EFW'yi kullanmaktadır.

FBK vakalarının yaklaşık %20-30'u erken (<32. hafta) başlangıçlıdır. Bu fetusların mortalite ve morbidite riski çok daha fazladır. Geç FBK (≥ 32 . hafta) da geç preterm doğum, hipoksi ve ölü doğum dahil olmak üzere olumsuz perinatal olaylarla ilişkilidir. Erken başlangıçlı FBK genellikle simetrik büyüme ile karakterize edilir. Buna karşılık, geç başlangıçlı FBK, tipik olarak AC <10. persentilden az olduğu asimetric büyüme ile karakterize edilirken, diğer ölçümler (özellikle baş çevresi) nispeten korunur ve normal sınırlar içinde olabilir. Asimetric büyüme, beyin gibi organları desteklemek için kan akışının periferden merkezi yataklara yeniden dağıtılmasıyla "beyin koruyuculuğu" etkisiyle ilişkilidir (217). Fetal anormallikler, sigara, uyuşturucu kullanımı, yetersiz beslenme gibi yaşam tarzı faktörleri, CMV, sifiliz ve hepatit C gibi enfeksiyonlar da FBK ile ilişkilendirilebilir. SARS-Cov2 enfeksiyonu, plasental lezyonların oluşumuna ve plasental yetmezliğe ikincil olarak FBK'ya neden olabilmektedir (218).

Maternal vasküler malperfüzyon, FBK ile bağlantılı en yaygın plasental nedendir (219). FBK görülen hasta grubu kaliteli bakıma ihtiyaç duyar ve hem fetal hem de maternal preeklampsi sendromu gelişimi gibi ikincil maternal endikasyonlar için 32. haftadan önce yüksek iyatrojenik erken doğum görülmektedir (220). Fetal anomalilerde, enfeksiyonlarda, maternal sigara kullanımında, yetersiz beslenmede, çoğul gebeliklerde, hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi maternal durumlarda; uteroplazental vasküler yetmezlik ve velamentöz kord insersiyosu gibi kordon anormalliklerinde FBK görülmesi ölü doğum riskini arttırmaktadır. Plasental yetmezlik ile birlikte şiddetli erken başlangıçlı FBK ile komplike olan 2.895 gebeliği içeren Pels ve ark. yaptığı sistematik derlemede, genel antenatal ölüm oranı %12,3 olarak bulunmuştur (221).

SGA terimi, doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan yenidoğanları tarif etmektedir. SGA'lı bebeklerin doğum kilosu azaldıkça genetik anomali riski artmakta ve plasental yetmezlik gibi diğer mekanizmalar üzerinden fetal ölüme neden olmaktadır. SGA'in ölü doğum risk faktörü olmasının nedeni fetal büyüme kısıtlılığı ile birlikte görülebileceği durumlardır. SGA fetusları için riskler arasında düşük anne ağırlığı ve boyu; siyahi ve Asyalı kadınlar, KHT, DM, SLE veya AFS öyküsü, ÜYTE ve gebelikte sigara içme, preeklampsi düşük doğum ağırlığı veya ölü doğum öyküsü ve gebelikler arası aralığın <0,5 yıl olması gösterilmiştir (222). İngiltere'de 10 yıllık ölü doğum verileri incelendiğinde SGA bebeklerin daha iyi antenatal tespitiyle ulusal ölü doğum oranlarının azaldığı bulunmuştur (223). Özellikle antepartum ölümlerin fazla görüldüğü yüksek gelirli ülkelerde bu fetuslar uygun şekilde yönetilirse ölü doğum riski, fetusun tespit edilmemesine göre 20 kat daha düşük olmaktadır (224). Ancak şiddetli SGA tespitlerini iyileştirdikçe, fetusun küçük olduğu ancak 3. yüzdeliğin altına düşmediği gebeliklere giderek daha fazla müdahale edilmektedir (225). SGA tanımlamak için kullanılan büyüme tablosu ve eşişinin, plasenta ile ilişkili veya açıklanamayan antepartum ölü doğumun prediktif değeri üzerindeki etkisini değerlendirmek için 30. gebelik haftasında, DSÖ fetal büyüme çizelgeleri önermiştir (226).

FBK'nın zamanında tespiti, ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için müdahalelere fırsat sağlayacaktır. Gardosi J. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada FBK'nın doğum öncesi tespit edilmesinin ölü doğum oranını azaltabileceğini göstermiştir (227). Dolayısıyla risk altındaki kadınlarda yakın antenatal fetal izlem tavsiye edilmektedir. Ortaya çıkan verilerde termde fetal Doppler arteriyel değişiminin, fetal boyuttan ziyade perinatal ölümle daha çok ilişkili olduğu gösterilmektedir (228). Bu tür ölü doğumların çoğu, maternal risk faktörleri, EFW ve UtA-PI'nin bir kombinasyonu kullanılarak rutin bir gebelik değerlendirmesinde plasental disfonksiyon tahmin edilebilmektedir (229). Kronik hipertansiyonu, SGA profili, siyahi ırk, pregestasyonel diyabeti olan kadınlar da dahil olmak üzere belirli gruplarda, 32. gebelik haftasından önce ölü doğumun meydana gelebileceğini vurgulamaktadır. Önceki çalışmaların gösterdiği gibi, iyatrojenik doğumla ilişkili artan neonatal ölüm riski göz önüne alındığında, daha erken haftalarda fetal teste başlamak için daha fazla çalışma gereklidir (220).

2.5.3. Plasental Anormallikler

Literatür verilerine göre, plasental nedenler ölü doğumların %11 ila %65'ini oluşturmaktadır (10). Ölü doğumun nedenleri arasında FBK ile ilişkili uteroplasental yetmezlik başta olmak üzere, plasenta previa, vasa previa ve neoplazmalar gibi diğer plasental durumlar da bulunmaktadır. Anne tarafındaki dolaşım bozukluğunun ölü doğum riskini arttıran en önemli nedeni ablasyo plasentadır. Ablasyo plasenta, vakaların %5-10'unda ölü doğum nedeni olarak tanımlanmaktadır (20). Ablasyo plasenta, büyük bir ablasyonun klinik belirtileri olduğunda (plasental ayrılma $\geq$ %75) veya plasentanın histopatolojik incelemesinde ablasyo belirtileri gösterildiğinde ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Günümüzde artan oranlarda görülen ablasyoyu tanımlamada plasentanın histolojik değerlendirmesi yardımcı olmaktadır. Plasentada hemosiderin birikintileri kronik ablasyo durumlarında, plasental vasküler tromboz ise azalmış plasental perfüzyon kanıtı olabilmektedir. Erken doğan fetusta dekolman meydana gelirse veya plasentanın daha geniş bir yüzey alanını kapsıyorsa, ölü doğuma neden olma olasılığı daha yüksektir. Risk faktörleri ise hipertansiyon, travma, PPRM, koryoamniyonit ve yasadışı uyuşturucu kullanımıdır. Klinisyenler genellikle plasentanın genel değerlendirmesine dayanarak plasenta dekolmanının derecesini tahmin eder. Ancak antepartum ölü doğum vakalarında dekolmanın ölümden önce mi yoksa sonra mı meydana geldiğini belirlemek zor olabilir (230). Annenin kokain gibi yasadışı uyuşturucu kullanımı, sigara ile tütün ürünlerinin tümü ablasyo plasenta ve ölü doğuma önemli katkıda bulunmaktadır.

Plasental hipoplazi, vasküler lezyonların baskın olduğu plasental anormalliklerin ölü doğumla önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (231). SCRN çalışmasında, 518 ölü doğum ve 1200 canlı doğumdan elde edilen plasentalar histolojik olarak değerlendirilmiştir. Canlı doğumlara kıyasla ölü doğumla yüksek oranda ilişkili olan plasental lezyonlar; tek umbilikal arter, velamentöz kord insersiyonu, inflamasyon (örn; akut koryoamniyonit), koryonik plaktaki vasküler dejeneratif değişiklikler, retroplasental hematoma, intraparakimal trombus, parakimal enfarktüs, fibrin birikimi, fetal vasküler trombus, avasküler villus ve hidrops olduğu görülmüştür (232).

Plasental anormallikler ve işlev bozuklukları, ölü doğumun bilinen en yaygın risk faktörleri arasındadır (231). Çalışmalarda ölü doğumun ana nedenlerinden plasental lezyonlar, ağırlıklı olarak kronik villöz hipoksik iskemi ve füniküler anomalileri içeren vasküler tipte görülmektedir (233). Plasental yetmezliğe dair klinik kanıtlar olmadan (örneğin, FBK veya oligohidramnios), spesifik plasental anormalliklerin ölü doğumla ilişkili olup olmadığını belirlemek zordur. Bu nedenle, bozulmuş plasental fonksiyonun erken tespiti, yüksek gelirli ülkelerde bile hala büyük bir sorundur. Önceki çalışmalarda, tarama modellerinin (tek başına UtA-PI veya maternal faktörler, fetal biyometri ve PlGF ile birlikte), 37. hafta ve üstündeki fetustaki ölü doğumla karşılaştırıldığında, 32. gebelik haftasından küçük fetuslarda ölü doğum saptama oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (234).

Ölü doğum riskinin ikinci trimesterde özellikle erkek fetuslarda UtA-PI, UtA-RI ve erken diyastolik çentiklenme (EDN) varlığıyla gösterilen plasental perfüzyon yetmezliğin şiddeti ile arttığını belirtilmiştir (235). Ölü doğum ile komplike olan gebeliklerde fetal/plasental DNA kopya numarası varyantlarının patolojik plasental lezyonlarla ilişkili olduğu görülmüştür (236). Plasental patolojik lezyon tiplerini maternal ve fetal vasküler, inflamatuvar ve idiyopatik lezyonlar olarak tanımlamak için konsensüsle belirlenmiş bir protokol uygulanmalıdır (237). Ayrıca günümüzde COVID-19 ile enfekte annelerde görülen plasental patolojik anormallikler, plasental malperfüzyon ve yetersizlikle sonuçlanan yaygın ve ciddi plasental yıkıma neden olmaktadır. Bu vakalarda, intrauterin ve perinatal ölüm, muhtemelen doğrudan plasental yetmezlikten ve fetal iskemik hasardan kaynaklanmaktadır (238).

2.5.4. Umbilikal Kord Anormallikleri

Umbilikal kord anormallikleri ölü doğumların yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. SCRN'ye göre umbilikal kord anormalliğinin ölü doğum nedeni olarak kabul etme kriterleri; kanıtlanmış kord oklüzyonu (histopatolojik inceleme ile kanıtlanmış nukal, vücut veya omuz kordu), histopatolojik trombüs veya diğer obstrüksiyon kanıtı olan düğümler, torsiyonlar, darlıklar, fetal hipoksi, kord prolapsusu, vasa previa veya bozulmuş fetal mikro sirkülasyon olarak belirtilmiştir (20).

Ölü doğuma neden olabilen mekanizmalar ise kord prolapsusu gibi aralıklı olarak kan akışının bozulması, kordonların dolaşması yoluyla fetal kan kaybı, monokoryonik ikizlerde kordon kanaması ve diğer kord anormallikleri sayılmaktadır. Genellikle "kordon kazası" olarak adlandırılan, göbek kordonu anormalliğine bağlı ölü doğum, kordondan geçen kan akışı ölüme neden olacak kadar tehlikeye girdiğinde meydana gelir. Yapılan çalışmalarda göbek kordonu anormalliklerinin ölü doğuma bildirilen katkısı %8-65 arasında geniş bir yelpazede değişmektedir (239). Hammad ve ark. inceledikleri 496 ölü doğumun %94'ünde umbilikal kord anormalliği belirlemişlerdir (240).

Umbilikal kord kazaları genellikle gebelerde terme yakın dönemde gözlenmektedir. Umbilikal kordonunun velamentöz insersiyonu, damarların plasentanın merkezi yerine yanındaki zarlardan girdiğinde oluşmaktadır. Vasa previa ise endoservikal os üzerindeki veya yakınındaki fetal membranlardan geçen fetal damarların bulunmasıdır.

Gebelik komplikasyonlarından vasa previa ölü doğuma neden olabilmektedir. Göbek kordonunun damarları, koryonik plakaya girmeden önce Wharton maddesinin koruyucu örtüsünü kaybetmektedir. Damarların bulunduğu yerden ve genişlemesinden ve dolayı bu damarlar, potansiyel olarak plasental dolaşımı tehlikeye atan travmaya maruz kalabilmektedirler. Bu damarlardaki yırtılma fetal kanamaya neden olabilir ve kan maternal dolaşıma girmeden vajene geçebilir. Bu durumda acil doğum gerekmektedir. Bu nadiren görülür ve doğum öncesi teşhis edildiğinde düşük perinatal mortaliteye sahiptir (241).

Benzer şekilde, umbilikal korddaki gerçek düğümler çoğu zaman canlı doğumla sonuçlanmaktadır. Uzun süredir devam eden vakalarda kord damarlarının daralmasını daha akut olanlarda ise ödem, tıkanıklık veya trombozun gösterilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı, doğum sırasında korddaki nukal veya gerçek düğüm bulgusuna dayanarak ölü doğumun nedeninin kord kazasına bağlı olduğu her zaman kabul edilememektedir. Ölü doğumun nedeninin kord kazası olduğunun kuvvetli kanıtı kord oklüzyonunun histolojik olarak gösterilmesi ve diğer nedenlerin ekarte edildiği fetal hipoksi durumlarıdır.

2.5.5. Fetal Yapısal Malformasyonlar ve Genetik Anormallikler

Fetal yapısal malformasyonlar ve genetik anormallikler, ölü doğumların önemli bir kısmında görülmektedir. Birçok fetus kromozomal anomali olmaksızın malformasyonlara ya da konjenital anomalilere sahiptir. Ölü doğan fetusların yaklaşık %20'sinde dismorfik özellikler veya iskelet anormallikleri bulunur. Otopsi yapılan ölü doğmuş bebeklerin %35'inde malformasyonlar, sendromlar ve displaziler gibi anomaliler mevcuttur. Bunların yaklaşık %25'i anormal karyotipe sahiptir. Bu nedenle, ölü doğumlarda kromozomal durumunun tespit edilebilmesi için gayret sarf edilmelidir (242). Ölü doğumların yaklaşık %6-13'ünde anormal bir karyotip mevcuttur. Hollanda'da antepartum dönemdeki 750 ölü doğumla ilgili bir çalışmada, ölü doğumların morfolojik olarak normal olan fetusların %4,6'sına kıyasla morfolojik anormallikleri olanların %38'inde kromozomal anormallikler izlenmiştir. Ölü doğumla ilişkili en yaygın anormal karyotipler trizomi 21 (%31), monozomi X (%22), trizomi 18 (%22) ve trizomi 13 (%8) olarak görülmüştür (243). 65.308 tekil gebeliği içeren retrospektif bir kohort çalışması, majör konjenital anomalilerin ölü doğum riskini 15 kat artırdığını göstermiştir (244).

Genetik değerlendirme ölü doğum vakalarının çoğunda önerilmelidir. Fetal malformasyon durumunda, dismorfik özelliklere sahip yapısal anormallikleri olan ve masere, büyüme kısıtlılığı olan veya SGA'lı fetus varlığında anormal karyotip olasılığı artmaktadır. Amniyosentez ile elde edilen hücre kültürünün daha başarılı olduğu görülmektedir. Alternatif olarak mikroyarray yönteminde kültür hücreleri gerekmez ve bu yöntemle karyotip analiziyle saptanamayan mikrolezyon ve mikroduplikasyonlar saptanabilmektedir. Ölü doğan bebekte oluşan maserasyonlar nedeniyle klinik incelemeler sırasında trizomilerde bile tanı koymak zor olabilmektedir. Bu nedenle kayıtlarda dismorfi belirtilmese bile şüpheyile yaklaşılmalı, myelomeningosel veya yarı dudak gibi bariz yapısal defektler kaydedilmelidir. Eğer amniyosentez yapılmadıysa ya da kültür başarısız olduysa sık karşılaşılan trizomileri ekarte etmek için plasental doku, umbilikal kord segmentleri veya kontamine olmamış bağ dokusu gibi materyallerle çalışılabilmektedir (181).

SCRN'de, tüm ölü doğumların %7'sinin de anöploid olduğu bulunmuştur. SCRN çalışmasında geleneksel karyotip testleriyle saptanamayan ancak

kromozomal mikroarray ile tanımlanan patojenik kopya sayısı varyantlarının ölü doğumlara neden olduğu gösterilmiştir. 532 ölü doğumda yapılan mikroarray analizi, anöploidi veya patojenik kopya sayısı varyantları açısından karyotip analizinden daha iyi sonuç vermiştir. Mikroarray analizi ayrıca 443 antepartum ölü doğum arasında ve 67 konjenital anomalili ölü doğumlarda daha fazla genetik anormallikleri de tespit etmiştir (20). Mikroarray analizler genetik tanıyı tüm ölü doğumlarda %41,9'a, antepartum ölü fetuslarda %34,5'e ve anomalili ölü doğumlarda %53,8'e yükseltmiştir. Normal karyotipli fakat mental retardasyonu olan vakalarda da benzer anormallikler bildirilmektedir. Tekrarlayan gebelik kayıpları, gelişimsel gecikme veya yapısal anomalileri olan canlı doğan bireylerin varlığı, tanı için spesifik hedefe yönelik analizleri gerektiren tek gen bozukluklarının ipuçları olabilmektedir. Bunların birçoğu glikojen depo hastalıkları, hemoglobinopatiler ve Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi metabolik bozukluklar, peroksizomal bozukluklar, amino asit bozuklukları ve otozomal resesif geçişli hastalıkların tümü farklı mekanizmalarla ölü doğumla ilişkilendirilmiştir. Sınırlı plasental mozaizmi dışlamak için plasentadan karyotip için doku örnekleri de alınabilmektedir. Ek olarak, ölü fetusun cinsiyeti erkekse, erkeklerde ölümcül olabilen X'e bağlı bir bozukluğun özelliklerini değerlendirmek için anne de muayene edilmelidir (245).

Sonuç olarak mikroarray analizinin, öncelikle numune alınan dokudan bağımsız olarak genetik tanı sağlama başarısı nedeniyle, karyotip analizinden daha etkilidir (246). Özellikle doğuştan anomalili ölü doğumların analizlerinde veya karyotip sonuçlarının elde edilemediği durumlarda kromozomal ve submikroskopik anomaliler dahil olmak üzere daha yüksek tanı verimi nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Amniyon mayi de yüksek başarı oranı nedeniyle ölü doğumların sitogenetik analizinde tercih edilen doku kaynağı olmalıdır (247).

Mikroarray teknolojisinin dezavantajları arasında maliyetinin fazla olması ve klinik önemi belirsiz kopya sayısı varyantlarının belirlenmesi yer almaktadır. Mikroarray teknolojisi, dengeli translokasyonları veya düşük dereceli mozaikliği tespit etmemektedir. Ayrıca masere dokulardan elde edilmesi zor olabilecek yüksek kaliteli DNA da gerektirmektedir. Bu kaygılara rağmen ölü doğum için birinci basamak genetik test olarak kabul edilmektedir. Ayrıca şiddetli otozomal resesif

bozuklukların artan olasılığı nedeniyle akrabalık tanımlanmalıdır. Fare modellerinde yapılan bir çalışmada protoonkogen c-kit sinyal yolunun aktivasyonunun plasental yapı ve fonksiyon düzensizliklerini belirlediği ve c-KIT mutasyonunun fetal ölüme neden olabileceğini düşündürmüştür (248). Gelecekte, tüm ekzom ve genom dizileme (WES) ölü doğum çalışmasının bir parçası olabilir, ancak şu anda standart değerlendirmenin bir parçası değildir.

2.5.6. Fetomaternal Kanama

Fetomaternal kanama (FMK), fetal kan hücrelerinin anne dolaşımına transplasental geçişi veya amniyotik keseye geçmesi nedeniyle ölü doğumların yaklaşık %4'ünün nedeni olmaktadır (249). Fetal kanın maternal dolaşıma kanaması önemsiz miktarlardan ciddi durumlara kadar değişebilen klinik tablo oluşturmaktadır. Kötü sonuçlar için en büyük belirleyici faktör, kaybedilen fetal kan hacminin yüzdesidir. Ayrıca kan kaybının hızı ve gebelik yaşı da önemli olmaktadır. Doğumdan sonra kadınların yaklaşık %50'sinde fetal hücreler tespit edilmesine rağmen, çok nadir masif transplasental kanama görülmektedir (250). O'Leary ve ark. 25 yıllık çalışmalarında 828 ölü doğumun %4,1'inin fetomaternal kanamayla ilişkili olduğunu göstermiştir (251).

Fetomaternal kanama için en tutarlı risk faktörleri ablasyo plasenta, plasenta previa, vasa previa, koryokarsinom, koryoanjyom, abdominal travma, sezaryen doğum, obstetrik prosedürler (perkütan kord örnekleme, eksternal sefalik versiyon, amniyosentez, koryonik villus örnekleme), operatif vajinal doğum, rest plasentanın elle çıkarılması ve çoğul gebelikler olarak görülmektedir. Az miktardaki fetomaternal kanama normal gebeliklerde özellikle doğumda sıktır. Fetomaternal kanamanın ölü doğuma neden olma eşiği henüz bilinmemekle birlikte, otopside fetal anemi ve hipoksi bulgularının eşlik ettiği aşırı kanaması olan vakalarda ölü doğuma katkısı olduğu düşünülmektedir. Akut FMK ciddi fetal anemiye yol açar ve sonuçta kardiyovasküler dekompanseasyon, stroke, yaygın damar içi pıhtılaşma ve ölü doğumla sonuçlanır. Kronik FMK ise nörolojik bozukluğa yol açmakla birlikte kronik hipoksi sonucu ölü doğuma neden olabilmektedir. Fetal kan hacminin %25'inden fazlasının (≥ 20 mL/kg) kaybı, yüksek ölü doğum oranlarıyla (%26) ilişkilendirilmiştir. (252).

Maternal dolaşımdaki fetal kan, Kleihauer-Betke boyasıyla tanınmakla birlikte flow sitometri gibi yöntemler de kullanılmaktadır. Kleihauer-Betke testi, yalnızca az sayıda hücrenin değerlendirilmesini içerdiğinden ve aşırı kanamalı vakalarda eksik tahmine yol açabileceğinden, kanama miktarını belirlemede kesin sonuçlar vermemektedir. Yalnızca önemli kanamanın (fetal kan hacminin $\geq 25\%$) ölü doğuma neden olması muhtemel olduğundan, her iki testin de değerlendirmenin bir parçası olarak yararlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, doğumun kendi başına büyük kanamaya neden olma olasılığı çok düşük olduğundan ve fetal hücreler doğumdan sonra 2 ila 3 haftaya kadar devam ettiğinden, doğumdan hemen sonra test yapılması mantıklıdır. Ek olarak klinik olarak belirgin maternal kanama yokluğunda da fetomaternal hemoraji görülebilmektedir. Masif FMK genellikle annenin bildirimiyle veya ultrasonla gösterilen fetal hareketlerin azalması veya olmamasıyla, sinüzoidal kalp hızı paterninin veya fetal hidropsun görülmesiyle teşhis edilmektedir (253). Fetal distress kanıtına rağmen, belirteçlerin çoğu şiddetli anemi için spesifik değildir ve bu nedenle FMK'nın antenatal tespiti zorlaşmaktadır. Bataille, orta serebral arterin tepe sistolik hızının (MCA-PSV) fetal anemi için daha duyarlı olabileceğini öne sürmüştür. Bu test, %12'lik yanlış pozitif oranıyla şiddetli fetal aneminin saptanması için en duyarlı olanıdır ve geç gebelik haftalarında daha az prediktiftir (254). Fetal hareketlerin azalması, masif FMK'dan daha yaygın olan diğer obstetrik durumların (FBK, maternal sedasyon ilacının kullanımı, sigara, maternal hipoglisemi ve bazı fetal yapısal anomaliler) belirtilerinden biri olabilmektedir. Dolayısıyla her zaman güvenilir bir yöntem değildir. Sonuç olarak, açıklanamayan fetal ölüm, nedeni bilinmeyen ciddi fetal distress, nonimmün fetal hidrops ve hemolitik olmayan neonatal anemi vakalarının tümünde masif FMK tanısı düşünülmelidir.

2.5.7. Alloimmünizasyon

Fetusta babadan geçen herhangi bir fetal kan grubu faktörü, annede bulunmadığında, antepartum veya intrapartum fetomaternal kanama sonucu annede immün reaksiyon gelişebilmektedir. Ayrıca maternal immün reaksiyon kan ürünü transfüzyonu sonucunda da oluşabilmektedir. Maternal antikorların oluşumu (alloimmünizasyon) bu antikorların değişken miktarlarda transplasental olarak fetal

dolaşıma geçmesine ve ilgili antikor tipi ve miktarına bağlı olarak bu transplasental geçiş fetus ve yenidoğanda hemolitik hastalığa neden olabilmektedir. Tanı konulmamış ve tedavi edilmemiş alloimmünizasyon belirgin düzeyde perinatal morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Gebelikte alloimmünizasyonun yönetiminde var olan protokollerle birlikte Doppler ultrasonografik değerlendirme, daha az riskle daha kapsamlı ve noninvaziv tetkiklere olanak sağlamıştır. Primigravid gebelerde Rh alloimmünizasyonu nadirdir, ancak büyükanne teorisi veya hamileliğin erken döneminde önemli FMK ile açıklanabilmektedir. Alloimmünizasyona neden olacak miktardaki kanamalar en sık olarak doğum sırasında gerçekleşmektedir. Sezaryen doğum, çoğul gebelik, kanamalı plasenta previa ve ablasyo plasenta, plasentanın elle çıkarılması gibi bazı özel klinik durumlar FMK miktarını artırabilmektedir. Bununla birlikte fazla miktarda kanama çoğu kez komplikasyonsuz normal doğumda olmaktadır. Maternal dolaşıma geçen 0,1 ml ve daha az miktarda fetal eritrosit çoğu zaman alloimmünizasyona sebep olabilmektedir. Anti-D antikorları ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçlarının riskleri iyi bilinmesine rağmen, diğer kırmızı kan hücresi antikorları ile alloimmünizasyon daha az bilinmektedir.

Hamilelik sırasında AB0 kan grubu tayini ve eritrosit alloimmünizasyonu ile sonuçlanabilecek maternal antikorlar için indirek Coombs testi genellikle doğum öncesi ilk ziyarette yapılmaktadır (255). Mevcut hamilelik sırasındaki duyarlılığın ölü doğumla sonuçlanma olasılığı çok düşük olduğundan, ilk testler normal ise tekrar testi gerekli değildir. Ancak, mevcut gebelik sırasında indirekt Coombs testi yapılmadıysa, değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Bu testler sonraki gebeliklerde tekrarlanmalıdır. Ayrıca 28. gebelik haftasında anti-D uygulamadan önce, postpartum ve gebelik sırasında gelişen herhangi bir olayda antikor taramasının tekrarlanması önerilmektedir. Klinik olarak anlamlı bir IgG alloantikoru tanımlandığında, yakın fetal izlem ve seri antikor titrelerinin takibi gerekmektedir. MCA-PSV ölçümü, Rh(D) alloimmünizasyonu ve FMK nedeniyle fetal anemiyi saptamak için son derece değerli bir araçtır. MCA-PSV gestasyonel yaşa göre 1,5 MoM'dan fazla olduğunda fetal anemi riski yüksektir (256). Bununla birlikte tek başına fetal anemiyi kanıtlamaz, bu nedenle hem tanı hem de izleme için transfüzyondan önce doğrudan hemoglobini belirlemek için genellikle

kordosentez yoluyla fetal kan örneklenmelidir. Ayrıca hidrops fetalis belirtileri de kordosentez endikasyonlarıdır (257).

Anti-D immünglobulin sadece daha önce D antijeni ile sensitize olmamış Rh negatif kadınlarda endikedir. Mevcut uygulamada, gebeliğin 28. haftasında (tekrar bakılan D antikor testi negatifse) ve bebeğin D pozitif olduğu doğrulanırsa doğumdan sonraki 72 saat içinde 300 µg anti-D immünoglobulin uygulanmalıdır. Çalışmalarda 50'den fazla farklı eritrosit antijeninin fetus ve yenidoğanın hemolitik hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte RhD, Rhc ve Kell antikorları, fetal anemi için intrauterin transfüzyon gerektirecek ciddi hastalığı olan veya hidropik ölü doğumla sonuçlanan fetusların çoğunluğunu oluşturmaktadır. Çalışmalarda Rhesus, K ve Lea kırmızı kan hücresi antikorları ile alloimmünizasyon erken doğum veya ölü doğum riskini artırmıştır (258).

Trombosit alloimmünizasyonu da ölü doğum nedeni olabilmektedir. Fetal veya neonatal alloimmün trombositopeni paternal geçişlidir ve maternal trombositlerde bulunmayan fetal trombosit antijenlerine karşı maternal alloimmünizasyondan kaynaklanmaktadır. Şiddetli olduğunda, fetal alloimmün trombositopeni, kafa içi kanama ve ölü doğumla sonuçlanmaktadır (259).

Antenatal yapılan çalışmalarda, sadece hafif fetal hemoliz görülmesi durumunda, 37-38. gebelik haftasında indüksiyonla doğumun başlatılması uygundur. Birçok invaziv işlem yapılması gereken şiddetli sensitize gebeliklerde, devamlı kord kanı örnekleme ve transfüzyon riskleri düşünülmeli ve erken doğuma bağlı neonatal riskler ile karşılaştırılmalıdır. Birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 32. gebelik haftasından sonra toplam neonatal yaşam oranı %95'in üzerinde olduğu düşünüldüğünde, planlamanın son transfüzyonun 30-32. gebelik haftasında uygulanıp ve sonrasında fetal akciğer matürasyonu için maternal steroid uygulamasının ardından 32-34. gebelik haftasında doğum yaptırılması şeklinde bir yaklaşım uygun olacaktır. Bazı yazarlar neonatal morbiditeyi azaltmak için mümkünse 36. gebelik haftasına kadar intravasküler transfüzyon yapılmasını önermektedir. Daha sonrasında 37 ve 38. gebelik haftalarında doğum yapılabilir (255).

2.6. Ölü Doğumun Değerlendirilmesi

Tablo 2.3. Ölü doğumun değerlendirilmesi (260)

Tüm vakalarda tavsiye edilenler	Kliniğe göre yararlı olanlar
- Fetal postmortem muayene - Fetal otopsi ve plasental patoloji - Karyotip veya mikroarray analizi - Lupus antikoagülanı, IgG ve IgM antikardiolipin ve anti-β2-glikoprotein antikorları - Fetomaternal kanama testi: Kleihauer Betke veya Flow sitometri testi	- Glikoz tarama testi (OGTT, HbA1c) - Sifiliz serolojisi, Parvovirus B19 antikorları - İndirek Coombs testi - Tam kan sayımı - Tiroid stimulan hormon (TSH) - Parenteral karyotip - CMV, toksoplazmozis için testler - Safra asitleri - Sonohisterogram - Toksikoloji taraması
Genel olarak faydalı olmayanlar	
- Rutin TORCH (toksoplazmoz, rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks) titreleri - Antinükleer antikor testi - Kalıtsal trombofili testleri	

Fetal ölüm tanısı için günümüzde kullanılan en basit ve güvenilir tanı yöntemi ultrasonografidir. Deneyimli ellerde ultrasonografinin fetal ölüm tanısındaki sensitivitesi ve spesifitesi %100'dür. Fetal kalp atımının gösterilememesi fetal ölüm için tanısaldır. Fetal hareketin olmaması, kranial kemiklerin birbiri üzerine geçmesi, cilt ve skalp ödemi ve nadiren intrafetal gaz görülmesi fetal ölüme ait diğer sonografik bulgulardır. Tüm ölü doğumlarda bebeğin hangi haftada olduğu ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bebeğin canlı olmadığından emin olunmuşsa hasta ve hasta yakınlarına hemen bildirilmelidir. Ölü doğan fetusun genel muayenesi, herhangi bir dismorfik özelliğe dikkat edilerek derhal yapılmalıdır. Fetusun ağırlığı, uzunluğu, baş çevresi, plasentanın ağırlığı not edilmeli; fetus ve plasentanın fotoğrafları (tüm vücudun, yüzün, ekstremitelerin, avuç içlerinin veya herhangi bir anormalliğin önden ve profilden fotoğrafları) çekilmelidir. Doğum sonrası bebekte herhangi bir malformasyon varsa kayıtlara geçirilmelidir. Ölü doğumdan önce ve sonra meydana gelen olaylarla ve bunun muhtemel nedenleri ile ilgili detaylı araştırmalara başlanılmalıdır. Postmortem muayene yalnızca büyük morfolojik anormallikleri belirlemekle kalmaz, aynı zamanda diğer ölü doğum nedenlerini

belirleyebilen nadir bulguları da belgeleyebilir. Postmortem muayene bulguları, ölüm nedeni olarak enfeksiyon, anemi, hipoksi ve metabolik anormallikleri doğrulayabilir.

Ölü doğumun en önemli ilk değerlendirmesi, kapsamlı tıbbi ve obstetrik geçmişin incelenmesini içermektedir. Ölüm nedeninin belirlenmesinde en yararlı tanısal testlerden biri olduğu için fetal otopsi her vakada önerilmelidir. Fetal otopsi sonrası vakaların %30'dan fazlasında ölüm nedeni hakkında bilgi sağlamaktadır. Plasenta, umbilikal kord ve fetal membranların eğitimli bir patolog tarafından yapılan genel ve mikroskopik değerlendirilmesi ikinci önemli unsurdur. Kromozomal testler birinci basamak genetik test olarak kabul edilir. Mikroarray analizi, FMK için tarama ve AFS antikör testleri önemli yer tutmaktadır. Hasta eğer fetal otopsiyi reddederse, eğitimli bir perinatal patolog tarafından dış değerlendirme yapılmalıdır. Diğer seçenekler arasında fotoğraflar, X-ray görüntüleme, USG, MRG ve kan veya deri gibi dokuların örneklenmesi yer almaktadır. Dolayısıyla en sık olan, anlamlı derecede tekrarlama riski bulunan ve tedavi edilebilir durumlar için yapılan testler daha mantıklı görünmektedir. Bunun yanında sporadik durumların belirlenmesinin de yararı olmaktadır. Bu sayede aileler duygusal olarak toparlanmakta ve gereksiz incelemelerden kurtulmuş olurlar. Tanısal çalışmalar klinik seyir ve incelemelerle elde edilen ipuçlarına göre yönlendirilmelidir (260).

Plasental muayene, viral veya bakteriyel enfeksiyon belirtilerini değerlendirmeyi içermelidir. Enfeksiyon, terme göre (%2), erken ölü doğumda (%19) daha sık görülmektedir. Fetal enfeksiyon için optimal test tartışmalı olsa da sifiliz için tarama testi önerilir. Diğer bakteriyel, viral, protozoal ve fungal patojenler için testler, klinik öykünün yanı sıra patoloji veya görüntüleme bulgularına göre yönlendirilmelidir. Fetal ölümün enfeksiyona bağlı olup olmadığını belirlemek için otopsi ve plasentanın histolojik incelemesi en iyi yöntemdir. Eğer histolojide enfeksiyon şüphesi varsa patologlar fetal dokuların kültür incelemesini yapmalıdır. Bununla birlikte, klinik veya histolojik kanıt yoksa, ölü doğumun değerlendirilmesi için yapılan TORCH (toksoplazma, rubella, CMV ve herpes virüsü) testlerinin faydası kanıtlanmamıştır (14).

Klinisyen, maternal obstetrik ve ilgili tıbbi geçmişi patoloji ekibine iletmeli ve ek analiz için gerekebilecek herhangi bir doku toplama talebinde bulunmalıdır.

Otopside önce ailelere bebeği görmeleri, tutmaları ve herhangi bir dini veya kültürel aktivite gerçekleştirmeleri için yeterli zaman verilmelidir. Ölü doğan bebeğin otopsi incelemesinin en önemli getirisi, fark edilmemiş mendelian hastalıkları açıklamaktır. Bu durum sonraki gebeliklere yaklaşımı değiştireceği için inceleme dikkatli yapılmalıdır. Tüm vücudun fotoğraflanması ve radyografisi özellikle otozomal resesif olan ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilen iskelet displazileri tanısında önemli ölçüde uygun olmaktadır. Diğer hastalıklar, de nova mutasyonlar sonucu ortaya çıkabilen otozomal dominant geçişli olabilmektedir. Bu ikisinin ayrımı önemlidir çünkü etiolojide de nova otozomal dominant mutasyon ise tekrarlama riski neredeyse sıfırdır. Kafanın korunarak otopsi yapılması, hiç yapılmamasına tercih edilebilir ve aileler için makul olabilir. Bazı hastanelerde bu konuda eğitilmiş personel olmadığı için perinatal otopsi hizmeti verilmemektedir.

İnvaziv testi reddeden kadınlarda, plasenta, kord veya iç fetal doku genetik analiz için gönderilebilir. Genetik analizler yeterli verime sahiptir ve uygun ebeveyn izni alındıktan sonra tüm ölü doğum vakalarında yapılmalıdır. Vakaların yaklaşık %8'inde bulunan anormallikler saptanabilmektedir. Fetal karyotip için fetal hücreler özellikle fetal ölümle doğum arasındaki süre uzunsa kültürde üremeyebilir. Karyotip veya mikroyarray analiz testleri, fetusta dismorfik özellikler, tutarsız büyüme ölçümleri, anormallikler, hidrops veya büyüme kısıtlılığı mevcutsa daha yüksek verim sağlamaktadır. Ölü doğum çalışmasına dahil edilen mikroyarray analizi, geleneksel karyotiplemeye kıyasla genetik anomalilerin tespit etmede daha başarılıdır (243). Fetal karyotipleme için prenatal tanısında amniyosentez işlemi en yüksek verime sahiptir ve doğumun hemen beklenmemesi durumunda özellikle değerlidir. Karyotip için lökositler tercih edilmektedir. Eğer kan hücreleri elde edilememişse, kabul edilebilir sitogenetik örnekler arasında; amniyotik sıvı ve koryonik plaka, göbek kordonu segmenti, kostokondral bölge veya patellar gibi düşük oksijen gerilimi altında gelişen bir örnek veya fetal doku örneğini içeren kordon giriş yerinin altından alınan bir plasental blok yer almaktadır. Fetal cilt örneği, incelemeler için yetersizdir. Örnekler laktatlı Ringer solüsyonundan oluşan steril bir doku kültürü ortamına yerleştirilir ve sitoloji laboratuvarına nakledilirken oda sıcaklığında saklanmalıdır. Kromozom analizi yapılması planlanan hücreler formaline koyulmamalıdır (245).

İki büyük çalışmada, ölü doğum değerlendirmesinin çeşitli bileşenlerinin verimi incelenmiştir. Tam bir değerlendirmeye tabi tutulan 512 ölü doğumdan oluşan SCRN çalışmasında ölü doğum nedenini saptamak için yararlı olduğu düşünülen testlerden %64,6'sı plasental patoloji, %42,4'ü fetal otopsi, %11,9'u genetik testler, %11,1'i antifosfolipid antikor testleri, %6,4'ü fetomaternal kanama testleri, %1,6'sı diyabet taraması, %0,4'ü parvovirüs ve %0,2'si sifiliz testleri olduğu belirtilmiştir. Bu testlerin faydası, her hasta için özelleştirilmiş bir yaklaşım önerecek şekilde klinik duruma göre değişkenlik göstermiştir. En yararlı testler plasental patoloji ve fetal otopsidir; ardından genetik test ve antifosfolipid antikorları için yapılan testler gelmektedir. SCRN çalışmasında plasental histolojinin, olası bir ölüm nedenine katkıda bulunan anormallikler olarak en yüksek pozitif sonuç (%52,3) oranına sahip olduğu görülmüştür. Test edilen ölü doğum vakalarında perinatal postmortem muayene %31,4, karyotip analizi ise %9 oranlarında pozitif bulgular vermiştir. Ayrıca tüm ölü doğumların %66,4'ü bu üç testten en az biri için pozitif sonuç vermiştir. Kalan klinik olarak belirtilen testler ölü doğumların çok daha küçük bir bölümünde pozitifdir. Bunları, antikardiyolipin antikorları (%4,8), lupus antikoagülanı (%3,2), feto-maternal kanama taraması (%4,6), alloimmün antikor taraması (%3,6), glikoz taraması, HgA1c veya fruktozamin testleri (%2,9), parvovirüs serolojisi IgM antikor (%2,0) ve sifiliz taraması (%0,4) oluşturmaktadır (20).

1.025 ölü doğumdan oluşan büyük bir Hollanda çalışmasında testlerin verimiyle ilgili SCRN sonuçlarını doğrulamıştır. Ölü doğum nedeninin belirlenmesi için en değerli testlerin plasental muayene (%95,7), fetal postmortem muayene (%72,6) ve sitogenetik analiz (%29) olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, kalıtsal trombofililer için test yapılması önerilmemektedir. İdeal olarak indüksiyondan önce yapılan Kleihauer-Betke testi, kadınların %11,9'unda fetomaternal kanama için pozitif olduğu görülmüş ve %1,3'ünün ölüm nedeni olarak belirtilmiştir. Bu nedenle, tüm ölü doğum vakalarında ölüm sonrası, plasental muayene, fetal postmortem muayene, sitogenetik analiz ve fetal-maternal kanama testi önerilmelidir (261).

Ölü doğum vakaları, olası nedenler açısından çok az değerlendirmeye tabi tutulabilir veya hiç değerlendirilmeyebilir. Hem SCRN hem de Hollanda

alışmalarında l doğum sonrası fetal muayene, plasental histoloji ve sitogenetik testin yanı sıra spesifik test sonuçlarına dayalı olarak l doğuma eşlik eden klinik durumlarda daha fazla ardışık test yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bir lm nedeni tespit edilebilirse, kayıp iin bir açıklama sağlayıp yas tutmayı kolaylaştırır. Ek olarak, başka bir hamilelik düşünen aileler, tekrarlama olasılığı ve sonraki bir hamilelikte daha iyi bir sonuç elde etmek için herhangi bir şey yapıp yapamayacaklarını bilmek isterler. Bu hastalar için sonraki gebeliklerinin durumunu iyileştirmek amaçlı olası stratejilerin yanı sıra tekrarlama riskinin belirlenmesi de önemli bir konudur. Bu sadece ölüm nedeninin belirlenmesiyle gerçekleştirilebilmektedir (262).

2.6.1. Plasentanın İncelenmesi

Plasenta, göbek kordonu ve fetal membranların eğitimli bir patolog tarafından genel ve mikroskopik muayenesi, ölü doğum değerlendirmesinin en yararlı temel bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (262). Miller ve ark. 144 l doğumu değerlendirdikleri bir çalışmada, laboratuvar ve klinik bulgularla sadece 35 vakanın ölüm nedenini belirlemişlerdir. Bir sonraki adımda, plasental patoloji testleri vakaların %61'inde olası ölüm nedenini belirlemiş ve fetal otopsinin eklenmesiyle de l doğumların %74'ünün olası nedeni teşhis edilmiştir (263). Plasenta, kord veya zarların histolojik incelemesiyle l doğumların %11-65'inde bir ölüm nedeni belirlenebilmektedir (10). şekil ve boyuttaki bozukluklar ve villöz morfolojideki mikroskopik varyasyonlar gibi plasentanın makroskopik anormallikleri sıklıkla plasenta fonksiyonunu yansıtır (264). Plasental patolojik lezyonları etkileyen faktörlerin belirlenmesi, altta yatan plasental etiyolojisiyle l doğumun patogenezinin, tanı ve tedavisinin anlaşılmasını kolaylaştırmıştır (265). Plasental ağırlık, gebelik haftasına göre belgelenmeli ve not edilmelidir. Genel değerlendirmeye ablasyo plasenta, enfeksiyon, genetik anormallikler ve anemi hakkında bilgi sağlayabilmektedir. Plasental damarların ve zarların incelenmesi, özellikle çoğul gebeliğin sebep olduğu l doğumları da ortaya çıkarabilmektedir. Plasental değerlendirmede koryonisite ve vasküler anastomozlar belirlenmelidir (266). Endokrin hastalıkları olan annelerdeki ölü doğum vakalarında, plasenta patolojileri ölü doğum nedeni olarak bulunmuştur. Özellikle rapor edilen en sık

plasenta patoloji ablasyo plasenta olmaktadır. Metabolik hastalık durumları, plasenta yatağında maternal vasküler malperfüzyona yol açmaktadır ve desidual arteriyopati ve plasental enfarktüsler en çok görülen patolojilerdendir. Bu durum ölü doğum vakalarının tanısall çalışmasında plasentanın histopatolojik değerlendirmesinin önemini doğrulamaktadır (267). Plasental patolojide, gebelik yaşına göre beklenen ağırlığın %5'inden az olması olarak tanımlanan bir SGA plasentasını ortaya çıkarabilmektedir. Bu genellikle azalmış uteroplazental kan akışı nedeniyle bozulmuş villöz büyüme ve gelişme ile ilişkilidir. Bu bulgu sıklıkla preeklampsi veya eklampsi gibi maternal vasküler hastalıklarda, hipertansiyon ve böbrek hastalığıyla birlikte olan diyabette görülmektedir. Kronik enfeksiyonlarda (TORCH) ve anöploidilerde de plasental büyüme bozulur. Maternal hipertansif hastalıklarda, plasentada sıklıkla çoklu enfarktüs ve desidual vaskülopati izlenmektedir. Gestasyonel yaşa göre büyük plasenta, gebelik yaşına göre beklenen ağırlığın %95'inden fazla olması olarak tanımlanmaktadır. İmmün veya nonimmün nedenler, DM ve spesifik (örn; sifiliz) enfeksiyonların bir sonucu olarak hidrops fetaliste görülebilmektedir (268). Umbilikal kord düğümleri ve dolanmaları not edilmeli ve dikkatlice yorumlanmalıdır.

Klinik sonuçların tahmin edilmesinde plasental patoloji bulgularının Amsterdam ve Dublin kriterleri kullanılarak incelenebilmektedir (237, 269). Yakın tarihli çalışmalarda ölü doğum nedenleri için kullanılan ReCoDe sınıflandırılmasında, plasentanın histopatolojik incelemesinden elde edilen bulgulardan yararlanılmıştır (270). Günümüzde plasental disfonksiyona sekonder gerçekleşen ölü doğumun potansiyel nedenleriyle ilişkili somatik mutasyonları araştırmayı amaçlayan moleküler çalışmalar da yapılmaya başlanmıştır (271). Ölü doğumdan sonra plasentanın histopatolojik incelemesi, açıklanamayan ölü doğumların azalmasını sağlamaktadır (272). Dolayısıyla sağlık sistemlerine harcanan maliyet de azalır, çünkü açıklanamayan ölü doğumdan sonraki hamilelik, ölü doğum nedeninin bilinmesinden daha fazla maliyetlidir (273). Sonuç olarak plasental patolojik durumlar, yüksek gelirli ülkelerde en sık ölü doğum nedenidir. Plasental muayeneden elde edilen bilgiler, açıklanamayan ölü doğum olasılığını azaltır ve sonraki gebelikler hakkında prognostik bilgi sağlar. Ölü doğumdan sonra plasenta mutlaka histopatolojik değerlendirmeye gönderilmelidir (266).

2.6.2. Ölü Fetusun İncelenmesi

Çoğu durumda ölü doğumun kesin nedeni, yapılan araştırmalara rağmen açıklanamamakta veya birçok vaka çeşitli faktörlere bağlanmaktadır. Fetal otopsi, çoğu uzman tarafından ölüm nedenini belirlemede en yararlı tanısal testlerden biri olarak kabul edilmektedir (14). Fetal otopsi %26 -51 oranında yeni bulgular vererek ölü doğum nedenlerinin belirlenmesine katkı sağladığı görülmüştür. Morfolojik anormalliklerin yanı sıra ölü doğumun diğer nedenlerini doğrulayan daha ince ayrıntıları da belgelendirilmektedir. Fetal otopside dismorfik özellikler, tutarsız büyüme ölçümleri, anormallikler, hidropsler veya büyüme kısıtlaması mevcut olduğunda verim artmaktadır (261). Ölü doğan fetuslarda, yenidoğanlara göre, herhangi bir izole doğum defekti sıklığı daha yüksektir. Perinatal otopside, fetusun genetik ve dismorfoloji konusunda deneyimli bir patolog hekim tarafından muayene edilmesi tercih edilmektedir. Ayak uzunluğu, gebelik yaşını belirlemek için özellikle 23. gebelik haftasından önce faydalı olabilmektedir. Tam bir otopsi yapıldığında, perinatal otopsi için yayınlanmış kılavuzlar ve protokoller takip edilmelidir (274).

Doğum öncesi görüntüleme ve genetik tanıdaki ilerlemelere rağmen fetal postmortem muayene için mevcut altın standart; genel bir muayene, beyin dâhil iç organların sistematik diseksiyonları ve histopatolojik analizi içeren invaziv otopsidir. Bununla birlikte invaziv otopsi için dünya çapında rıza oranlarının azalması nedeniyle, invazif olmayan farklı postmortem görüntüleme teknikleri de ortaya çıkmıştır. Aileler tam bir otopside rahatsızlarsa, kısmi otopsi ve genetik testler önerilmelidir. Geleneksel otopsinin önemli bir bileşeni organların anatomik muayenesini içerdiğinden, manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi ve BT gibi görüntüleme teknikleri olası alternatiflerdir. MRI teknolojisinin yaygın kullanımıyla fetal ölümün bazı nedenlerini ortaya çıkabilmektedir (275). Yapılan bir çalışmada toplam 5.190 ölü doğum olgusunun, 362 tanesine otopsi uygulanmış ve olguların otopsi bulguları retrospektif olarak incelenmiştir. Fetusların %53'ünün erkek, %43'ünün kız olduğu görülmüş, %4'ünde ise cinsiyet ayrımı yapılamamıştır. Fetal otopsi tanılarının dağılımında ilk sırayı %45 oranla doğumsal anomaliler almıştır. Bunu %27 oranla anoksi, %10 oranla enfeksiyon izlemiştir. Çalışmada, doğumsal anomalilerden en sık (%19,3) nöral tüp ve merkezi sinir sistemi anomali

saptanmıştır. Bunu %11,8 ile iskelet ve %10,2 ile böbrek anomalileri izlemiştir (276). Ölü doğum vakalarının otopsiye yönlendirilmesi için tanımlanmış bir protokol yoktur. Fetal otopsi, ağırlık, ölçümler ve kafatası, göğüs, karın ve pelvisin iç değerlendirmesi dahil olmak üzere eksiksiz yapılmalıdır. Ayrıca iç organların ayrı ayrı tartılması ve mikroskopik olarak da değerlendirilir. FBK'nın teşhisi için referans büyüme eğrileri ve beynin karaciğer ağırlığına oranı kullanılmaktadır.

Minimal invaziv otopsi olarak da bilinen minimal invaziv doku örnekleme, kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda ölüm nedenlerinin doğru tespitini için geliştirilmiştir. Tam otopsi ile karşılaştırıldığında, minimal invaziv yöntem fiziksel olarak daha az yıkıcı, daha hızlı ve sosyokültürel olarak daha kabul edilebilir gibi görünmektedir (277). Minimal invaziv otopsi, vakaların %68-89'unda yapılan tam tanı otopsilere karşı doğrulanmıştır (278). Tam tanı otopsilerinin mümkün olmayabileceği yüksek ölümlü ortamlarda kolayca kabul edilebileceği gösterilerek minimal invaziv prosedürlere onay verilmiştir. MITS için uygunluk kriterleri, doku otolizi miktarını ve potansiyel ölüm sonrası aşırı büyümeyi sınırlamak için ölümlerin ilk 36 saat içinde (veya soğutulmuşsa ≤ 72 saat) bildirilmesi gerekmektedir (279). Sözlü otopsi ise ölüm nedeninin tıbbi olarak belgelenme sistemlerinin zayıf olduğu yerlerde nüfus düzeyinde olası ölüm nedenlerini belirlemek için yapılan pratik bir yöntemdir (280). Fetal otopsinin sınırlamalarını ve maliyetlerini göz önünde bulundurarak, otopsiye ihtiyaç duyan vakaları belirlemek için bir kılavuz tasarlamak gerekmektedir. Fetal otopsi, plasental muayene ve klinik bilgiler, açıklanamayan ölü doğumların oranını azaltabilmektedir (281).

2.6.3. Maternal Değerlendirme

Maternal ve fetal öykünün temel bileşenleri; mevcut gebeliğin detayları, annenin tıbbi öyküsü, gebelik geçmişi ve aile öyküsü olmak üzere 4 grupta incelenmelidir. Fetomaternal kanama ölü doğumun nadir bir nedeni olmasına rağmen Kleihaur-Betke testi, kanamanın boyutunun tanımlanması ve ölçülmesi için yapılmaktadır. Anne dolaşımındaki fetal hücreleri ölçmek için akış (flow) sitometri, Kleihauer-Betke testinden daha doğru sonuçlar verebilmektedir. Ayrıca bu testleri

ideal olarak doğum indüksiyonundan önce yapmak gerekir. Fakat ölü doğum vakalarında önceden yapılmamışsa test yine de doğumdan sonra yapılmalıdır (282).

Kalıtsal trombofililer için rutin testler önerilmez. Kalıtsal trombofililer için tarama testi, maternal veya ailesel tromboembolik hastalık ve sistemik lupus eritematozis öyküsü olması veya plasental yetmezliğe (FBK, plasental infarktüs, oligohidramniyos ve preeklampsi vs) ilişkin net kanıtlar varsa yapılmalıdır. Aksi takdirde birçok kadın ölü doğumla ilişkisi olmayan kalıtsal trombofililer için pozitif teste sahip olacaktır (77). Antifosfolipid sendromu için antikardiyolipin ve anti- β 2 glikoprotein-I IgG ve IgM antikorları ve lupus antikoagülan antikorlarına bakılmalıdır. Özellikle FBK, şiddetli preeklampsi veya diğer plasental yetmezlik kanıtlarının eşlik ettiği durumlarda antifosfolipid antikor testleri önerilir. Bu testlerin doğruluğu en iyi gebeliğin olmadığı dönemde ortaya çıkmaktadır. Testler pozitif kabul edilirse, ancak 12 hafta sonra tekrar edilmelidir. Açıklanamayan ölü doğumlarda antifosfolipid antikorlarının test edilmesi desteklenmektedir (283).

Parvovirüs ve sifiliz seroloji testleri ölü doğumla ilişkilendirildikleri için yaygın olarak önerilmektedir. Bununla birlikte bu testlerin faydaları belirsizdir ve anamnezde veya otopsi ve plasental histolojide şüpheli vakalar için kullanılabilir. Bu vakalarda maternal veya neonatal seroloji, fetal dokulardan elde edilen bakteriyel veya viral nükleik asitler için testler yapılabilir. Bununla birlikte klinik veya histolojik kanıt eksikse, enfeksiyon için testlerin verimi düşüktür. SLE'nin diğer bulgularının yokluğunda pozitif bir antinükleer antikor testi muhtemelen önemsizdir. Bu nedenle subklinik maternal hastalık için rutin testler önerilmez. Seçili hastalarda alloimmünizasyonunu ekarte etmek için daha önceki gebelikte yapılmamışsa indirekt Coombs testi önerilir. Maternal idrarda yapılan toksikoloji taraması, plasenta dekolmanı durumlarında veya madde kullanımından şüphelenildiğinde yapılmalıdır. Uterus malformasyonlarından şüphelenildiğinde, örneğin servikal yetmezlik, erken doğum ve PPRM ile ilişkili ölü doğumları varlığında uterus kavitesinin değerlendirilmesi düşünülmelidir.

Annenin değerlendirilmesi için yapılan ileri testler, postmortem muayene ve plasenta histolojisinin sonuçlarının yanı sıra öykü, fizik muayene ve klinik koşullara göre yönlendirilmelidir. Örneğin, kaşıntı veya karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme durumlarında safra asitlerinin değerlendirilmesi uygundur

Fetus, gebelik yaşına göre büyükse diyabet taraması (OGTT, HgA1c) endikedir. GDM tanısında tek basamaklı 75 gram OGTT testi kullanılır. Eğer iki saatlik OGTT testinde tek bir sonuç eşik değerinde veya daha fazla çıkarsa (Açlık: 92 mg/dL; 1. saat: 180 mg/dL; 2. saat: 153 mg/dL) GDM tanısı konulmaktadır. Gebeliğinde tıbbi problemleri olan bir kadına pek çok test yapılarak ölü doğumun nedeni belirlenebilmektedir.

2.6.4. Ölü Doğumun Tekrarlama Riski

Günümüzdeki bilgiler ışığında ilk gebeliği ölü doğum ile sonuçlanan bireylerde, daha önce ölü doğum yapmamış kadınlara göre sonraki gebeliğinde ölü doğum görülme riski önemli ölçüde artmaktadır. Önceki ölü doğumun değerlendirilmesi tekrarlama riskinin belirlenmesi açısından önemlidir. Tekrarlayan ölü doğum riski İspanyol olmayan siyahi kadınlarda, beyaz kadınlara göre daha yüksektir. Tekrarlama riski altta yatan ve riskli medikal, obstetrik veya genetik durumunun olup olmasına göre sınıflandırılır. Önceki ölü doğum, sonraki gebelikte FBK, preeklampsi, ablasyo plasenta ve prematürite gibi diğer olumsuz sonuçları da artırmaktadır. (284). Nijkamp ve ark. (285) yaptıkları bir çalışmada, erken doğum ve plasental bozuklukların sonraki gebelikte tekrar ortaya çıktığını ve vakaların yarısında indeks ölü doğumdaki ölüm nedeni ile sonraki gebelikler arasında bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Monari ve ark. maternal plasental vasküler bozukluklarla ilişkili ölü doğumların, bilinmeyen bir nedene veya başka bir nedenle ölü doğum yaşayanlara kıyasla, tekrarlayan olumsuz gebelik sonuçlarının daha yüksek olduğunu görmüşlerdir (286).

Ölü doğumdan sonraki gebeliklerdeki risklerin araştırıldığı çalışmalarda da belirtildiği gibi, ultrasonla veya Doppler hız ölçümünde saptanan fetal büyüme anormallikleri, preeklampsi ve antepartum kanama nedeniyle en sık iyatrogenik erken doğuma sebebiyet vermektedir (287). Ölü doğumun önlenmesi, en yüksek risk altındaki kadınların belirlenmesini gerektirir. Irk, parite, ileri anne yaşı ve VKİ gibi gebelik öncesi risk faktörlerinin yanı sıra ölü doğum riskini tahmin etmek için maternal biyokimyasal belirteçlerin kullanımının ölü doğum tahminindeki yeri net değildir. Çoğu durumda, kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen etiyolojiye ilişkin bilgiler yetersiz olması nedeniyle ölü doğum açıklanamamaktadır (60). Tekrarlayan

fetal ölüm oranları, diyabet veya hipertansiyon gibi tıbbi komplikasyonları olan kadınlarda veya ablasyo plasenta gibi önemli nüks riski olan obstetrik sorunları olanlarda daha yüksektir (288).

Önceki gebelikte ya da devam eden gebelikte yaşanan birinci trimester komplikasyonları, normal plasentasyonu bozarak geç gebelik komplikasyon riskini arttırmaktadır. Erken gebelik komplikasyonları genellikle 12. haftadan önce gerçekleşir ve plasental gelişimi etkiler. Plasentasyondaki bu bozukluk, serbest radikallerin artışıyla ilişkilidir. Bu durum plasentanın gelişimini, fonksiyonunu ve sonuç olarak anne ile fetusun durumunu etkileyebilmektedir. Ancak çoğu zaman bu durum klinisyenler tarafından göz ardı edilmektedir. İntrauterin hematoma eşlik ettiği ya da etmediği düşük tehdidi, düşük ve kaybolan ikiz sendromu (vanishing twin) gibi erken gebelik komplikasyonları, tüm dünyada yaygın görülmektedir. Güncel meta-analizler, erken gebelikte yaşanan olaylardan sonraki gebeliklerin olumsuz sonuçlar açısından nerdeyse beş daha riskli olduğunu bildirmektedir. Literatürdeki veriler, plasentayı ilgilendiren erken gebelik komplikasyonları ile kötü obstetrik ve perinatal sonuçların bağlantılı olduğunu göstermektedir (287).

2.6.5. Sonraki Gebeliğin Yönetimi

Ölü doğumdan sonraki gebeliğin yönetimi öncelikle ayrıntılı tıbbi ve obstetrik geçmişin incelenmesiyle başlamaktadır. Ölü doğum sonrası değiştirilebilir risk faktörlerinin gözden geçirilmesi, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, sigarayı bırakma, gebe kalmadan önce kilo verme ve diyabet için tarama gebelik öncesi yapılması gerekenlerdir. İlk prenatal muayenede, vücut kitle indeksine göre gebelik süresince alınması gereken toplam kilo hesaplanır ve buna göre diyet ve egzersiz programı düzenlenir. Ailenin genetik durumu varsa genetik danışmanlık önerilir. Ölü doğum ile sonraki gebelik arasındaki sürenin altı aydan daha kısa olması, preterm eylem ve FBK riskini düşük de olsa arttırmaktadır (289).

Ölü doğumdan sonra sonraki gebeliğin yönetimi için verilen tavsiyeleri destekleyecek çok az kanıt bulunmaktadır. Birçok vakada müdahaleden fayda görecektir bir neden bulunamayacaktır. Açıklanamayan ölü doğum vakalarından sonraki gebeliklerde Doppler ultrasonografi, biyofizik profili, amniyon sıvı volümü ölçümü ve fetal büyümeyi değerlendirmek için seri ultrasonografi ve nonstress

testler takip için kullanımı sıklıkla önerilmektedir. Ölü doğum öyküsü olan kadınlar, plasental yetmezlikle karakterize FBK, ablasyo plasenta, preeklampsi ve preterm doğum gibi obstetrik komplikasyonlar için daha risk altındadır ve bunların tümü antenatal testlerle saptanabilir. Tüm ölü doğumların neredeyse yarısı FBK ile ilişkili olduğundan, 28. gebelik haftasından başlayarak fetal büyüme için seri ultrasonlar yapılabilir. FBK kanıtı varsa, fetal büyümeyi izlemek için ultrasonla takip sıklığı artırılabilir. Daha önce ölü doğum yapmış tüm kadınlarda, fetal hareketin ve fetal tekme sayımlarının maternal değerlendirmesine, gebeliğin 28. haftasında başlanabilir. Bununla birlikte, normal antepartum testlerine rağmen görülen ölü doğumlar sebebiyle erken antepartum sürveyansın ölü doğumu tahmin edemeyeceği belirtilmektedir. Yazarlar bu nedenle antepartum sürveyansın 32. hafta veya sonrasında başlatılmasını önermektedir. ACOG bu sonucu desteklemekte ve ölü doğum öyküsü olan sağlıklı hamile kadınlarda antepartum testlerine 32-34. haftalarda başlanmasının uygun olduğunu belirtmektedir (46).

Antepartum fetal sürveyansı 32. gebelik haftasından önce yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Ölü doğum riski olan olgularda plasental nedenleri azaltmak için en yaygın kullanılan önleyici tedavi aspirindir. Geceleri bir kez 150 mg aspirin, ideal olarak gebeliğin 16. haftasından önce genellikle 12. haftada başlanır ve en az 36. haftaya kadar devam edilir (290). Aspirinin FBK ve preeklampsiyi önlemede ve perinatal ölüm riskini azaltmada %40 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (262). Daha önce 32. gebelik haftasında veya sonrasında ölü doğum yapmış hastalar için 32. haftada veya önceki ölü doğumun tanı aldığı gebelik haftasından 1-2 hafta önce başlayarak haftada bir veya iki kez antenatal fetal takip önerilmektedir. 32. gebelik haftasından önce meydana gelen ölü doğum için, antenatal sürveyansın bireyselleştirilmiş zamanlaması düşünülebilir. Yüksek riskli durumları olan gebeliklerde ise bu testler daha erken başlatılabilir. Bununla birlikte, bu yaklaşım maternal morbidite ve maliyet artışıyla ilişkili olarak değişmektedir. Anormal veya şüpheli testler sonucu gerçekleşen iyatrojenik erken doğum oranları sonucu bebeklerin ölüm riskinin de arttığı görülmektedir. Daha önce açıklanamayan ölü doğum yapmış bir hastanın doğum öncesi sürveyansını yöneten klinisyene rehberlik edecek çok az veri bulunmaktadır. Tekrarlayan ölü doğum riski, anne ırkına, ölü

doğum etiyojisine, gebelik yaşına ve FBK gibi önceki ölü doğum özelliklerine bağlı olarak 10 kata kadar artabilmektedir (291).

Ölü doğum için bir klinik tahmin modelinin geliştirilmesiyle ilgili değişkenleri belirlemeyi amaçlayan sistematik bir derlemede, hiçbir belirtcin yararlı tarama performansına sahip olmadığı ancak anne yaşı, VKİ ve önceki olumsuz gebelik sonuçları öyküsü, PAPP-A, plasental büyüme faktörü ve UtA-PI'nın en iyi performans gösteren testler olduğu gösterilmiştir (292). Aşırı ve gereksiz müdahalelerden kaçınarak olumsuz gebelik sonuçları açısından yüksek riskli kadınlara yönelik bakımın bireyselleştirilmesinin yararı daha çok olacaktır (293).

FBK olan bebeklerde ölü doğum riski nedeniyle sıkı takip önerilmektedir. Plasentadaki kan akışı direncindeki artış hızı, erken başlangıçlı FBK ve fetal ölüm riskinin birincil belirleyicisidir. Yakın tarihli bir meta-analiz, erken başlangıçlı FBK ile ilişkili fetal ölümün olasılık oranının, UA diyastol sonu akım olmadığında 3,59, ters akım olduğunda 7,27 olduğunu bildirmiştir. Benzer şekilde, duktus venozus akışının olmadığı veya tersine dönmesi, kötüleşen plasenta disfonksiyonu ve bozulmuş fetal kalp fonksiyonuyla ilişkilidir. Diyastol sonu UA akışının olmadığı veya tersine döndüğü erken başlangıçlı FBK'da, anormal duktus venosus Doppler ölçümleri ölü doğum riskinin daha da artmasıyla ilişkilendirilmiştir (294). Fetal ventriküler kanın, beyne artan perfüzyonu sonucu beyin koruyuculuğu etkisi ile yeniden dağılımı, fetal hipoksemi ve adaptasyonun varlığının önemli bir göstergesidir. Geç başlangıçlı FBK'da anormal MCA ölçümleri, sonraki 4-7 gün içinde artan ölü doğum riskiyle ilişkilendirilmiştir. UA ve MCA'nın pulsatilite indeksinin (serebroplasental oran, CPR) daha hassas olduğu kabul edilmektedir (295).

Fetal kalp hızının değişiklikleri FBK'nın terminal aşamasında, fetal ölümden önceki 1-2 gün içerisinde görülmektedir (296). Birçok çalışma, azalmış fetal hareket (AFH) olduğunu bildiren kadınların perinatal sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir (297). AFH'nin antepartum ölü doğumlarda daha sık meydana geldiği fakat ölü doğumların %8'inde kasılmaların fetal hareketler olarak yanlış yorumlandığı bulunmuştur. Bu, intrapartum ölü doğum yapan kadınlarda muhtemelen AFH olduğu, ancak bu azalmış hareketleri

farketmediği anlamına gelmektedir (298). Ölü doğum vakalarındaki azalmış fetal hareketlerin plasental yetmezlikle ilişkili olduğu bulunmuştur (299). Azalmış fetal hareketle FBK ve ölü doğum arasındaki bağlantı, AFH ile başvuran ve canlı doğum yapan kadınlarda plasental disfonksiyon kanıtı ile desteklenmektedir (300). Ölü doğum sonucu ile fetal hareket farkındalığının araştırıldığı geniş çaplı bir çalışmada, ölü doğum oranlarında azalma gösterilmemiş, doğum indüksiyonunda ve hastaneye yatışlarda artış izlenmiştir. Fetal tekme sayımıyla ilgili en iyi uygulamalar, fetal hareket paterni konusunda farkındalığın teşvik edilmesini, azalan fetal hareket şikayetlerine dikkat edilmesini, şikayetleri sistematik bir şekilde ele almayı ve müdahaleleri güvenli bir şekilde uygulamak için ortak karar vermeyi içermektedir (301). Yakın zamanlı devam eden bir çalışmada amaç, açıklanamayan ölü doğum hikayesi olan kadınlardaki azalmış fetal hareket algısı için standart bakıma ek olarak plasental biyokimyasal faktörlerin ölçülmesiyle yönlendirilen müdahalenin, tek başına standart bakıma kıyasla gebelik sonucunu iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmektir (302).

Doğum planı, üçüncü trimestere gelmeden aileyle konuşulmalıdır. Doğumun zamanlaması annenin kaygısına, servikal olgunluğa ve önceki ölü doğumun nedenine bağlıdır. Ölü doğumu önlemek için rutin iyatrojenik erken doğumun kanıtlanmış bir yararı yoktur. Çoğu zaman gebelik komplike değilse, 39. gebelik haftasında uygun serviks varlığında elektif indüksiyon önerileri uygun olmaktadır. Ölü doğumu önlemek için yapılan girişimlerin faydaları ile karşılaştırıldığında, erken doğumun neden olduğu maternal ve neonatal komplikasyonların artan risklerinin anlaşılması gerekmektedir. Ölü doğum öyküsü olan gebeler ve stresli bir dönemi yaşayan aileler genellikle sezaryenle doğumu tercih edebilirler. Ayrıca FBK olan fetusun vajinal doğumda fetal strese girme riski nedeniyle de hekimlerce sezaryen tercih edilebilmektedir. Annenin gebelikte sigara, alkol ve yasa dışı madde kullanımını bırakması gerekmektedir. Maternal obezite ($VKİ >30 \text{ kg/m}^2$) ölü doğum riskinin artmasıyla ilişkilendirildiğinden, gebe kalmadan önce normal bir $VKİ$ ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$) seviyesine ulaşmak için kilo vermesi önerilmektedir. Diyabet ve hipertansiyon gibi maternal tıbbi hastalıkların takip ve tedavisi, ölü doğum riskini açıkça düşürdüğü görülmüştür. Ölü doğum riskini azaltmaya yönelik tıbbi tedaviler, inflamasyonu azaltarak veya kan akışını arttırarak plasental işlevi

iyileştirmeyi amaçlamaktadır. AFS ile ilişkili ölü doğum riski; profilaktik düşük molekül ağırlıklı heparinle birlikte düşük doz aspirin tedavisiyle azalmaktadır (46).

Ayrıca yazarlar, tüm ileri yaştaki gebelere, rutin antepartum sürveyansın düşünülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Doğum eyleminin başlatılması, ölü doğumu önlemek için potansiyel bir stratejidir. İleri yaştaki (≥ 35 yaş) 619 kadında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 39. gebelik haftasında başlatılan doğum indüksiyonu, bekleme tedavisiyle karşılaştırıldığında, sezaryenle doğum oranında, anne ve yenidoğan sonuçları üzerindeki etkilerinde olumsuz bir durum görülmemiştir (303). Düşük riskli nullipar kadınlarda ise 39. haftada doğum indüksiyonunun perinatal ve maternal sonuçları belirsizdir. İsteğe bağlı indüksiyona karşı bekleme yönetimini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, 6106 düşük riskli nullipar kadında bekleme tedavisiyle 39. haftada elektif doğum indüksiyonu karşılaştırılmış, 39. haftada doğum eyleminin başlatılmasının perinatal ölüm dahil olumsuz gebelik sonuç riskini azaltmamasına rağmen, ikincil sonuçlarda daha düşük sezaryen doğum oranıyla sonuçlanmıştır (304).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Şekli

Çalışmamız; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 26/08/2020 tarih ve 2012-20 sayılı karar ile “çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığı” onayı alındıktan sonra 499 hasta ile retrospektif olarak gerçekleştirildi (Ek-1).

3.2. Araştırmanın Yeri ve Örneklemi

2018-2021 yılları arasındaki 4 yıllık sürede Antalya ili sınırları içindeki Antalya İl Sağlık Müdürlüğü’ne bildirilen kabul kriterini sağlayan n:499 ölü doğum vakası bulunmaktadır. Bu ölü doğum vakaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma evreninin çok büyük olmamasından dolayı örnekleme yöntemi kullanılmamış olup gruba tam sayım yapıldı. Olgular hakkındaki tüm bilgiler Antalya İl Sağlık Müdürlüğü’nün yazılı izni dahilinde bilgisayar kayıtlarından elde edildi (Ek-2).

3.3. Çalışmanın Dışlanma Kriterleri

Olguların seçilmesinde maternal yaşın 18-45 yaş arasında olmasına, gestasyonel haftanın son adet tarihine göre ve ultrasonografik olarak 22. hafta veya üzerinde olmasına, fetal ağırlığın 500 gram veya daha fazla olmasına, fetal kardiyak aktivitenin yokluğuna ve demografik verilerin eksiksiz olmasına dikkat edildi. Tüm olguların gebelik yaşı ve fetal kalp aktivitesi yokluğunun obstetrik ultrasonografiyle belirlendiği kayıtlarda saptandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS version 25.0 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodlardan yararlanıldı. Çalışmamızda bu verilerdeki ölü doğum yapmış kadınların demografik özellikleri (anne yaşı, paritesi), obstetrik öyküsü, maternal sistemik hastalıkları, gebelik şekli, gebelik takibi, doğumda gebelik haftası, fetus sayısı, fetus cinsiyeti, fetusun ağırlığı, amniyotik sıvı volümleri, doğum şekli, sezaryen endikasyonları, postoperatif komplikasyonları, fetal anomaliler, ölüm nedenleri gebelikte ortaya çıkan obstetrik komplikasyonlar değerlendirildi.

3.4. Verilerin Toplanması

Antalya İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı tarafından aylık gerçekleşen perinatal bebek ölümleri (22. hafta ve üzeri veya 500 gram ve üzeri ölü doğumları ve bebek ölümlerini kapsar) “İl Bebek Ölümlerini İnceleme Kurulu” tarafından değerlendirilir ve değerlendirme sonucu “Ölüm Bildirim Sistemi” ne girilir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Antalya İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı’na yazılı olarak başvuruldu. Ölü doğum verileri, alınan izinler doğrultusunda bilgisayar ortamından temin edildi. Bu verilerin birbiriyle olan ilişkileri araştırıldı. Çalışmanın ana kısıtlılığı, kohort çalışmasından ziyade retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olmasıdır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi konusunda; tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile verilmiştir. Çalışmada veri sayısının yüksek olması ve ölçümlerinin normallik varsayımlarını gerçekleştirdiği ve dağılımların parametrik dağılımlara uygun olduğundan parametrik testler kullanıldı (K-Sp>0,05). Çalışma gruplarında ölçümlerin incelenmesi için Varyans analizi testi uygulandı. Farklı olan grupların belirlenmesinde Sidak karşılaştırma testi yapıldı. Gruplara göre oransal değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacı ile Ki-kare analizi uygulandı. Çalışmada 0,05’ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) 25.0 ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmamız annenin demografik bilgilerini, tıbbi geçmişi ve annenin hastalıklarını, gebelik risk faktörlerini ve ölü doğum bilgilerini içermektedir. Çalışmada ölü doğumların %55,5'inin erkek ve %44,5'inin ise kız cinsiyetinde olduğu tespit edildi. Doğum şeklinin %7 ile ÜYTE ve %93 ile normal spontan gebelik olduğu tespit edildi. Gebelikteki fetus sayısının %92,4 ile tek ve %7,6 ile ikiz olduğu belirlendi. Gerçekleşen ölü doğumların %33,7'sinin annenin ilk doğumu olduğu görüldü. Annelerin ölü doğumlardan önce gerçekleşen bir doğumu var ise %4'ünün bir yıldan az, %12,8'inin 1-2 yıl arası ve %49,5'inin 2 yıldan fazla süre önce olduğu belirlendi. Ölü doğum yapan annelerin %10,6'sının eşleri arasında akrabalık ve %7,6'sının kan uyuşmazlığı olduğu görüldü. Annelerin %59,7'sinin tetanos aşılarının eksik olduğu, %16,8'ine hiç yapılmadığı, %23,4'ünün tam olduğu görüldü. Hamilelik izlemlerinin, %97,9 oranla kamuda, %1,1 ile üniversitede ve %0,9 ile özel hastanelerde gerçekleştirildiği tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Ölü doğumların genel özellikleri

Özellik		Sayı (n)	Yüzde (%)
Bebek Cinsiyeti	Erkek	274	55,5
	Kız	220	44,5
Gebeliğin Şekli	ÜYTE	35	7,0
	Normal	464	93,0
Bu Gebelik İçin Fetus Sayısı	Tek	461	92,4
	İkiz	38	7,6
Annenin İlk Gebeliği Mi?	Evet	168	33,7
	Hayır	331	66,3
Annenin Bir Önceki Gebeliği ile Ölen Bebeğin Doğumu Arasındaki Süre	İlk gebelik	168	33,7
	1 yıldan az	20	4,0
	1-2 yıl arası	64	12,8
	2 yıldan fazla	247	49,5
Anne-Baba Arasında Akrabalık	Evet	53	10,6
	Hayır	446	89,4
Anne-Baba Arasında Kan Uyuşmazlığı	Evet	38	7,6
	Hayır	461	92,4
Annenin Tetanos Aşıları	Eksik	298	59,7
	Yok	84	16,8
	Tamam	117	23,4
İzlemin Gerçekleştiği Kurum	Kamu	429	97,9
	Üniversite	5	1,1
	Özel	4	0,9

Annelerde izlem sonucunda %12,8’inde medikal sorunlar olduğu belirlendi. Bu sorunların %3,1’inin anemi, %40,6’sının HT, %20,3’ünün DM, %10,9’unun proteinüri ve %25’inin ise diğer rahatsızlıklar olduğu görüldü. Annelerin %9,4’ünde madde bağımlılığı olduğu tespit edildi. Madde bağımlılığı olan annelerin %2,1’inin alkol ve diğer, %95,7’sinin ise sigara bağımlılığı olduğu tespit edildi. Kadınların doğum şekillerinin %48,9’unun normal ve %51,1’inin sezaryen olduğu görüldü. Doğumların %1,8’inin ev ortamında, %98,2’sinin hastanede gerçekleştiği tespit edildi. Ölü doğum türünün %48,9’unun taze ve %51,1’inin masere olduğu tespit edildi. Vakaların %11,2’sinde amniyon sıvısında mekonyum olduğu belirlendi (Tablo 4.2).

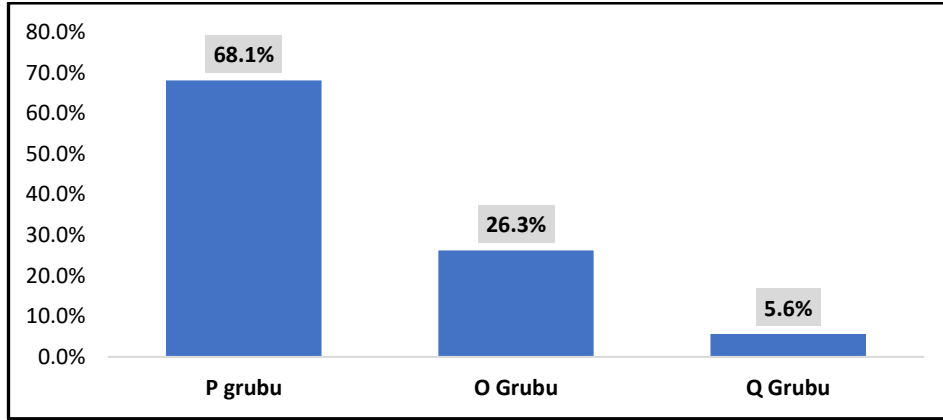
Tablo 4.2. Annenin klinik özelliklerine ilişkin bulgular

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Anne İzlemede Belirlenen Sorunlar	Anemi	2	3,1
	HT	26	40,6
	Diyabet	13	20,3
	Proteinüri	7	10,9
	Diğer	16	25,0
Annenin Madde Bağımlılığı	Evet	47	9,4
	Hayır	452	90,6
Madde Bağımlılığı Varsa Türü	Alkol	1	2,1
	Diğer	1	2,1
	Sigara	45	95,7
Bebegin Doğum Şekli	Normal	244	48,9
	Sezaryen	255	51,1
Doğumun Gerçekleştiği Yer	Evde	9	1,8
	Sağlık Kuruluşunda	490	98,2
Ölü Doğum Türü	Taze	243	48,9
	Masere	254	51,1
Amniyon Sıvısında Mekonyum	Evet	56	11,2
	Hayır	443	88,8

Çalışmada ölü doğum nedenleri ile ilgili ICD-10 kodlarının genel olarak 3 grup halinde yer aldığı görüldü. Bu gruplar, kodların başlangıç harfleri olan P, O ve Q harfleri ile adlandırıldı. Buna göre ölü doğumların %68,1'inin P, %26,3'ünün O ve %5,6'sının Q grubu ICD kodlarından oluştuğu tespit edildi. Ölü doğumların %23,6'sında birden fazla ICD kodlu nedenlerin olduğu tespit edildi (Tablo 4.3, Şekil 4.1).

Tablo 4.3. Ölü doğumla ilgili özellikler

Özellik		Sayı (n)	Yüzde (%)
Ölü Doğum Nedeni	P grubu	340	68,1
	O Grubu	131	26,3
	Q Grubu	28	5,6
Çoklu Ölü Doğum Nedeni	Evet	118	23,6
	Hayır	381	76,4



Şekil 4.1. Ölü doğum nedeni

Annelerin eğitim düzeylerinin %8,2'sinin okuryazar, %46,1'inin ilköğretim, %24,8'inin lise ve %20,8'inin ise lisans düzeyinde olduğu tespit edildi. Annelerin ikamet ettikleri bölgelerde %96,4'ünde en az 1 sağlık kuruluşunun olduğu tespit edildi. Ölü doğumların %15,2'sinin gebelikte bebek açısından şüpheli bir durumun olduğu belirlendi. Ölüm sebebi doğumsal anomali ve genetik hastalık ise %1,8'inin ailede benzer bir hikâye ve doğuştan anomalisi olan bireyin olduğu görüldü. Annelerin %14,6'sında kronik hastalık ve %9'unda ise ilaç kullanımı olduğu tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Anne ile ilgili özellikler

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Annenin Eğitim Durumu	Okuryazar	41	8,2
	İlköğretim	230	46,1
	Lise	124	24,8
	Lisans	104	20,8
İkamet Edilen Yerde Sağlık Kuruluşu Var mı?	Evet	481	96,4
	Hayır	18	3,6
Gebelikte Bebek Açısından Şüpheli Durum Olmuş mu?	Evet	76	15,2
	Hayır	423	84,8
Ölüm Sebebi Doğumsal Anomali, Genetik Hastalık vb. ise Ailede Benzer Hikâye ve Doğuştan Anomalisi Olan Birey Var mı?	Evet	9	1,8
	Hayır	490	98,2
Annenin Kronik Hastalığı Var mı?	Evet	73	14,6
	Hayır	426	85,4
Annenin İlaç Kullanımı Var mı?	Evet	45	9,0
	Hayır	454	91,0

Ölü doğumlarda gerçekleşen gebelik haftasının ortalama $31,32 \pm 5,43$ olduğu görüldü. Ölü doğumlardaki doğum ağırlığının $1734,81 \pm 1018,47$ gram olduğu belirlendi. Anne yaşının $29,94 \pm 6,37$ seviyesinde olduğu belirlendi. Annenin daha önceki gebeliklerindeki canlı doğum sayısının $1,71 \pm 1,18$ düzeyine olduğu tespit edildi. Annenin önceki gebeliklerindeki kendiliğinden düşük sayısının $0,70 \pm 0,89$, isteyerek düşük sayısının $0,02 \pm 0,18$ olduğu belirlendi. Annenin ölü doğum öncesi gebeliğinde ortalama $2,70 \pm 1,48$ gebelik izlem sayısına sahip olduğu belirlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Ölçümlerin incelenmesi

Ölçümler	X $\pm$ s.s.
Gebeliğin Süresi (hafta)	31,32 $\pm$ 5,43
Doğum Ağırlığı (gr)	1734,81 $\pm$ 1018,47
Annenin Bu Doğumdaki Yaşı	29,94 $\pm$ 6,37
Canlı Doğum Sayısı	1,71 $\pm$ 1,18
Kendiliğinden Düşük Sayısı	0,70 $\pm$ 0,89
İsteyerek Düşük Sayısı	0,02 $\pm$ 0,18
Ölü Doğum Sayısı	0,10 $\pm$ 0,36
Annenin Gebelikteki İzlem Sayısı	2,70 $\pm$ 1,48

4.2. Ölü Doğum Nedenlerine Göre Genel Özelliklerin İncelenmesi

Çalışma gruplarında bebek cinsiyetinin farklı oranlarda olmadığı tespit edildi ($p=0,51$). Çalışmadaki P, Q ve O grubu ölü doğumlarda kız ve erkek bebek oranlarının benzer seviyelerde olduğu görüldü.

Gebelik şeklinin çalışma gruplarında farklı oranlarda olmadığı tespit edildi ($p=0,64$). Çalışmadaki P, Q ve O grubu ölü doğum gruplarında normal ve ÜYTE ile gebelik oranlarının benzer seviyelerde olduğu görüldü.

Fetus sayısının çalışma gruplarında farklı oranlarda olmadığı tespit edildi ($p=0,93$). Çalışmadaki P, Q ve O grubu ölü doğum gruplarında tek ve ikiz fetus görülme oranlarının benzer seviyelerde olduğu tespit edildi.

Annenin ilk gebeliği olması durumunun çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,04$). Çalışmadaki P grubundaki ölü doğumların, daha

yüksek oranda ilk gebelikte gerçekleştiği tespit edildi. Q ve O grubunda ise ikinci ve sonraki gebeliklerde ölü doğumun gerçekleştiği ifade edilebilir.

Annenin bir önceki gebeliği ile ölen bebeğin doğumu arasındaki sürenin çalışma gruplarında farklı oranlarda olmadığı tespit edildi ($p=0,32$). Çalışmadaki P, Q ve O grubunda ölü doğum ile önceki gebelik arasındaki sürelerin benzer seviyelerde olduğu tespit edildi.

Eşlerin akraba olması durumu çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,04$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarında daha yüksek oranda akraba evlilikleri gerçekleştiği tespit edildi.

Eşler arasında kan uyuşmazlığı olması durumu çalışma gruplarında farklı oranlarda olmadığı tespit edildi ($p=0,46$). Çalışmadaki P, Q ve O grubu ölü doğum vakalarında kan uyuşmazlığının oranlarının benzer seviyelerde olduğu tespit edildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Ölü doğum nedenlerine göre genel özelliklerin incelenmesi

		Ölü Doğum Nedeni						p
		P grubu		O Grubu		Q Grubu		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Bebek Cinsiyeti	Erkek	190	56,2	70	54,7	14	50,0	0,51
	Kız	148	43,8	58	45,3	14	50,0	
Gebeliğin Şekli	ÜYTE	26	7,6	8	6,1	1	3,6	0,64
	Normal	314	92,4	123	93,9	27	96,4	
Bu Gebelik İçin Fetus Sayısı	Tek	315	92,6	120	91,6	26	92,9	0,93
	İkiz	25	7,4	11	8,4	2	7,1	
Annenin İlk Gebeliği mi?	Evet	124	36,5	36	27,5	8	28,6	0,04*
	Hayır	216	63,5	95	72,5	20	71,4	
Annenin Bir Önceki Gebeliği ile Ölen Bebeğin Doğumu Arasındaki Süre	İlk gebelik	124	36,5	36	27,5	8	28,6	0,32
	1 yıldan az	10	2,9	8	6,1	2	7,1	
	1-2 yıl arası	43	12,6	16	12,2	5	17,9	
	2 yıldan fazla	163	47,9	71	54,2	13	46,4	
Anne-Baba Arasında Akrabalık Var mı?	Evet	36	10,6	13	9,9	4	14,3	0,04*
	Hayır	304	89,4	118	90,1	24	85,7	
Anne-Baba Arasında Kan Uyuşmazlığı Var mı?	Evet	29	8,5	8	6,1	1	3,6	0,46
	Hayır	311	91,5	123	93,9	27	96,4	

**Ki-kare testi analizi uygulanmıştır. * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Annenin tetanos aşısının olması durumunun çalışma gruplarında farklı oranlarda olmadığı tespit edildi ($p=0,54$). Çalışmadaki P, Q ve O grubu ölü doğum vakalarında annelerin tetanos aşılarının benzer oranlarda tam, eksik doz veya hiç olmadığı belirlendi.

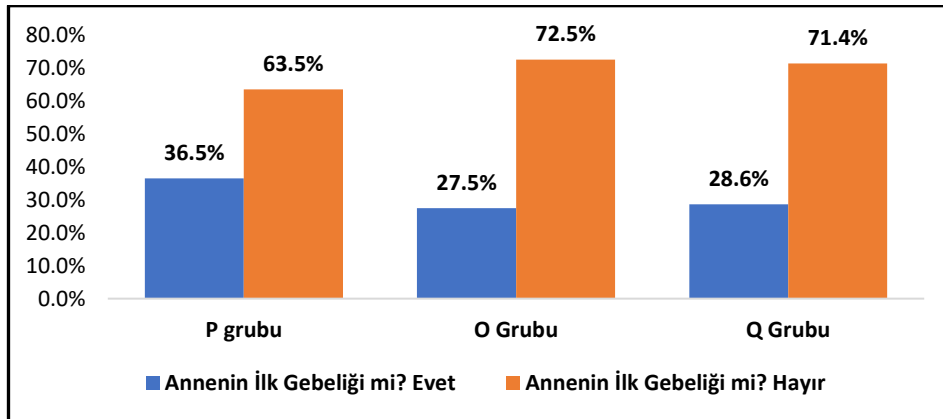
Sadece P ve O grubunda annede görülen sorunların çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki P grubu ölü doğum vakalarında yüksek oranda diğer sorunlar, O grubunda ise yüksek oranda diyabet görüldüğü belirlendi.

Annede madde bağımlılığı olması durumu çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarında daha yüksek oranda madde bağımlılığı olduğu belirlendi.

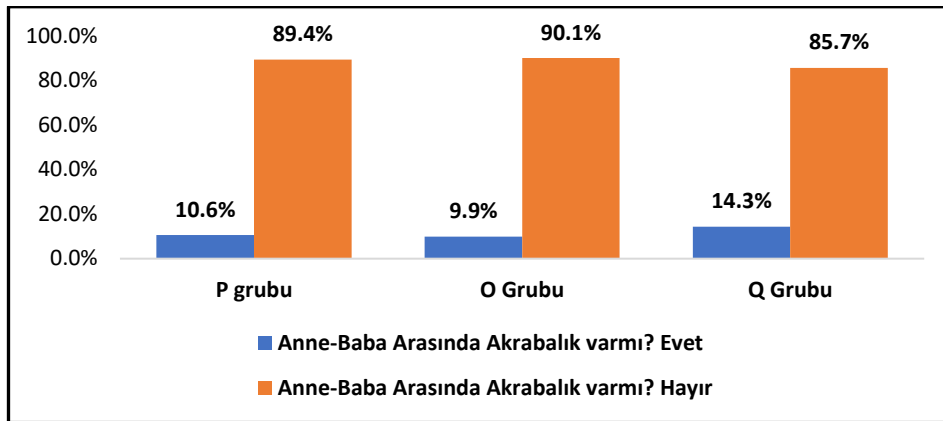
Annede madde bağımlılığının sigara olması durumunun çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarında daha yüksek oranda sigara bağımlılığı olduğu belirlendi.

Ölü fetusun doğum şeklinin çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarında daha yüksek oranda normal doğum, O grubunda ise daha yüksek oranda sezaryen doğum görülme durumu olduğu belirlendi.

Doğumun gerçekleştiği yerin çalışma gruplarında farklı oranlarda olmadığı tespit edildi ($p=0,96$). Çalışmadaki P, Q ve O grubu ölü doğum vakalarında ev ve sağlık kuruluşunda gerçekleştirme oranlarının benzer seviyelerde olduğu belirlendi.



Şekil 4.2. İlk gebelik ve gruplar



Şekil 4.3. Akraba evliliği durumu ve gruplar

Tablo 4.7. Anne özellikleri ve ölü doğum nedenleri

		Ölü Doğum Nedeni						p
		P grubu		O Grubu		Q Grubu		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Annenin Tetanos Aşıları	Eksik	209	61,5	73	55,7	16	57,1	0,54
	Yok	52	15,3	25	19,1	7	25,0	
	Tamam	79	23,2	33	25,2	5	17,9	
İzlemin Gerçekleştiği Kurum	Kamu	297	98,0	111	100,0	21	87,5	-
	Üniversite	3	1,0	0	0,0	2	8,3	
	Özel	3	1,0	0	0,0	1	4,2	
Annede İzlemde Belirlenen Sorunlar	Anemi	0	0,0	1	4,0	1	33,3	0,01*
	Diğer	11	30,6	4	16,0	1	33,3	
	HT	16	44,4	10	40,0	0	0,0	
	Diyabet	4	11,1	8	32,0	1	33,3	
	Proteinüri	5	13,9	2	8,0	0	0,0	
Annenin Madde Bağımlılığı var mı?	Evet	29	8,5	12	9,2	6	21,4	0,01*
	Hayır	311	91,5	119	90,8	22	78,6	
Bebeğin Doğum Şekli	Normal	173	50,9	51	38,9	20	71,4	0,01*
	Sezaryen	167	49,1	80	61,1	8	28,6	
Doğumun Gerçekleştiği Yer	Evde	6	1,8	3	2,3	0	0,0	0,96
	Sağlık Kuruluşunda	334	98,2	128	97,7	28	100,0	

**Ki-kare testi analizi uygulanmıştır. * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Çalışma gruplarında gebelik sürelerinin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,04$). Çalışmadaki P grubu ölü doğum vakaların gebelik haftalarının O ve Q grubuna göre daha fazla olduğu belirlendi.

Çalışma gruplarında ölü doğum ağırlıklarının anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarının doğum ağırlığının O ve P grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu belirlendi.

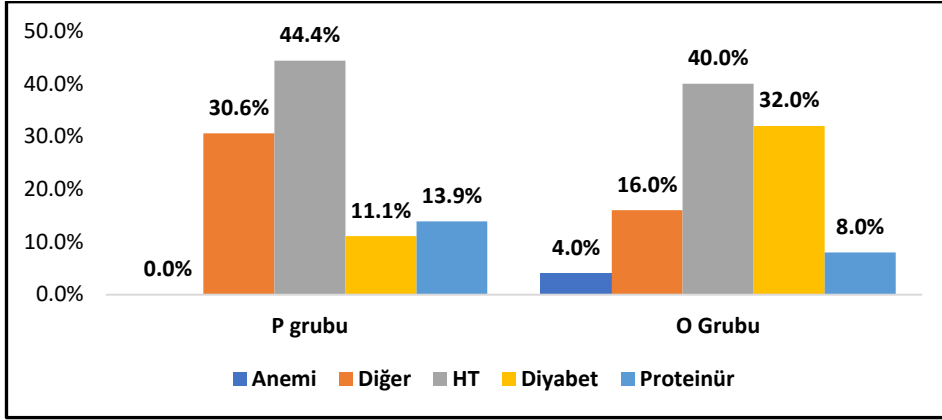
Anne yaşının çalışma gruplarında farklılık göstermediği tespit edildi. Araştırmada P, Q ve O gruplarında, doğumdaki anne yaşlarının farklı seviyelerde olmadığı tespit edildi ($p=0,26$).

Çalışma gruplarında annelerinin önceki gebeliklerindeki canlı doğum sayısının anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,03$). Çalışmadaki O grubu ölü doğum vakalarının önceki canlı doğum sayısının Q ve P grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğu belirlendi.

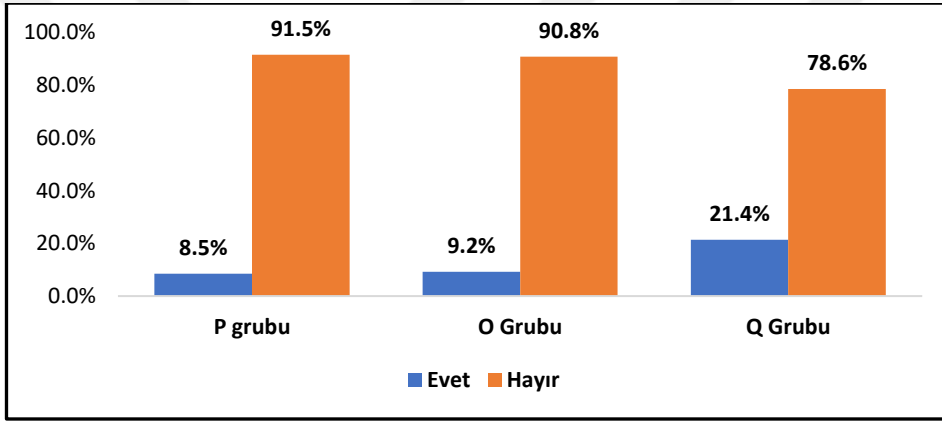
Kendiliğinden gerçekleşen düşük sayısının P, Q ve O çalışma gruplarında farklılık göstermediği tespit edildi ($p=0,19$). İsteyerek gerçekleşen düşük sayısının da P, Q ve O çalışma gruplarında farklılık göstermediği tespit edildi ($p=0,23$).

Çalışma gruplarında annelerin daha önceki gebeliklerinde gerçekleşen ölü doğum sayısının anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarının daha önceden ölü doğum sayısının O ve P grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu belirlendi.

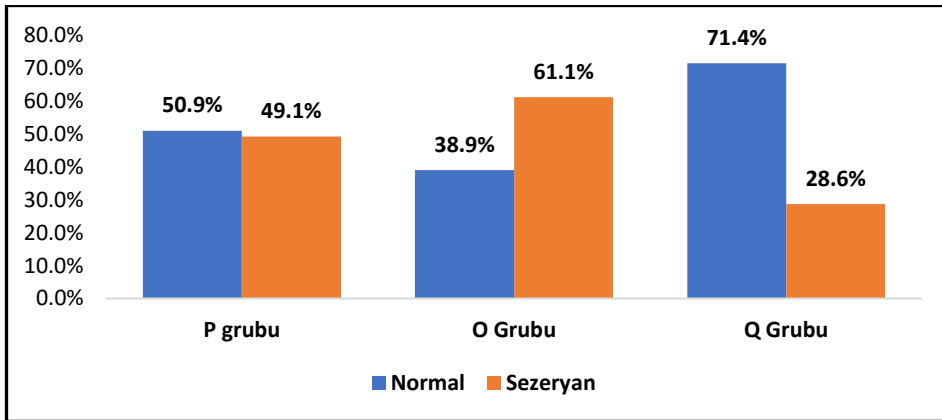
Çalışma gruplarında annenin gebelik izlem sayısının anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,03$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarının annenin gebelik izlem sayısının O ve P grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu belirlendi.



Şekil 4.4. Anomali ve gruplar



Şekil 4.5. Madde bağımlılığı ve gruplar

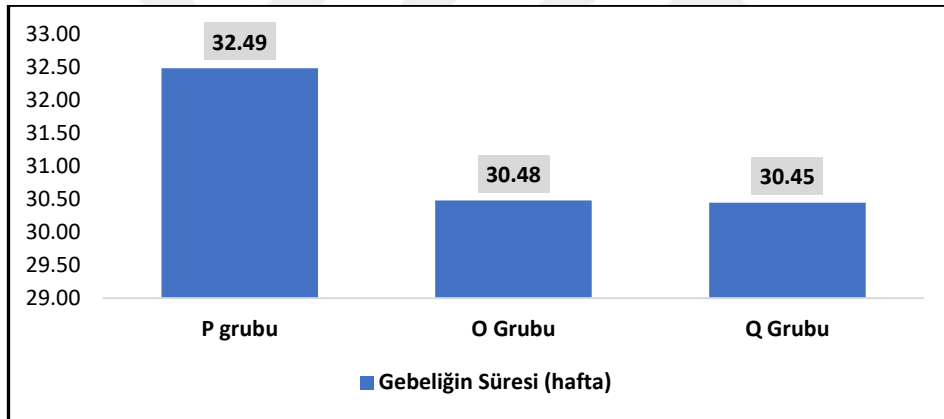


Şekil 4.6. Doğum şekli ve gruplar

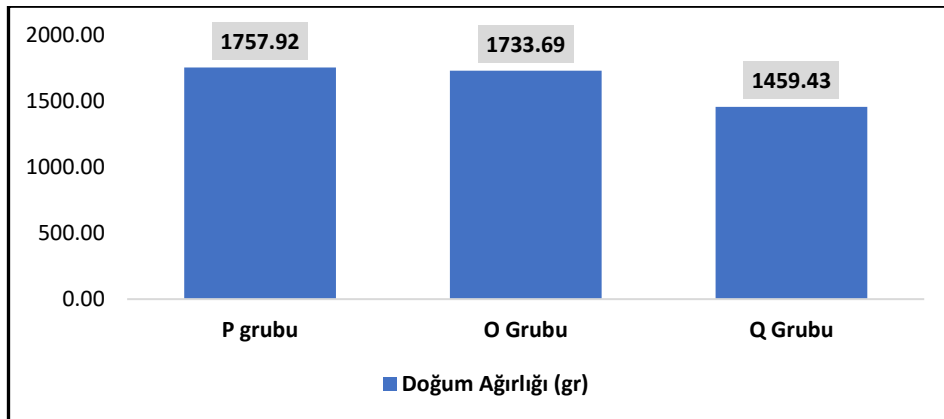
Tablo 4.8. Ölü doğum gruplarına göre ölçümlerinin incelenmesi

Ölçüm	Ölü Doğum nedeni			p
	P grubu X±s.s.	O Grubu X±s.s.	Q Grubu X±s.s.	
Gebeliğin Süresi (hafta)	32,49±5,32	30,48±5,76	30,45±5,33	0,04*
Doğum Ağırlığı (gr)	1757,92±997,35	1733,69±1072,32	1459,43±1010,63	0,01*
Annenin Bu Doğumdaki Yaşı	29,89±6,10	30,18±6,71	29,32±7,93	0,26
Canlı Doğum Sayısı	1,60±0,86	1,99±1,67	1,63±1,01	0,03*
Kendiliğinden Düşük Sayısı	0,72±0,91	0,63±0,81	0,75±0,93	0,19
İsteyerek Düşük Sayısı	0,03±0,21	0,02±0,14	0,01±0,01	0,23
Ölü Doğum Sayısı	0,10±0,36	0,15±0,4	0,01±0,01	0,01*
Annenin Gebelik İzlem Sayısı	2,88±1,49	2,86±1,46	2,09±1,52	0,03*

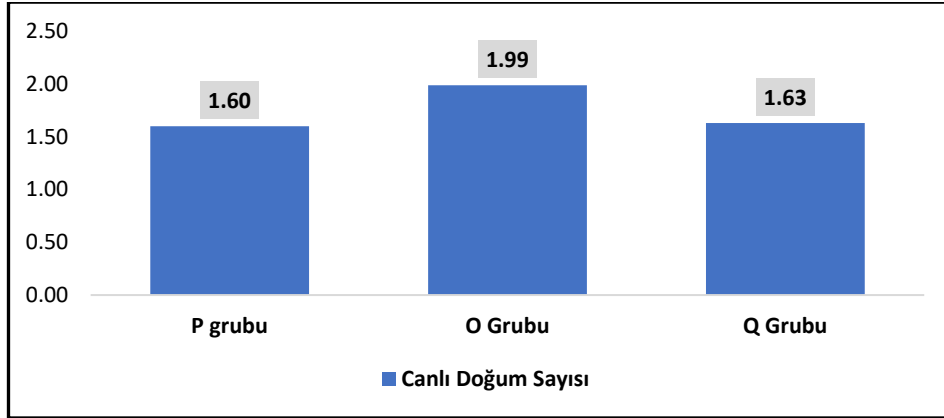
**Bağımsız Örneklem t testi analizi uygulanmıştır. * 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık



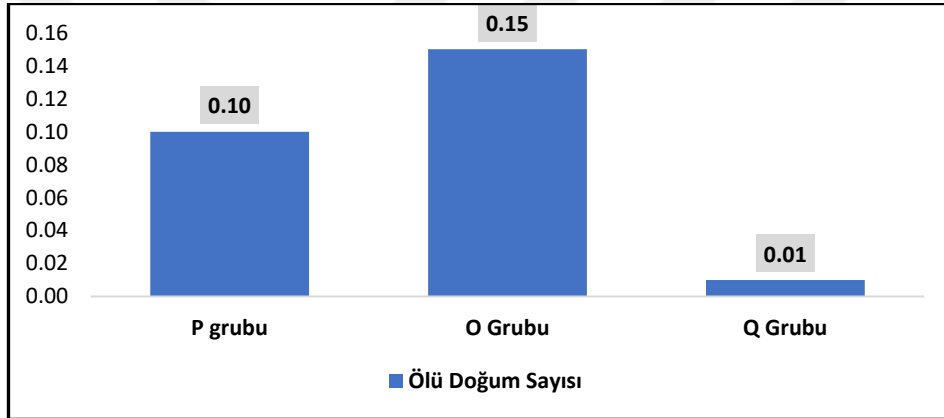
Şekil 4.7. Çalışma gruplarına göre gebeliğin süresi (hafta)



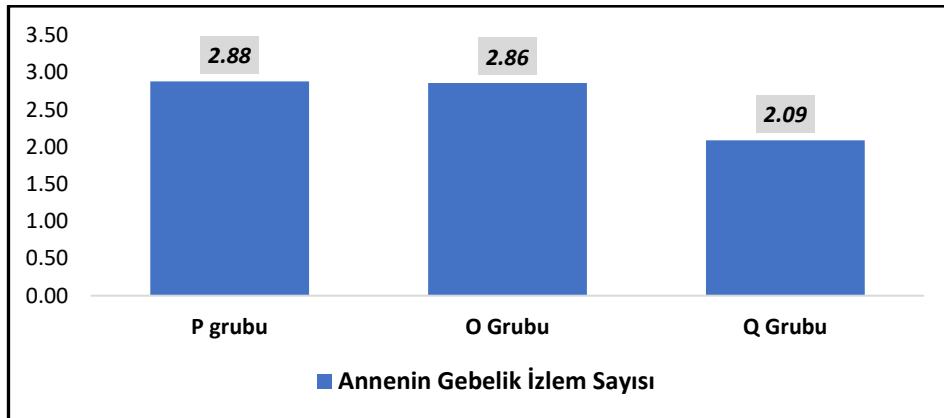
Şekil 4.8. Çalışma gruplarına göre doğum ağırlığı (gr)



Şekil 4.9. Çalışma gruplarına göre canlı doğum sayısı



Şekil 4.10. Çalışma gruplarına göre ölü doğum sayısı



Şekil 4.11. Çalışma gruplarına göre annenin gebelik izlem sayısı

Çalışmamızda 499 ölü doğumdan sadece 10 vakaya otopsi uygulandığı tespit edildi. Bu vakalar incelendiğinde bebeklerin cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (kız:6, erkek:4). Olguların yarısında ölüm sebebinin tespit edilemediği görüldü. Olguların 6 tanesi taze ölü doğum olduğu ve 7 tanesinin de annenin ilk gebeliği olduğu görüldü. Fetal otopsi tanıları ise anoksi, konjenital anomaliler, kordon dolanmasına bağlı intrauterin hipoksi, ileri prematüre ve plasental villuslardaki yaygın kalsifikasyona bağlı fetusun beslenmesinde bozukluk olarak saptandı. Bu çalışmada kontrol grubunun olmamasından dolayı risk faktörlerinin değerlendirilmesinde risk katsayısı belirlenemedi.

Q grubu ölü doğum nedenleri, fetal nedenlerden konjenital malformasyon, deformasyon ve konjenital anormallikleri içermektedir. Q grubunda 43 (%8,6) vaka bulunmaktadır. P ve O grubundaki toplam vakaların 238'inde intrapartum, 120'sinde antepartum ve 60'ında maternal ölü doğum nedenleri görüldü. Ölü doğum vakalarının bir kısmında birden fazla neden olduğu için, çoğu vakada intrapartum, antepartum ve maternal nedenlerin kesin ayrımı yapılamadı. Enfeksiyon nedenli 5 (%1) ölü doğum vakası görüldü. Tamamı P grubunda olan fetal hipoksi nedenli 90 (%18) ölü doğum vakası görüldü. Tamamı P grubunda olan fetal büyüme kısıtlılığı nedenli 36 (%7,2) ölü doğum vakası görüldü. Plasenta kord ve membranların komplikasyonuna bağlı 113 (%22,6) ölü doğum vakasının tamamı P ve O grubunda görüldü.

Tablo 4.9. ICD-PM gruplarına göre perinatal ölüm nedenleri (34)

Perinatal Ölüm Nedenleri		
Antepartum Ölüm	İntrapartum Ölüm	Neonatal Ölüm
A1 Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anormallikler	I1 Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anormallikler	N1 Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anormallikler
A2 Enfeksiyon	I2 Doğum travması	N2 Fetal büyüme ile ilgili bozukluklar
A3 Antepartum hipoksi	I3 Akut intrapartum olay	N3 Doğum travması
A4 Diğer tanımlanmış antepartum bozukluk	I4 Enfeksiyon	N4 İntrapartum olayların komplikasyonları
A5 Fetal büyüme ile ilgili bozukluklar	I5 Diğer tanımlanmış intrapartum bozukluk	N5 Konvülsiyonlar ve serebral durum bozuklukları
A6 Belirsiz bir nedenle antepartum ölüm	I6 Fetal büyüme ile ilgili bozukluklar	N6 Enfeksiyon
	I7 Belirsiz bir nedenle intrapartum ölüm	N7 Solunum ve kardiyovasküler rahatsızlıklar
		N8 Diğer yenidoğan koşulları
		N9 Düşük doğum ağırlığı ve prematürite
		N10Çeşitli
		N11Belirsiz bir nedenle neonatal ölüm
Maternal Durum		
M1 Plasenta, kord ve membran komplikasyonları		
M2 Gebelikteki anne komplikasyonları		
M3 Doğumun diğer komplikasyonları		
M4 Annenin tıbbi ve cerrahi durumları		
M5 Annelik durumu yok		

Tablo ölüm zamanlaması ile ayrılmış perinatal ölüm nedenleri ve perinatal ölüm anındaki anne durumunu göstermektedir (305).

Çalışmada ölü doğum nedenlerinden en çok görülen P95 kodlu 183 vaka ile açıklanamayan ölü doğum olduğu tespit edildi. Ölü doğum etiyolojisinin en sık nedeni yaklaşık %37 oranla açıklanamayan ölü doğum, ikinci en sık nedeni ise %11,2 (56 vaka) oranla intrauterin (antepartum) hipoksi olduğu görüldü. Diğer nedenler arasında en sık 3. neden %8,3 oranla plasentanın erken ayrılması (ablasyo plasenta), 4. en sık neden ise %6,8 oranla doğum sürecinin ve doğumun fetal distres ile komplike olması olduğu görüldü.

Açıklanamayan ölü doğumlarda gerçekleşen gebelik haftasının ortalama $32,16 \pm 5,28$ olduğu tespit edildi. Bu ölü doğumlardaki fetal doğum ağırlığının $1892,31 \pm 1037,29$ gram olduğu belirlendi. Anne yaşının $29,44 \pm 5,96$ seviyesinde olduğu belirlendi. Annenin ölü doğuma kadar ortalama $2,88 \pm 1,28$ gebelik izlem sayısına sahip olduğu belirlendi. Çalışmada açıklanamayan ölü doğumların %54,6'sının erkek ve %45,4'ünün ise kız olduğu tespit edildi. Gebeliğin şeklinin %6,5 ile ÜYTE ve %93,5 ile spontan normal gebelik olduğu tespit edildi. Gebelikteki fetus sayısının %96,2'si tek ve %3,8'inin ikiz olduğu belirlendi. Gerçekleşen ölü doğumlardan %37,7'sinin annenin ilk doğumu olduğu görüldü.

Annenin bir önceki gebeliği ile ölen bebeğin doğumu arasındaki sürenin, ölü doğumların %3,2'sinde bir yıldan az, %12'sinde 1-2 yıl arası ve %47,1'inde 2 yıldan fazla olduğu belirlendi. Ölü doğumları olan annelerin %12,5'inde eşleri arasında akrabalık ve %9,2'sinde kan uyuşmazlığı olduğu görüldü. Annelerin %66,6'sında tetanos aşılarının eksik olduğu, %11,4'üne hiç yapılmadığı, %22'sinde tam olduğu görüldü. Hamilelik izleminin gerçekleştiği kurumların %97,3'ünün 1. basamak sağlık kuruluşu, %0,5'inin özel ve üniversite hastaneleri ve %2,2'sinin kamu hastaneleri olduğu tespit edildi. Annelerin %9,2'sinin sigara kullandığı tespit edildi. Kadınların doğum şekillerinin %49,2'sinin normal ve %50,8'inin sezaryen doğum olduğu görüldü. Doğumların %2,7'sinin ev ortamında, %97,8'inin hastanede gerçekleştiği tespit edildi. Ölü doğumların türünün %42,2 ile taze ve %57,8 ile masere olduğu tespit edildi. Vakaların %11,4'ünde amniyon sıvısında mekonyum olduğu belirlendi.

Annelerin eğitim düzeyleri incelendiğinde %10,9'unun okuryazar olmadığı, %21,8'inin ilköğretim, %30'unun ortaöğretim, %28,9'unun lise ve %8,4'ünün lisans düzeyinde olduğu tespit edildi. Annelerin ikamet ettikleri bölgelerde %94,6 ile en az bir sağlık kuruluşu olduğu tespit edildi. Ölü doğumların %7,1'inin gebelikte bebek açısından şüpheli bir durumun olduğu belirlendi. Ölüm sebebi doğumsal anomali, genetik hastalık ise vakaların %1,6'sının ailesinde benzer hikâye ve doğuştan anomalisi olan bireylerin olduğu görüldü. Annelerin %21,8'inde kronik hastalık ve %9'unda ise ilaç kullanımı olduğu tespit edildi. Annelerin kronik hastalıkları; diyabet, talasemi, derin venöz yetmezlik, HT, tiroid hastalıkları, anemi, FMF, hepatit C, aritmi, astım olarak bildirildi. Nedeni

açıklanamayan 183 ölü doğum vakasının sadece 5'ine otopsi yapılmıştır. Otopsilerde de yeterli sonuçlar elde edilememiştir.

Tablo 4.10. Açıklanamayan ölü doğumların genel özellikleri

Özellik		Sayı (n)	Yüzde (%)
Bebek Cinsiyeti	Erkek	100	54,6
	Kız	83	45,4
Gebeliğin Şekli	ÜYTE	12	6,5
	Normal	171	93,5
Bu Gebelik İçin Fetus Sayısı	Tek	176	96,2
	İkiz	7	3,8
Annenin İlk Gebeliği mi?	Evet	69	37,7
	Hayır	114	66,3
Annenin Bir Önceki Gebeliği ile Ölen Bebeğin Doğumu Arasındaki Süre	İlk gebelik	69	37,7
	1 yıldan az	6	3,2
	1-2 yıl arası	22	12
	2 yıldan fazla	86	47,1
Anne-Baba Arasında Akrabalık	Evet	23	12,5
	Hayır	160	87,5
Ölü Doğum Öyküsü	Evet	4	2,2
	Hayır	179	97,8
Anne-Baba Arasında Kan Uyuşmazlığı	Evet	17	9,2
	Hayır	166	90,8
Annenin Tetanos Aşıları	Eksik Aşılı	122	66,6
	Aşısı yok	21	11,4
	Tam Aşılı	40	22
İzlemin Gerçekleştiği Kurum	Kamu	22	2,2
	Üniversite-Özel	1	0,5
	1.Basamak sağlık kuruluşu	150	97,3

Tablo 4.11. Açıklanamayan ölü doğumlarda annenin klinik özelliklerine ilişkin bulgular

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Anne İzlemde Belirlenen Sorunlar	Tiroid Hastalıkları	2	1
	HT	14	7,5
	Diyabet	13	7,3
	Proteinüri	7	3,3
	Hepatit C	1	0,5
	Diğer	3	1,6
Annenin Kronik Hastalığı Var mı?	Evet	40	21,8
	Hayır	143	78,2
Madde Bağımlılığı Varsa Türü	Yok	166	90,8
	Diğer	0	0
	Sigara	17	9,2
Bebğin Doğum Şekli	Normal	90	49,2
	Sezaryen	93	50,8
Doğumun Gerçekleştiği Yer	Evde	5	2,7
	Sağlık Kuruluşunda	178	97,3
Ölü Doğum Türü	Taze	81	42,2
	Mesane	102	57,8
Amniyon Sıvısında Mekonyum Var mı?	Evet	21	11,4
	Hayır	162	88,6
Anne Eğitim Durumu	Okuryazar değil	20	10,9
	İlköğretim	40	21,8
	Ortaokul	55	30
	Lise	53	28,9
	Lisans	15	8,4
İkamet Edilen Yerde Sağlık Kuruluşu Var mı?	Evet	173	94,6
	Hayır	10	5,4
Gebelikte Bebek Açısından Şüpheli Durum Olmuş mu?	Evet	13	7,1
	Hayır	170	92,9
Ölüm Sebebi Doğumsal Anomali, Genetik Hastalık vb. ise Ailede Benzer Hikaye ve Doğuştan Anomalisi Olan Birey Var mı?	Evet	3	1,6
	Hayır	180	98,4
Annenin İlaç Kullanımı Var mı?	Evet	28	15,3
	Hayır	155	84,7

5. TARTIŞMA

Ölü doğum, 22. haftadan sonra ve doğumdan önce veya doğum sırasında bir bebeğin ölümü olarak tanımlanmaktadır. Ölü doğumlar önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkelerin gebelik ve doğumla ilgili bakım kalitesinin hassas bir göstergesidir. Tüm ölü doğumların %98'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Dünyada 2019'da küresel olarak, tahmini 2 milyon bebek ölü doğmuştur ve ölü doğum oranı 1000 toplam doğumda 13,9 olarak belirtilmiştir (5).

Çalışmamızda ölü doğum risk faktörleri tüm vakalarda detaylı bir şekilde incelendi. Ölü doğum nedenleri, ilgili ICD-10 kodlarının başlangıç harfleri olan P-O ve Q olarak 3 grup şeklinde ayrıldı. Buna göre ölü doğum nedenlerinin %68,1'inin P, %26,3'ünün O ve %5,6'sının Q grubu ICD kodlarından oluştuğu tespit edildi. Ölü doğum nedenlerinin %23,6'sının ise birden fazla nedeni olduğu görüldü. Ölü doğum nedenlerinin karşılaştırmaya olanak sağlamak amacıyla, bu nedenlerin daha doğru ve tek tip raporlanmasını kolaylaştırmak amacıyla ICD-PM sınıflandırma sistemine göre ölü doğumlar incelendi. Ölü doğum nedenlerine göre ayrılan grupların, risk faktörlerine göre birbirleriyle anlamlı düzeyde farklılıkları araştırıldı. Annenin gebelik süresinin ($p=0,04$), ilk gebeliği olmasının ($p=0,04$), fetal doğum ağırlığının ($p=0,01$), eşlerin akraba olmasının ($p=0,04$), annedeki medikal sorunlarının ($p=0,01$), madde bağımlılığının ($p=0,01$), annenin gebelik izlem sayısının ($p=0,03$) ve ölü fetusun doğum şeklinin ($p=0,01$) çalışma gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde birbirlerinden farklı oranlarda olduğu ölçüldü. Ölü doğum risk faktörlerinden; gebe kalma şeklinin %7'sinin ÜYTE ve %93'ünün spontan normal gebelik olduğu tespit edildi. Gebelikteki fetus sayısının %92,4'ünün tek ve %7,6'sının ikiz olduğu belirlendi. Gerçekleşen ölü doğumların %33,7'sinin annelerin ilk doğumu olduğu görüldü. Gerçekleşen ölü doğumlarda %10,6'sında eşler arası akrabalık ve %7,6'sında kan uyuşmazlığı olduğu görüldü. Annelerin %59,7'sinin tetanos aşısının eksik olduğu, %16,8'ine ise hiç yapılmadığı görüldü.

Anne yaşı arttıkça kromozomal anomali riskinin ve komorbiditelerin artması nedeniyle anne yaşının ölü doğum için önemli bir risk faktörü olduğu ve yaş arttıkça ölü doğum riskinin de arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda anne yaşının $29,94 \pm 6,37$ seviyesinde olduğu belirlendi. Anne yaşının çalışma gruplarında farklılık göstermediği tespit edildi (76).

Gebe kadınların yarısından fazlasının en az dört doğum öncesi ziyarete katıldığı tahmin edilmektedir. Bununla birlikte ziyaretlerin zamanlamasının ve kalitesinin optimize edilmesi ve kişilere gösterilen ilgi, ölü doğumların önlenmesinde temel yapıtaşdır (49). Çalışmamızda annelerin hamilelik sürecinden ölü doğuma kadar ortalama $2,70 \pm 1,48$ izlem sayısına sahip olduğu belirlendi. Hamilelik izlem sayısının literatür standartlarının altında olduğu görülmektedir. Ayrıca çalışma gruplarında annenin gebelik izlem sayısının anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,03$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarındaki annelerin gebelik izlem sayısının O ve P grubuna göre daha düşük düzeylerde olduğu belirlenmiştir. Bu durum, kromozomal ve yapısal anomalisi olan fetusların yeteri kadar antenal izlemle takip edilemediğini göstermektedir. Ölü doğum vakalarında, kadınların önceki rutin antenatal vizitlerinde kanama, karın ağrısı, hipertansiyon ve yaygın olarak da azalmış fetal hareket algısı gibi semptom ve bulgular görülebilmektedir. DSÖ kadınlara hamilelikleri sırasında herhangi bir komplikasyon olmadığı sürece rutin takipte, en az dört doğum öncesi ziyarete katılmalarını tavsiye etmektedir. Doğum öncesi bakım hizmeti, gebe kadınların eğitimi için gerekli bilgileri sunma fırsatı verirken, aynı zamanda hamileliğin gelişimi de izlenmektedir (306). Yüksek gelirli ülkelerde bile yeterli perinatal kontrol, hamilelik öncesi ve hamilelik sırasında iyileştirilmiş bakımla sağlanmaktadır (25). Stacey ve ark. ölü doğumun önlenmesi için gerekli doğum öncesi bakımın rolünü incelemek için yaptıkları çalışmada, geç ölü doğum yaşayan kadınlarla, ölü doğumun meydana geldiği aynı gebelik haftasında devam eden gebeleri karşılaştırmışlardır. Gebelere önerilen ziyaretlerin %50'sinden daha azına katılanlarda geç ölü doğum riski 3 kat daha fazla görülmüştür. Yazarlar ayrıca, ziyaret sayısındaki azalma ile ölü doğum riskindeki artış arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Araştırmacılar ayrıca SGA fetusların, doğumdan önce belirlenmediği takdirde, belirlenenlere göre ölü doğum olasılığının neredeyse 10 kat daha fazla

olduğu sonucuna varmışlardır. Bu SGA fetusların tanınmasının, ölü doğum riskini azaltabileceği ve düzenli doğum öncesi bakımın önemini pekiştireceği anlamına gelmektedir (307).

Çalışmamızda ölü bebeğin doğum şeklinin çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarının daha yüksek oranda normal doğum, O grubu hastalarda daha yüksek oranda sezaryen doğum olduğu belirlendi. Gelişmekte olan ülkelerde gebelik ziyaretlerinde doğum dahil olmak üzere yetkili kişilerce yapılan aynı dönemdeki müdahaleler artmıştır. Sezaryen doğumlar tüm doğumların %5'inden %10-20'sine kadar yükselmiştir. Sezaryen ile doğumların tıbbi olarak endike olmayan vakalarda azalması, hedefe ilerlemeyi sürdürmek için önemli olmaktadır (64). Çalışmamızdaki annelerde izlem sonucunda %12,8'inde medikal sorunlar olduğu belirlendi. Bu sorunların %3,1'inin anemi, %40,6'sının HT, %20,3'ünün DM, %10,9'unun proteinüri ve %25'inin de diğer rahatsızlıklar olduğu görüldü. Çalışmamızda hipertansif gebelik bozukluğu, 4 saat arayla iki kez 140/90 mm Hg ve üzeri kan basıncı artışı olarak tanımlandı. Literatürde ölü doğumların anneye ait nedenler arasında en yaygın ilişkili durumun HT ve DM olduğu görülmüştür. Ölü doğum yapan kadınlardaki gestasyonel hipertansiyonla ilişkili faktörleri araştıran bir vaka kontrol çalışmasında, %30,2 oranla ölü doğuma maternal nedenler katkıda bulunurken, GHT'nin %24,9 oranla en sık maternal neden olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, çalışmamızın literatürle uyumlu olduğunu göstermektedir (94).

Tütün ve sigara kullananlar kadınlardaki artmış ölü doğum riski, son yirmi yılda sigara içme oranlarının çarpıcı biçimde arttığı bölgelerde bile hamilelerdeki düşük sigara içme prevalansı nedeniyle küçük bir nüfusa ait gibi görünmektedir. Çalışmamızdaki annelerin %9,4'ünün madde bağımlılığı olduğu tespit edildi. Madde bağımlılığı olan annelerin %2,1'inin alkol ve diğer maddeler, %95,7'sinin ise sigara bağımlılıklarının olduğu tespit edildi. Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarında annelerde daha yüksek oranda madde bağımlılığı olduğu belirlendi ($p=0,01$). Bu durum Q grubunda görülen, fetal malformasyon ve konjenital anomali nedenli ölü doğum riskinin maternal madde kullanımıyla artmış olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda doğumların %1,8'inin ev ortamında, %98,2'sinin hastanede gerçekleştiği tespit edildi. Dünya genelinde doğumların üçte ikisi sağlık tesislerinde gerçekleşmektedir. Bu nedenle doğum planlaması dahil olmak üzere yatırımların yanı sıra yüksek kaliteli hastanelerin bakımı, ölü doğumun önlenmesi için ilk odak noktası olmalıdır. Çalışmamızda ölü doğumların %48,9'unun taze ve %51,1'inin masere olduğu tespit edildi. Sıklıkla kullanılan ölü doğumun taze veya masere olması, ölü doğumun zamanlamasıyla ilgili yorumlanmasına fayda sağlamakla birlikte, ölü doğum nedenlerine ilişkin kesin bilgiler vermemektedir.

Çalışmamızdaki vakaların %11,2'sinde amniyon sıvısında mekonyum olduğu belirlendi. Bu durum intrapartum dönemde fetal stresin arttığını ve obstetrik bakımın yeterli olmadığını göstermektedir. Ölü doğumların yaklaşık üçte biri intrapartum dönemde görülmektedir. Obstetrik bakımın yüksek kalitede verildiği gelişmiş ülkelerde bu oran azalmaktadır. Çalışmamızda intrapartum ölü doğum nedenleri, antepartum ölü doğum nedenlerinin yaklaşık 2 katını oluşturmaktadır. İntrapartum ölümün azalması için, antepartum ölüm oranının azaltılması ve aktif doğum yönetiminin multidisipliner yaklaşımla gerçekleştirilmesi gerekmektedir. İntrapartum ölü doğum, intrapartum izlemin kalitesini, riskli bir fetusun doğumundaki gecikmeleri yansıtan, obstetrik bakım kalitesinin hassas bir göstergesidir. Tecrübeli kişiler gözetiminde gerçekleşen doğum ile intrapartum ölü doğum oranları azalmaktadır. İntrapartum ölü doğum oranları, sezaryen oranlarının %10'un altında olduğu ülkeler için yüksektir.

Fetal anormallikler, plasental yetmezlik, fetal büyüme kısıtlılığı, enfeksiyonlar, ablasyo plasenta ve kord komplikasyonları ölü doğumun yaygın nedenleridir (20). Yakın zamanlı sistematik bir incelemede, saptanan en çok ölü doğum nedeni ise "antepartum hipoksi" olmuştur. Çalışmada kullanılan ICD-PM sınıflandırılmasında en sık bildirilen zorluklar arasında, yüksek oranda nedeni belirlenememiş antepartum ölümler, ölüm zamanlaması bilinmediği için ölüm nedeninin belirlenememesi ve ölüm vakalarında çoklu katkıda bulunan koşullar olduğunda bir neden atamanın zorluğu yer almaktadır. Bununla birlikte, bildirilen perinatal ölüm nedenlerinde geniş çeşitlilik vardır, bu da ICD-PM'nin tutarsız bir şekilde uygulandığını düşündürür. ICD-PM'nin kullanımını iyileştirmek ve tutarlılığını güçlendirmeye yardımcı olmak için ek öneriler gerekmektedir (186).

Çalışmamızda ölü doğum etiolojisinde ilk sırada %37 oranıyla açıklanamayan vakalar görüldü. Ölü doğum etiolojisinde ise literatürle uyumlu olarak ikinci sıklıkta %18 oranla fetal hipoksi, üçüncü sıklıkta %8,3 oranla ablasyo plasenta, 4. en sık neden ise %6,8 oranla doğum sürecinin ve doğumun fetal distres ile komplike olması olarak görülmüştür. Ölü doğum nedenlerinden %22,6'sını plasenta kord ve membranların komplikasyonu, %11,2'sini antepartum hipoksi, %8,6'sını fetal konjenital anormallikler, %7,2'sini fetal büyüme kısıtlılığı, %1'ini enfeksiyon oluşturmaktadır. Çalışmamızda elde edilen bu veriler, literatürde yayınlanan kanıtların gözden geçirilmesiyle de uyumludur. Annenin ilk gebeliği olması durumu çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,04$). Çalışmadaki P grubu ölü doğum vakalarının daha yüksek oranda ilk gebelikte gerçekleştiği görüldü. Aynı yaşta olan kadınlar arasında multiparlara göre primiparlarda ölü doğum daha sık görülmektedir. Bu durum, ÜYTE gereken kadınlarla yakından ilişkilidir ve zor gebelik elde etmekle ilişkili olabilmektedir. Kadınlardaki aşırı parite de ölü doğum için risk faktörlerindendir. Paritenin 3'ten fazla olduğu grand multipar kadınlarda daha yüksek ölü doğum oranları görülmektedir. Ölü doğum oranları, daha önce bir hamileliği olan ve sağlıklı bebeği olan kadınlar için en düşüktür (66).

Çalışmamızda ölüm sebebi doğumsal anomali, genetik hastalık ise ailede benzer hikâye ve doğuştan anomalisi olan bireyin olma oranı %1,8 olduğu görüldü. Eşlerin akraba olması durumunun çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi ($p=0,04$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarında daha yüksek oranda akraba evlilikleri gerçekleştiği görüldü. Ölü doğumlarda konjenital anomali oranı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte majör anomalilerin %15-20 oranında fetal ölüme sebep olduğu bildirilmektedir (242). Prenatal tarama olanakları, gebelikte daha erken fetal anomalileri bulma olasılığını arttırmıştır ve bu da gebelikleri daha erken bir aşamada sonlandırma imkânı yaratır. Doppler ultrasonografi, yüksek riskli gebeliklerin izlenmesine olanak sağlamıştır. Üçüncü trimester ultrasonografi, SGA fetusların daha büyük bir oranını belirlemeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, düşük riskli bir popülasyonda, ultrasonografinin bebekler için sonuçları etkilediği gösterilememiştir (308).

Çalışmamızda annelerin %14,6'sında kronik hastalık ve %9'unda ise ilaç kullanımını olduğu tespit edildi. Sadece P ve O grubunda annede görülen medikal sorunların çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu görüldü ($p=0,01$). Çalışmadaki P grubu ölü doğum vakalarının daha yüksek oranda diğer sorunlar, O grubunda ise yüksek oranda DM olduğu belirlendi. DM, tüm gebeliklerin %2 ila %5'ini etkilemektedir. Pregestasyonel DM gebeliklerin %4'ünü komplike hale getirirken, GDM gebeliklerin yaklaşık %8'ini komplike hale getirmektedir. Diyabetik gebeliklerde artan ölü doğum riski, onlarca yıldır iyi bilinen ve tanınan bir komplikasyon olmuştur. DM, ölü doğumların yaklaşık %4'üyle ilişkili bir risk faktörüdür. Modern antenatal bakıma rağmen diyabeti olan kadınlarda ölü doğum riski 4 kat artmaktadır (85). Obezitenin ve anne yaşının artmasıyla son yirmi yılda obstetrik popülasyon değişmiş, bu da ölü doğum insidansını etkilemiştir (309).

Erken gebelik haftasında fetal ölüm konjenital anomaliler, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve maternal tıbbi durumlarla ilişkilidir. Öte yandan, daha ileri gebelik haftasında maternal tıbbi durumlar, obstetrik komplikasyonlar (plasenta dekolmanı, plasenta previa, kord prolapsusu) ve açıklanamayan nedenlerin ölü doğumla daha çok ilişkili olduğu görülmüştür (33). Çalışma gruplarımızda gebelik süresinin anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,04$). Çalışmadaki P grubu ölü doğum vakaların gebelik haftalarının O ve Q grubuna göre daha fazla olduğu belirlendi. Ayrıca çalışma gruplarında fetal ağırlığın ölü doğum nedenleri arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarının doğum ağırlığının O ve P grubuna göre daha az olduğu belirlendi. Çalışmamızda ölü doğumların konjenital anomali haricinde, fetal nedenlere bağlı en fazla ölü doğum nedeninin FBK olduğu görüldü. FBK, doğum ağırlığının gebelik yaşına göre 10. persantilin altında olduğunda tespit edilmiştir (215). Çeşitli araştırmalar, geçmişte meydana gelen ölü doğumların gelecekteki gebelik üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Mevcut sonuçlar ölü doğumdan sonraki gebeliğin, obstetrik ve perinatal riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda da ölü doğum öyküsü olan hastaların literatürle uyumlu olarak ölü doğum görülme riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışma gruplarında daha önceden gerçekleşen ölü doğum sayısının anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit

edildi ($p=0,01$). Çalışmadaki Q grubu ölü doğum vakalarında daha önceden gerçekleşen ölü doğum sayısının O ve P grubuna göre daha az olduğu belirlendi.

Klinik bilgilerle birlikte yapılan plasental muayene ve fetal otopsi, ölü doğumun değerlendirilmesi için esastır ve açıklanamayan ölü doğum vakalarını azaltabilir. Çalışmamızda P ve O grubuna ait nedenlerin %22,6'sından plasental anormallikler sorumludur. Literatür, ölü doğumun önemli bir yüzdesinin plasental patoloji ile ilgili olduğunu doğrulamıştır. Fetal ölüm nedenini belirlemek için plasental muayene de önemlidir (263). SCRN çalışmasına göre ölü doğumlarla ilişkili küresel düzeyde birçok bozukluk değiştirilebilmektedir ve genellikle bir arada bulunmaktadır. Maternal enfeksiyonlar (sıtma %8,0 ve sifiliz %7,7), bulaşıcı olmayan hastalıklar, beslenme ve yaşam tarzı faktörleri (%10), ve 35 yaşından büyük anne yaşı (%6,7) ve postterm gebelikler (%14) ölü doğumlara katkıda bulunmuştur. Ölü doğumun nedenlerinin çoğu, FBK, erken doğum ya da her ikisi ile birlikte bozulmuş plasental işlevi içermektedir. Yapılan çalışmalarda tam bir değerlendirmeye rağmen ölü doğumların yaklaşık %25'inin ölüm nedeni tespit edilememiştir (20). Çalışmamızda açıklanamayan olguların oranı %37 olup literatürde belirtilen oranlardan yüksek bulundu. Ölü doğum nedeni açıklanamayan 183 ölü doğum vakasının sadece 5'ine otopsi yapılmıştır. Otopsilerde de yeterli sonuçlar elde edilememiştir. Çalışmamızın retrospektif olması, olguların çoğuna otopsi ve ayrıntılı değerlendirme yapılmamış olması, nedeni açıklanamayan fetal ölüm oranının yüksek olmasını açıklayabilmektedir.

Otopsi, ölüm sebebinin ve zamanının açıklanmasına, hastalığın kanıtlanmasına, tanı yöntemlerinin doğrulanmasına, tedavi yöntemlerinin etkinliğine ve komplikasyonlarının belirlenmesine ışık tutmaktadır. Fetal otopsi, çoğu uzman tarafından ölüm nedenini belirlenmesinde en yararlı tanısal testlerden biri olarak kabul edilmektedir (14). Açıklanamayan ölü doğum vakaları için yapılan otopsinin, ek bulgularla tanıda değişikliğe yol açabileceği gösterilmiştir. Ayrıca klinik bulguların doğrulanmasıyla otopsinin değeri artmaktadır. Klinikten otopsi incelemesine kadar çeşitli araştırmaların tüm sonuçlarını entegre etmeden ölüm teşhisini bildirmek etik ve bilimsel olarak doğru değildir. Bizim çalışmamızda 2018-2021 yılları arasında toplam 499 ölü doğum olgusunun sadece 10'una otopsi yapılmıştır. Fetal otopsi tanıları ise anoksi, konjenital anomaliler, kordon

dolanmasına bağı intrauterin hipoksi, ileri prematüre ve plasental villuslardaki yaygın kalsifikasyona bağı fetusun beslenmesinde bozukluk olarak saptanmıştır. Bu çalışmada kontrol grubunun olmamasından dolayı risk faktörlerinin değerlendirilmesinde risk katsayısı belirlenemedi. Çalışmamızda hasta sayısı fazla olmakla birlikte fetal otopsi sayısının çok az olması kısıtlılık sebebi olabilir. Çalışmamızdaki vakaların genetik sonuçlarına da ulaşamamıştır. Çok merkezli ve daha fazla otopsi yapılan hasta sayısına ulaşabilen retrospektif çalışmalar ya da daha geniş popülasyonu kapsayan prospektif çalışmalar konu hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir.

Açıklanamayan ölü doğum sonrası gebeliklerin yönetimine ilişkin veriler az olmakla birlikte, 2018 Cochrane incelemesi, ölü doğum öyküsü olan kadınların obstetrik bakımını iyileştirmek için yapılan etkili müdahalelerle ilgili klinik uygulamayı bilgilendirmek için yetersiz kanıt bulmuştur (184). Kadınlar, değiştirilebilir risk faktörlerine göre ölü doğum riskini en aza indirmeye teşvik edilmelidir. Maternal hastalıklardan hipertansiyon ve diyabet, ileri anne yaşı ve obeziteyle birlikte görüldüğünde tüm gebelikleri büyük oranda etkilemektedir. Ölü doğumların yaklaşık %10'unun bu bozukluklara bağı olduğu gösterilmektedir. Gebelikte annelerde görülen hipertansiyon ve diyabetin kontrol altına alınmasının ölü doğum riskini önemli ölçüde azalttığını belirten çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda ise benzer şekilde %12,8 olguda maternal sistemik hastalık öyküsü literatürle uyumlu olarak yüksek tespit edilmiştir. Diyabet ve hipertansiyon sıklığının yüksek olması, bu hastalıkların oluşturdukları vasküler patoloji dolayısıyla plasental yetmezliğe neden olmalarından kaynaklanabilir. Bu hastalıklar aynı zamanda fetusun intrauterin gelişimini de etkilemektedirler. Bu çalışmaların ışığında maternal sistemik hastalık öyküsü bulunan gebelerin antenatal takiplerine daha fazla önem verilmelidir. Annede diyabet varlığında glisemik kontrolü optimize etmek veya hipertansiyon varlığında tansiyon regülasyonu sağlamak gereklidir. Çalışmamız sonucunda da ölü doğum vakalarında diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklar ile fetal büyüme kısıtlılığının daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle ölü doğum öyküsü olan gebelerde bu tip önlenabilir ve kontrol edilebilir kronik hastalıkların daha sık görüldüğü göz önünde

bulundurularak; perinatal dönemde erken tespiti, yakın takip ve tedavisiyle istenmeyen sonuçların kısmen de olsa azaltılabileceği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Her yıl dünya çapında milyonlarca ölü doğum gerçekleşmektedir. En yüksek ölü doğum oranları savaşların ve acil durumların olduğu bölgelerde görülmektedir. Ayrıca 40 milyondan fazla kadın evde gözetimsiz doğum yapmaktadır (40). 2011 Lancet Ölü Doğumlar Serisi'nde, ölü doğum epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılması için araştırma önceliği olarak risk faktörlerine odaklanılmıştır (1).

Çok çeşitli maternal (örn; obezite, ileri anne yaşı, sigara içme, nulliparite, düşük sosyoekonomik durum) ve fetal özellikler ölü doğum için risk faktörleridir. Bunların birçoğu değişmiş plasental yapı veya fonksiyonla ilişkilidir (50). Bununla birlikte, ölü doğum genellikle bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da meydana gelmektedir. Çalışmalarda 24. gebelik haftasından sonra görülen ölü doğumların %86'sı, ilk trimesterde risk faktörü olmayan kadınlarda meydana gelmiştir (49). 2016'da Lawn ve ark. ölü doğumla ilişkili dünya genelinde en güçlü kanıtlara sahip risk faktörlerini incelemişlerdir. Bu risk faktörleri; ileri anne yaş (>35 yaş), sifiliz, HIV, sıtma, obezite, pregestasyonel diyabet, kronik hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, sigara, postterm gebelik (≥ 42 . hafta) ve Rh uyuşmazlığı olarak belirlenmiştir. Ölü doğum riski üzerinde en büyük etkiye sahip kategorilerin karşılaştırılmasıyla, önlenebilir ölü doğumları engellemeye yönelik en yararlı öncelikler için faydalı bir rehber sunulmaktadır (2). Hangi risk faktörlerinin değiştirilebilir olduğunu belirlemek ve bunların nasıl değiştirilebileceğini anlamak, kadınların kendi ölü doğum risklerini azaltmalarını sağlayacak önleme stratejilerinin geliştirilmesine de yardımcı olabilmektedir. Bu çalışma, birinci basamakta çalışan pratisyenlerin ve hamile kadınların da dahil olduğu daha geniş bir kitle için bilgilendirici bir belge olarak hizmet verebilir.

Gebelikte obezitenin görülmesi, HT, GDM, konjenital anomaliler, makrozomi, FBK ve ölü doğum riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte, hamilelik öncesi sıkı glisemik kontrol, hamilelik sırasında ölü doğum riskini azaltabilmektedir. Sigara, madde kullanımı, doğum öncesi bakıma katılmama ve

uyku pozisyonları ölü doğum için davranışsal risk faktörleridir ve gebelik öncesinde veya antenatal (doğum öncesi) müdahalelerle azaltılarak ortadan kaldırılabılır (27). Yüksek riskli ülkelerde sifiliz, sıtma ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların taranması için nüfus temelli stratejiler ve sıtma kontrol programları başlatılmalıdır.

Dünya çapındaki ölü doğum yükünün azaltılmasındaki ilerlemeler, ENAP gibi ulusal hedefleri karşılamak için yavaş ve yetersizdir. 2030 yılına kadar tüm ülkelerde toplam 1000 doğumda 12 veya daha az sayıda ölü doğum hedefini tutturmak için değiştirilebilir demografik, bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan hastalık ve yaşam tarzı faktörlerinin analizi dahil olmak üzere, ölü doğumların önlenmesine yönelik birçok eylem başlatılmıştır. Fakat mevcut hızla, 2030 yılına kadar 20 milyon bebek ölü doğacaktır ve bu durum değişmelidir (310). Düşük gelirli ülkelerde obstetrik bakıma erişimin sağlanmasına ek olarak, perinatal mortaliteyi azaltmak için intrapartum bakımın kalitesinin iyileştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (311). Orta gelirli ülkelerde, antepartum (%80) ve intrapartum (%20) ölü doğum oranları, intrapartum bakım kalitesinin giderek arttığını ve perinatal mortalitenin daha da azaltılması için antenatal bakım kalitesinin iyileştirilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir (312). Yüksek gelirli ülkelerde ölü doğumlarının çoğu antepartum dönemde gerçekleşmektedir. İleri anne yaşı, bulaşıcı olmayan anne hastalıkları ve konjenital malformasyonlar yüksek gelirli ortamlarda ölü doğumların ana nedenleridir (36).

Ülkelerde intrapartum ölü doğumu önlemek için doğum sürecindeki sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesi gerekmektedir. Doğum sırasında, zamanında ve kaliteli bakımın yaygınlaştırılması, çocuk gelişimindeki iyileştirmelerle birlikte anne ve yenidoğan ölümlerinin yanı sıra ölü doğumların ve sakatlıkların da önlenmesini sağlamaktadır. Anne ve fetusun sağlığını en üst düzeye çıkarmak için doğum öncesi bakımın ve aile planlamasının kalitesinin iyileştirilmesi de önemli konular arasında yer almaktadır. Ölü doğumun nedenlerine ilişkin tahminlerde konjenital anormallikler, ölü doğumların sadece %7,4'ünü oluşturur ve bunların bazıları, özellikle nöral tüp defektleri önlenmektedir. Ölü doğumları önlemenin ilk adımı, ülkelerdeki ölü doğum oranlarının standart ölçümün elde edilmesidir. Ölü doğumların gelecekte önlenmesi, kamu bilincini artırmak, veri toplamayı

iyileştirmek, ilerlemeyi değerlendirmek ve halk sağlığı önceliklerini anlamak için daha fazla çaba ve yatırım gerektirmektedir (5). Dünyanın çoğunda, ölü doğumların yaklaşık %60'ı hala kırsal bölgelerde gerçekleşmektedir. Bu durum ebelik bakımı, aile planlaması hizmetleri ve sezaryen dahil acil obstetrik bakımın yetersizliğine, yüksek doğum oranlarına ve yüksek ölü doğum riskine neden olmaktadır.

Post-term gebelikler dünya çapındaki ölü doğumların tahmini %14'ünü oluşturmaktadır. Çoğu yüksek gelirli ülkelerde artan ölü doğum riski nedeniyle 41. gebelik haftasında doğumu başlatma politikalarını uygulamaya koyulmuştur (175). Bu politika, erken ultrason ve acil obstetrik bakım yoluyla gebeliklerin doğru tarihlendirilmesinin yaygın olarak mevcut olduğu orta gelirli ülkeleri kapsayacak şekilde genişletilmelidir. Özellikle güvenli sezaryen için bu kriterlerin karşılanamadığı ortamlarda potansiyel riskler nedeniyle dikkatli olunması gerekmektedir. Ölü doğum riskinin artmasıyla ilişkili diğer faktörleri bakteriyel ve viral enfeksiyonlar (198), tiroid ve karaciğer hastalığı, ve iç ortam hava kirliliği (%30 artan riskle) (313) gibi durumlar oluşturmaktadır. Yüksek kaliteli doğum öncesi bakımla bu durumların çoğu değerlendirilebilmektedir. Ek olarak düşük ve orta gelirli ülkelerde birçok ölü doğumun nedeni, zamanında sevk dahil olmak üzere intrapartum bakımın olmaması veya düşük kalitede olmasıdır. Bu duruma acilen müdahale edilmelidir. Özellikle aile planlaması, bulaşıcı olmayan hastalıklar, beslenme, sıtma gibi enfeksiyonlar, sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması, kadınların eğitiminin güçlendirilmesi için stratejiler oluşturulmalıdır.

Sağlık tesislerinin dışında gerçekleşen ölü doğumlar nadiren tartılmıştır. Dolayısıyla ölü doğum tanımında gebelik yaşının kullanılmasıyla veri kalitesi daha da artırılmalıdır. Ölüm sertifikalarına gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve ilişkili anne bozukluklarının dahil edilmesi, verilerin yararlılığını büyük ölçüde artıracak ve maternal ve perinatal bozuklukların ilişkilerinin değerlendirilmesine izin verecektir (2). Bu verilerin doğum sertifikalarına dahil edilmesiyle bulaşıcı olmayan hastalıkların sonuçları hakkında nesiller arası önemli bilgiler sağlanacaktır. Ancak, ölü doğum verilerini bu sistemlere küresel düzeyde dahil etmek için, özellikle de ölü doğum sayısı fazla olan ülkelerde girişimlere ihtiyaç vardır (48). Ayrıca ölü doğum nedenlerinin belirlenmesiyle ilgili en büyük sıkıntı, sözlü otopside klinik değerlendirmeye kadar değişen karmaşıklığındaki verilerle

(314), tesislerde ve daha kapsamlı laboratuvar testlerine sahip merkezlerde uygulanan, pratik, standartlaştırılmış bir sınıflandırma sisteminin geliştirilmemesidir. Sistematik bir şekilde geniş ve daha ayrıntılı bir sınıflandırma sistemi, en azından ölü doğumun ana türleri ve nedenleriyle ilgili ortamlar arasında karşılaştırmaya olanak sağlayacağından muhtemelen en kullanışlı olanıdır (33).

Tüm sağlık kuruluşlarında, özellikle intrapartum ölü doğumlar olmak üzere, ölü doğumların sistematik olarak kayıt altına alınması, bu verilerin perinatal denetim yoluyla hem yerel hem de ulusal düzeyde derlenmesi ve gözden geçirilmesi gerekmektedir. Verilerdeki iyileştirmelerle birlikte müdahalelerin yaygınlaştırılmasının hedeflenmesiyle, dünya çapında her gün ölü doğum gerçeğini yaşayan 7.000'den fazla kadına ulaşılacaktır. Ölü doğum belgelerindeki veriler ışığında ölümleri azaltmak için önlenabilir ölü doğum nedenlerini belirlemek, gelecekteki sağlık hizmet stratejileri ve halk sağlığı girişimleri için zorunludur (315).

Açıklanamayan ölü doğumu olan bir kadının sonraki gebeliğinde ölü doğum meydana gelme olasılığı daha yüksektir. Ölü doğum, her ırktan, etnik kökenden ve gelir düzeyinden ailelerde ve her yaştan kadında görülür. Anne sağlığı, ekonomik durum, kaliteli sağlık hizmetlerine erişim, stres, sosyal ve duygusal destek kaynakları ve kültürel faktörlerdeki farklılıklar, bu faktörlerin ölü doğumla nasıl ilişkili olduğunu açıklayabilir. Ölü doğumun potansiyel nedenleri hakkında bilgi, ölü doğumu önlemeye yardımcı olacak öneriler, politikalar ve hizmetler geliştirmek için kullanılabilir. Önceki çalışmalar, ölüm sonrası otopsi veya minimal invaziv perinatal otopsi gibi tanısal değerlendirmelerin açıklanamayan ölü doğumları azalttığı gösterilmiştir (316). Ölü doğumlarda gerekli tanısal değerlendirmelerin standardizasyonuna ilişkin küresel fikir birliği, yalnızca küresel olarak sınıflandırmaları iyileştirmekle kalmayacak, aynı zamanda önlenabilir ölü doğumları azaltmaya yardımcı olacaktır (317).

Ölü doğumları azaltmak için kaliteli sağlık bakımı, sıtma, sifiliz, HIV gibi enfeksiyonları önlemek için kanıta dayalı müdahaleler ile son DSÖ rehberliğine göre en az sekiz veya daha fazla ziyaret içeren kaliteli antenatal takibi içermektedir (318). Ayrıca COVID-19 gibi daha yeni enfeksiyonlar için de prenatal bakım önerilmelidir. Çünkü hamilelikte enfeksiyonun potansiyel zararlı etkilerine ilişkin

kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalar, gebelik komplikasyon oranlarının ve ölü doğum oranlarının genel popülasyondakine yaklaştığını belirtirken (319), sonraki araştırmalar ise ölü doğumları ve neonatal mortaliteyi sırasıyla %1,4 ve %1 oranında olduğunu bildirmişlerdir (320). Bazı yeni kanıtlar gebelikteki COVID-19 enfeksiyonun artan ölü doğum riski ve olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermektedir (321). Güneydoğu Asya'da preterm gebelik sonuçlarını ve ölü doğumları anlamak ve araştırmak için sürmekte olan proje (PURPOSE) çalışması, 700 ölü doğumda ölüm nedenini belirlemeyi amaçlamaktadır (207).

Perinatal ölümle ilgili uluslararası yayınların kullandıkları tanımlar ve yöntemler net olmayıp farklılıklar içerdiklerinden, bölgeler ya da ülkeler arası karşılaştırmalar sağlıklı olmamaktadır. DSÖ son yaptığı düzenlemede de perinatal ölüm olgularının tanım ve sınıflamasındaki çeşitlilik devam etmektedir. Ülkelerin sahip olduğu tıbbi olanakların ve sosyoekonomik düzeyin farklılığı bu durumun altta yatan ana sebebini oluşturmaktadır. Ülkemizde obstetrik bakımın kalitesinde artışın sağlanmasıyla uluslararası standartlara göre tanım ve sınıflamalar yapılabilmektedir. Bölgeler arasında ise obstetrik bakımın kalitesi çeşitlilik göstermektedir. Standardizasyonu sağlamak için atılacak ilk adım ulusal bir veri tabanı oluşturulması ve verilerin düzgün bir şekilde toplanıp elektronik sisteme aktarılmasıdır. Bu sistemi kullanarak sağlık hizmeti veren en küçük birimden kapsamlı bir referans hastanesine kadar tüm gebe ve bebeklerin sağlık düzeyi izlenmelidir. Bölgesel risk faktörleri ve hizmet aksamaları yerinde ve zamanında tespit edilip önlemler hızla alınmalıdır. Halkın gebelik takibi konusunda bilinçlendirilmesi, birinci basamak sağlık hizmetinde saptanan sorunlarda üst merkezlere zamanında sevkini sağlanması ve doğumun etkili yönetimiyle bu durum önlenmelidir. Sistemik hastalığı olan gebelerde gebelik takibi kadın doğum hekiminin ekip başı olduğu multidisipliner yaklaşımla sağlanmalıdır. Sistemik hastalığı olan ve kötü obstetrik öyküsü bulunan kadınların gebelik öncesinde de danışmanlık alması önerilmelidir. Fetal gelişimin anormal olduğu gebelikler üst merkezlerde takip edilmelidir. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımında konservatif davranarak çoğul gebeliklerin artış hızı yavaşlatılmalıdır. Yaşamla bağdaşmayan ve ultrason veya diğer yöntemler ile tespit edilebilen konjenital anomalilerin 20.

gebelik haftasından önce tespiti ve aile onayıyla terminasyonu sağlanmalıdır. Anne ve bebek için gereğinde hizmet verecek yoğun bakım ünitesinin sayısı artırılmalıdır. Ölü doğum yaşanan gebeliklerde, aileler otopsi konusunda aydınlatılmalıdır. Anne ve bebek sağlığını korumada obstetrik bakım gebelik öncesini ve doğum sonrasını da kapsayacak şekilde sunulmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda ölü doğumların en sık nedeni açıklanamayan ölü doğumlar olmuştur. Bunu ise sırasıyla intrauterin hipoksi ve ablasyo plasenta izlemiştir. Bu çalışmanın sonuçları ileride özellikle antenatal bakımı da içeren primer önleyici sağlık programlarına yönelmeye katkı yapabilir. Birinci ve ikinci basamak merkezlerde antenatal bakım hizmetlerinin artırılması, yüksek riskli gebeliklerin daha erken gebelik haftalarında belirlenmesi ve gerekli tıbbi önlemlerin alınmasıyla ölü doğum oranları azaltılabilir. Dolayısıyla Antalya'daki ölü doğumu azaltma stratejileri, doğum öncesi bakım hizmetlerini, perinatal ölüm denetimlerini ve teşhis amaçlı ölüm sonrası araştırmaları iyileştirmeyi gerektirmektedir.

7. ÖZET

Ölü Doğum Nedenlerinin ve Risk faktörlerinin Otopsi Sonuçlarıyla Birlikte Retrospektif Analizi

Amaç: Ölü doğum, doğumdan önce veya doğum sırasında ölen 22 veya daha fazla gebelik haftasına sahip bir bebeğin doğumu olarak tanımlanmaktadır. Ölü doğum küresel bir sağlık sorunudur. Bu çalışmanın amacı ölü doğum yapan kadınların demografik profilini incelemek, ölü doğum için risk faktörlerini anlamak ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Perinatal Mortalite için Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'yla (ICD-PM) bulunan ölü doğum nedenlerini inceleyerek ölü doğumu önleme stratejisinin tasarlanmasını kolaylaştırarak ölü doğumları önlemeye çalışmaktır. Antalya ilindeki ölü doğum yapan hastaların bilgilerini araştırarak ölüm doğumların etiolojisinde yer alan nedenlerin ve risk faktörlerinin otopsi sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi ve bu faktörlerin birbirleriyle ilişkilerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Ölü doğum öyküsü olan kadınlarda sonraki gebeliklerinde oluşabilecek olumsuz durumları önceden tahmin ederek gerekli önlemleri almak, gebeliğin sağlıklı bir şekilde devamını sağlamak ve zamanında sağlıklı doğumun gerçekleştirilmesine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Antalya İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirilen 2018-2021 yılları arasında gerçekleşen, Antalya ili sınırları içindeki kabul kriterini sağlayan toplam 499 ölü doğum vakası incelenerek retrospektif kesitsel bir çalışma gerçekleştirdik. Olguların seçilmesinde maternal yaşın 18-45 yaş arasında olmasına, gestasyonel haftanın son adet tarihine göre ve ultrasonografik olarak 22. hafta veya üzerinde olduğu veya fetal ağırlıkların 500 gr ve daha fazla olmasına, fetal kardiyak aktivitenin yokluğuna ve demografik verilerin eksiksiz olmasına dikkat edildi. Çalışmamızda bu verilerdeki ölü doğum yapmış kadınların demografik özellikleri (anne yaşı, paritesi), ultrasona göre gebelik haftası, obstetrik öyküsü, ölü doğum ve doğup ölen çocuk sayıları, maternal sistemik hastalıkları gebelik şekli, gebelik takibi, doğumda gebelik haftası, fetus sayısı, fetus cinsiyeti, fetusun ağırlığı, amniyotik sıvı volümleri, doğum şekilleri, sezaryen

endikasyonları, postoperatif komplikasyonları, fetal anomaliler, ölüm nedenleri gebelikte ortaya çıkan obstetrik komplikasyonlar değerlendirildi. Veriler SPSS 25.0 ile analiz edildi. Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde 'Ki-kare', 'Varyans analizi' ve Sidak Karşılaştırma testi' kullanıldı. Çalışmada 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda ölü doğum etiolojisinde ilk sırada %37 oranla açıklanamayan vakalar yer aldı. Ölü doğum etiolojisinde ikinci sıklıkta %18 oranla fetal hipoksi, üçüncü sıklıkta %8,3 oranla ablasyo plenta, 4. en sık neden ise %6,8 oranla doğum sürecinin ve doğumun fetal distres ile komplike olması olduğu görüldü. Ölü doğum nedenlerinden %22,6'sını plasenta kord ve membranların komplikasyonu, %11,2'sini antepartum hipoksi, %8,6'sını fetal konjenital anormallikler, %7,2'sini fetal büyüme kısıtlılığı, %1'ini enfeksiyon oluşturdu. Çalışmamızda ölü bebeklerin kilo ortalamaları 1735 gr bulundu, ortalama gebelik haftası 32 hafta olarak değerlendirildi. Vakaların sadece %2'sine fetal otopsi yapıldığı saptandı. Annelerde izlem sonucunda %12,8'inde medikal sorunlar olduğu belirlendi. Bu sorunların ise %3,1'inin anemi, %40,6'sının hipertansiyon, %20,3'ünün diyabet, %10,9'unun proteinüri ve %25'inin diğer rahatsızlıklar olduğu görüldü. Annelerin %9,4'ünde madde bağımlılığı olduğu tespit edildi. Madde bağımlılığı olan annelerin %2,1'inin alkol ve diğer, %95,7'sinin ise sigara bağımlılıkları olduğu tespit edildi. Ölü doğum nedenlerini gruplara ayırdığımızda birbirlerine göre farklı risk faktörlerinin ön plana çıktığı görüldü. Annenin gebelik süresinin ($p=0,04$), ilk gebeliği olmasının ($p=0,04$), doğum ağırlığının ($p=0,01$), eşlerin akraba olmasının ($p=0,04$), annedeki medikal sorunlarının ($p=0,01$), madde bağımlılığının ($p=0,01$), annenin gebelik izlem sayısının ($p=0,03$), ölü fetusun doğum şeklinin ($p=0,01$) çalışma gruplarında farklı oranlarda olduğu tespit edildi. Çalışma gruplarında daha önceki gebeliklerinde gerçekleşen ölü ($p=0,01$) ve canlı ($p=0,03$) doğum sayısının anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi. Ölü doğum nedenleri annenin yaşına, fetus cinsiyetine, fetus sayısına, gebelik şekline, önceki gebelik ile ölü doğum arasındaki süreye, kan uyuşmazlığına, annenin tetanos aşısına, doğumun gerçekleştiği yere, düşük öyküsü varlığına göre anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Ölü doğum ihmal edilen bir konu olmaya devam etmektedir. Ölü doğumların önemli bir kısmı yeterli doğum öncesi bakım ile önlenabilmektedir. Çalışmamızda ölü doğumların en sık nedeni etiyolojisi açıklanamayan vakalar olmuştur. Ölü doğumları önlemenin en büyük zorluklarından biri, nedenlerine dair bilgi eksikliğidir. Bu çalışmanın sonuçları özellikle antenatal bakımı içeren primer önleyici sağlık programlarına yönelmeye katkı yapabilir. Birincil ve ikincil merkezlerde antenatal bakım hizmetlerinin artırılması, yüksek riskli gebeliklerin daha erken gebelik haftalarında belirlenmesi ve gerekli tıbbi önlemlerin alınmasıyla ölü doğum oranı azaltılabilir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilerin daha geniş çaplı ve fetal otopsinin daha fazla yapıldığı yeni çalışmalarla da desteklenmesi ölü doğumları azaltmaya yönelik hedefler için gerekmektedir. Fetal otopsi, plasental muayene ve klinik bilgiler, açıklanamayan ölü doğumların oranını azaltabilir. Politikacıların ve sağlık çalışanlarının etkin ölü doğum önleme programları geliştirebilmeleri için standart bir sistem kullanarak ölü doğumların araştırılması ve raporlanmasını iyileştirmek gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ölü Doğum, Fetal Ölüm, Uluslararası Hastalık Sınıflandırması, Prenatal Bakım, Fetal Otopsi, Ölü Doğumun Risk Faktörleri, Ölü Doğum Nedenleri, Katkıda Bulunan Faktörler, Önleme Stratejileri, Ölü Doğum Sınıflandırılması

8. ABSTRACT

Retrospective Analysis of Causes and Risk Factors of Stillbirth with Autopsy Results

Aim: Stillbirth is defined as the birth of a baby with 22 or more weeks of gestation who dies before or during birth. Stillbirth is a global health problem. This study aims to examine the demographic profile of women with stillbirth, to understand the risk factors for stillbirth, and to facilitate the design of a stillbirth prevention strategy by examining the causes of stillbirth as found by the World Health Organization's (WHO) International Classification of Diseases for Perinatal Mortality (ICD-PM) trying to prevent stillbirths. It was aimed to evaluate the causes and risk factors in the etiology of stillbirths, together with the autopsy results, and to determine the relationships between these factors by researching the information of patients who had stillbirths in Antalya. It is aimed to take the necessary precautions by predicting the negative situations that may occur in the next pregnancies in women with a history of stillbirth, to ensure a healthy continuation of the pregnancy, and to contribute to the realization of a healthy birth on time.

Material and Methods: We conducted a retrospective cross-sectional study by examining a total of 499 stillbirth cases that met the acceptance criteria within the borders of Antalya province between 2018 and 2021, which were reported to the Antalya Provincial Health Directorate. In the selection of the cases, attention was paid to the fact that the maternal age was between 18-45 years, the gestational week was 22 weeks or more according to the last menstrual date and ultrasonographically, or the fetal weights were 500 g or more, the absence of fetal cardiac activity and the complete demographic data. In our study, demographic characteristics (maternal age, parity) of women who had a stillbirth in these data, gestational week according to ultrasound, obstetric history, number of stillbirths and deaths, maternal systemic diseases, pregnancy type, pregnancy follow-up, gestational week at birth, number of fetuses, fetus gender, fetal weight, amniotic fluid volumes, delivery types, cesarean indications, postoperative complications, fetal anomalies, causes of death, obstetric complications during pregnancy were

evaluated. Data were analyzed with SPSS 25.0. 'Chi-square', 'Analysis of variance', and the Sidak Comparison test were used in the biostatistical analysis of the study. P values less than 0.05 were considered significant in the study.

Results: In our study, unexplained cases with a rate of 37% took first place in the etiology of stillbirth. In the etiology of stillbirth, fetal hypoxia (18%) was the second most common, ablation placenta (8.3%) was the third most common cause, and the fourth most common reason was the complication of labor and delivery with fetal distress with a rate of 6.8%. Complications of the placental cord and membranes accounted for 22.6%, antepartum hypoxia 11.2%, fetal congenital abnormalities 8.6%, fetal growth restriction 7.2%, and infection 1% among stillbirth causes. In our study, the mean weight of dead babies was found to be 1735 g, and the mean gestational week was evaluated as 32 weeks. It was found that fetal autopsy was performed only in 2% of the cases. As a result of the follow-up, it was determined that 12.8% of the mothers had medical problems. It was observed that 3.1% of these problems were anemia, 40.6% hipertansiyon, 20.3% diabetes, 10.9% proteinuria, and 25% other disorders. It was determined that 9.4% of the mothers had substance addiction. It was determined that 2.1% of the mothers with substance addiction had alcohol and other addictions and 95.7% of them were cigarette addictions. When we divided the causes of stillbirth into groups, it was seen that different risk factors came to the fore. Mother's gestational age ($p=0.04$), first pregnancy ($p=0.04$), birth weight ($p=0.01$), being a relative of the spouses ($p=0.04$), medical problems in the mother ($p=0.04$), substance addiction ($p=0.01$), the number of maternal pregnancy follow-up ($p=0.03$), delivery type of dead fetus ($p=0.01$) were found to be at different rates in the study groups. It was determined that the number of stills ($p=0.01$) and live ($p=0.03$) births in previous pregnancies in the study groups differed significantly. The causes of stillbirth did not differ significantly according to the mother's age, fetus gender, number of fetuses, type of pregnancy, the time between previous pregnancy and stillbirth, blood incompatibility, mother's tetanus vaccine, place of delivery, and presence of a miscarriage history.

Conclusion: Stillbirth remains a neglected issue. A significant portion of stillbirths can be prevented with adequate prenatal care. In our study, the most common cause of stillbirths was cases of unexplained etiology. One of the biggest challenges in preventing stillbirths is the lack of knowledge about their causes. The results of this study may contribute to the orientation towards primary preventive health programs that include antenatal care. The stillbirth rate can be reduced by increasing antenatal care services in primary and secondary centers, identifying high-risk pregnancies in earlier weeks of gestation, and taking necessary medical precautions. Supporting the data obtained as a result of this study with new studies on a larger scale and more fetal autopsy is required for the goals to reduce stillbirths. A fetal autopsy, placental examination, and clinical information can reduce the rate of unexplained stillbirths. It is necessary to improve the investigation and reporting of stillbirths using a standardized system so that policymakers and healthcare professionals can develop effective stillbirth prevention programs.

Key Words: Stillbirth, Fetal Mortality, International Classification of Diseases, Prenatal Care, Fetal Autopsy, Risk Factors for Stillbirth, Causes of Stillbirth, Contributing Factors, Prevention Strategies, Stillbirth Classification

9. KAYNAKLAR

1. 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* 2011; 377(9776): 1523-38.
2. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016; 387(10018): 587-603.
3. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377(9774): 1331-40.
4. Åmark H, Pilo C, Hulthén Varli I. Stillbirth in term and late term gestations in Stockholm during a 20-year period, incidence and causes. *PLoS One* 2021; 16(5): e0251965.
5. 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* 2021; 398(10302): 772-85.
6. Gregory EC, Valenzuela CP, Hoyert DL. Fetal Mortality: United States, 2019. *Nat Vital Stat Rep* 2021; 70(11): 1-20.
7. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet* 2011; 377(9775): 1448-63.
8. Takita H, Hasegawa J, Nakamura M, Arakaki T, Oba T, Matsuoka R, et al. Causes of intrauterine fetal death are changing in recent years. *J Perinat Med* 2018; 46(1): 97-101.
9. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331(7525): 1113-7.
10. Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AE. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta* 2014; 35(8): 552-62.
11. UN General Assembly. Transforming our world : the 2030 Agenda for Sustainable Development 21 October 2015 [Available from: <https://www.refworld.org/docid/57b6e3e44.html>].

12. World Health Organization. Every newborn: an action plan to end preventable deaths: Geneva: World Health Organization; 2014 [Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/every-new-born-action-plan-\(enap\).pdf?sfvrsn=4d7b389_2](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/every-new-born-action-plan-(enap).pdf?sfvrsn=4d7b389_2)].
13. ACOG Practice Bulletin No. 102: Management of Stillbirth. *Obstetrics & Gynecology* 2009; 113(3): 748-61.
14. 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; 196(5): 433-44.
15. Aminu M, Bar-Zeev S, White S, Mathai M, van den Broek N. Understanding cause of stillbirth: a prospective observational multi-country study from sub-Saharan Africa. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 470.
16. Lamont K, Scott NW, Jones GT, Bhattacharya S. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h3080.
17. de Bernis L, Kinney MV, Stones W, Ten Hoope-Bender P, Vivio D, Leisher SH, et al. Stillbirths: ending preventable deaths by 2030. *Lancet* 2016; 387(10019): 703-16.
18. Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Gardener G, Ellwood DA, McClure EM, et al. Interventions for investigating and identifying the causes of stillbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4(4): Cd012504.
19. Heazell AEP, Siassakos D, Blencowe H, Burden C, Bhutta ZA, Cacciatore J, et al. Stillbirths: economic and psychosocial consequences. *Lancet* 2016; 387(10018): 604-16.
20. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA* 2011; 306(22): 2459-68.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Acil Obstetrik Bakım Yönetim Rehberi Ankara, 2022 [cited 2022 14 November]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Kadin_ve_Ureme_Sagligi_Db/dokumanlar/rehbler/Acil_Obstetrik_Bakim_Yonetim_Rehberi_2022.pdf.
22. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 [updated Versiyon: 02/2022. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>].
23. Lawn JE, Yakoob MY, Haws RA, Soomro T, Darmstadt GL, Bhutta ZA. 3.2 million stillbirths: epidemiology and overview of the evidence review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9 Suppl 1(Suppl 1): S2.

24. Gold KJ, Abdul-Mumin AR, Boggs ME, Opare-Addo HS, Lieberman RW. Assessment of "fresh" versus "macerated" as accurate markers of time since intrauterine fetal demise in low-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125(3): 223-7.
25. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016; 387(10019): 691-702.
26. MacDorman MF, Gregory EC. Fetal and Perinatal Mortality: United States, 2013. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64(8): 1-24.
27. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4(2): e98-e108.
28. Mohangoo AD, Blondel B, Gissler M, Velebil P, Macfarlane A, Zeitlin J. International comparisons of fetal and neonatal mortality rates in high-income countries: should exclusion thresholds be based on birth weight or gestational age? *PLoS One* 2013; 8(5): e64869.
29. Flenady V, Wojcieszek AM, Ellwood D, Leisher SH, Erwich J, Draper ES, et al. Classification of causes and associated conditions for stillbirths and neonatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(3): 176-85.
30. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision 2019 [Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/Z35.2>]. Accessed 2024 Sept 20, 2020].
31. Frøen JF, Pinar H, Flenady V, Bahrin S, Charles A, Chauke L, et al. Causes of death and associated conditions (Codac): a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9: 22.
32. Dudley DJ, Goldenberg R, Conway D, Silver RM, Saade GR, Varner MW, et al. A new system for determining the causes of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2 Pt 1): 254-60.
33. 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; 96(5): 519-28.
34. World Health Organization. The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. 2016 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249515/9789241549752-eng.pdf>].

35. Wojcieszek AM, Reinebrant HE, Leisher SH, Allanson E, Coory M, Erwich JJ, et al. Characteristics of a global classification system for perinatal deaths: a Delphi consensus study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 223.
36. Allanson ER, Tunçalp Ö, Gardosi J, Pattinson RC, Francis A, Vogel JP, et al. The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period (ICD-PM): results from pilot database testing in South Africa and United Kingdom. *BJOG* 2016; 123(12): 2019-28.
37. Aminu M, Mathai M, van den Broek N. Application of the ICD-PM classification system to stillbirth in four sub-Saharan African countries. *PLoS One* 2019; 14(5): e0215864.
38. Miyoshi Y, Matsubara K, Takata N, Oka Y. Baby survival in Zambia: stillbirth and neonatal death in a local hospital setting. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 90.
39. Blau DM, Caneer JP, Philipsborn RP, Madhi SA, Bassat Q, Varo R, et al. Overview and Development of the Child Health and Mortality Prevention Surveillance Determination of Cause of Death (DeCoDe) Process and DeCoDe Diagnosis Standards. *Clin Infect Dis* 2019; 69(Suppl 4): 333-41.
40. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee AC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet* 2014; 384(9938): 189-205.
41. UNICEF. A Neglected Tragedy. The global burden of stillbirths. 2020 [Available from: <https://data.unicef.org/resources/a-neglected-tragedy-stillbirth-estimates-report/>].
42. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers D, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *The Lancet Global Health* 2016; 4(2): 98-108.
43. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). A neglected tragedy: the global burden of stillbirths. United Nations children's fund, New York, 2020 [Available from: <https://www.unicef.org/media/84851/file/UN-IGME-the-global-burden-of-stillbirths-2020.pdf>].
44. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA-2018) 2018 [Available from: http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf].

45. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflaması (İBBS) Düzey-1 2019 [Available from: <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/40564/0/saglik-istatistikleri-yilligi-2019pdf.pdf>].
46. Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA. Obstetric Care Consensus #10: Management of Stillbirth: (Replaces Practice Bulletin Number 102, March 2009). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(3): 2-20.
47. Fretts R. Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(3): 588-96.
48. Frøen JF, Friberg IK, Lawn JE, Bhutta ZA, Pattinson RC, Allanson ER, et al. Stillbirths: progress and unfinished business. *Lancet* 2016; 387(10018): 574-86.
49. Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association between stillbirth and risk factors known at pregnancy confirmation. *JAMA* 2011; 306(22): 2469-79.
50. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186287.
51. Marufu TC, Ahankari A, Coleman T, Lewis S. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2015; 15: 239.
52. Carmichael SL, Blumenfeld YJ, Mayo J, Wei E, Gould JB, Stevenson DK, et al. Prepregnancy Obesity and Risks of Stillbirth. *PLoS One* 2015; 10(10): e0138549.
53. CDC. Stillbirth [Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/stillbirth/images/1990-2017-stillbirth-by-completed-pregnancy-weeks.png>].
54. Healy AJ, Malone FD, Sullivan LM, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, et al. Early access to prenatal care: implications for racial disparity in perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3): 625-31.
55. Alhusen JL, Bower KM, Epstein E, Sharps P. Racial Discrimination and Adverse Birth Outcomes: An Integrative Review. *J Midwifery Womens Health* 2016; 61(6): 707-20.
56. Willinger M, Ko CW, Reddy UM. Racial disparities in stillbirth risk across gestation in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(5): 469.e1-8.
57. 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; 354: i4353.

58. Moldenhauer JS, Johnson MP. Diagnosis and Management of Complicated Monochorionic Twins. *Clin Obstet Gynecol* 2015; 58(3): 632-42.
59. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study, Scotland, 1992-2001. *Am J Epidemiol* 2007; 165(2): 194-202.
60. Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, Morris J, Jeffery H. Stillbirth risk in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119(3): 509-17.
61. Sharma PP, Salihu HM, Oyelese Y, Ananth CV, Kirby RS. Is race a determinant of stillbirth recurrence? *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 1): 391-7.
62. Black M, Shetty A, Bhattacharya S. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy. *BJOG* 2008; 115(2): 269-74.
63. Betran AP, Torloni MR, Zhang J, Ye J, Mikolajczyk R, Deneux-Tharaux C, et al. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reprod Health* 2015; 12: 57.
64. O'Neill SM, Kearney PM, Kenny LC, Khashan AS, Henriksen TB, Lutonski JE, et al. Caesarean delivery and subsequent stillbirth or miscarriage: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(1): e54588.
65. O'Neill SM, Agerbo E, Kenny LC, Henriksen TB, Kearney PM, Greene RA, et al. Cesarean section and rate of subsequent stillbirth, miscarriage, and ectopic pregnancy: a Danish register-based cohort study. *PLoS Med* 2014; 11(7): e1001670.
66. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346:f108.
67. Kozuki N, Walker N. Exploring the association between short/long preceding birth intervals and child mortality: using reference birth interval children of the same mother as comparison. *BMC Public Health* 2013; 13 Suppl 3(Suppl 3): S6.
68. Mondal D, Galloway TS, Bailey TC, Mathews F. Elevated risk of stillbirth in males: systematic review and meta-analysis of more than 30 million births. *BMC Med* 2014; 12: 220.
69. Mao J, Zhang X, Sieli PT, Falduto MT, Torres KE, Rosenfeld CS. Contrasting effects of different maternal diets on sexually dimorphic gene expression in the murine placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(12): 5557-62.
70. Schalekamp-Timmermans S, Arends LR, Alsaker E, Chappell L, Hansson S, Harsem NK, et al. Fetal sex-specific differences in gestational age at delivery in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017; 46(2): 632-42.

71. Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Fetal sex and maternal risk of pre-eclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2017; 124(4): 553-60.
72. Althabe F, Moore JL, Gibbons L, Berrueta M, Goudar SS, Chomba E, et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in adolescent pregnancies: The Global Network's Maternal Newborn Health Registry study. *Reprod Health* 2015; 12 Suppl 2(Suppl 2): S8.
73. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2021; 70: 92-100.
74. Momo R, Fouedjio J, Florent FY, Mbu R. Risk factors of intrauterine fetal death: a case control study at the maternity of Yaoundé Central Hospital. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 2019; 8: 2149.
75. Jamal S. IUFD incidence, causes and complications: a retrospective study done at a tertiary care centre in greater Noida, India India 2017 [Available from: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/3803>].
76. Saccone G, Gragnano E, Ilardi B, Marrone V, Strina I, Venturella R, et al. Maternal and perinatal complications according to maternal age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2022; 159(1): 43-55.
77. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132(1): e18-e34.
78. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34(1): 101463.
79. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, Goldenberg R, Coustan D, Dudley DJ, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 2013; 122(3): 641-57.
80. Herrera CA, Heuser CC, Branch DW. Stillbirth: the impact of antiphospholipid syndrome? *Lupus* 2017; 26(3): 237-9.
81. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, et al. The efficacy of hydroxychloroquine in altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. *Thromb Haemost* 2016; 115(2): 285-90.
82. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, 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): 2629-41.

83. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2017. *Natl Vital Stat Rep* 2018; 67(8): 1-50.
84. Browne K, Park BY, Goetzinger KR, Caughey AB, Yao R. The joint effects of obesity and pregestational diabetes on the risk of stillbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(3): 332-8.
85. Starikov R, Dudley D, Reddy UM. Stillbirth in the pregnancy complicated by diabetes. *Curr Diab Rep* 2015; 15(3): 11.
86. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133(1): e26-e50.
87. Monari F, Menichini D, Salerno C, Donno V, Po G, Melis B, et al. Impact of endocrine disorders on stillbirth: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2022; 38(6): 483-7.
88. Claramonte Nieto M, Meler Barrabes E, Garcia Martínez S, Gutiérrez Prat M, Serra Zantop B. Impact of aging on obstetric outcomes: defining advanced maternal age in Barcelona. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 342.
89. Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM. Pregnancy in women with renal disease. Part I: general principles. *Am J Perinatol* 2008; 25(7): 385-97.
90. Singh A, Kumar M. An Analysis of Cause of Stillbirth in a Tertiary Care Hospital of Delhi: A Contribution to the WHO SEARO Project. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69(2): 155-60.
91. von Dadelszen P, Firoz T, Donnay F, Gordon R, Justus Hofmeyr G, Lalani S, et al. Preeclampsia in low and middle income countries-health services lessons learned from the PRE-EMPT (PRE-Eclampsia-Eclampsia Monitoring, Prevention and Treatment) project. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34(10): 917-26.
92. ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135(6): 1492-5.
93. Ananth CV, Basso O. Impact of pregnancy-induced hypertension on stillbirth and neonatal mortality. *Epidemiology* 2010; 21(1): 118-23.
94. Kumar M, Singh A, Garg R, Goel M, Ravi V. Hypertension during pregnancy and risk of stillbirth: challenges in a developing country. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(23): 3915-21.
95. Kumar M, Vajala R, Bhutia P, Singh A. Factors contributing to late stillbirth among women with pregnancy hypertension in a developing country. *Hypertens Pregnancy* 2020; 39(3): 236-42.

96. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138: 271-81.
97. Mackin ST, Nelson SM, Kerssens JJ, Wood R, Wild S, Colhoun HM, et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia* 2018; 61(5): 1081-8.
98. Mackin ST, Nelson SM, Wild SH, Colhoun HM, Wood R, Lindsay RS. Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia* 2019; 62(10): 1938-47.
99. Belay DM, Bayih WA, Alemu AY, Ayele AS, Mekonen DK, Birhane BM. Stillbirth Among Patients With Diabetes in Pregnancy in Ethiopia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2021; 9: 634670.
100. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022; 377: e067946.
101. Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, Kaur K, Shamim AA, Puthussery S. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021; 4(4): e00285.
102. Valgeirsdottir H, Kunovac Kallak T, Sundström Poromaa I, Jonsson M, Roos N, Lindström L, et al. Polycystic ovary syndrome and risk of stillbirth: a nationwide register-based study. *BJOG* 2021; 128(13): 2073-82.
103. Bahl S, Dhabhai N, Taneja S, Mittal P, Dewan R, Kaur J, et al. Burden, risk factors and outcomes associated with gestational diabetes in a population-based cohort of pregnant women from North India. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 32.
104. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018; 131(2): e49-e64.
105. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Kourtis A, Athanasiadis A, Filopoulou D, et al. Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus: An Overview of National and International Guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2021; 76(6): 367-81.
106. Sadikot S, Purandare CN, Cho NH, Hod M. FIGO-IDF joint statement and declaration on hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 145: 1-4.
107. Singh S, Sandhu S. Thyroid Disease And Pregnancy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
108. Iwen KA, Lehnert H. [Thyroid and pregnancy]. *Internist (Berl)* 2018; 59(7): 654-60.

109. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31(5): 702-55.
110. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(7): 2725-33.
111. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3): 315-89.
112. Yim CH. Update on the Management of Thyroid Disease during Pregnancy. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2016; 31(3): 386-91.
113. Kahaly GJ, Diana T, Olivo PD. TSH Receptor Antibodies: Relevance & Utility. *Endocr Pract* 2020; 26(1): 97-106.
114. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(6): 985-91.
115. Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, Bliddal S, Carty DM, Meems M, et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(6): 501-10.
116. ACOG Practice Bulletin, Number 223. Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2020; 135(6): e261-e74.
117. Silver R, Craig S, Porter F, Osmundson S, Norton ME. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #64 : Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2022; s0002-9378(22)00722-0 (Online ahead of print)
118. Vinet É, Genest G, Scott S, Pineau CA, Clarke AE, Platt RW, et al. Brief Report: Causes of Stillbirths in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(10): 2487-91.
119. Angley M, Lim SS, Spencer JB, Howards PP. Infertility Among African American Women With Systemic Lupus Erythematosus Compared to Healthy Women: A Pilot Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; 72(9): 1275-81.
120. He WR, Wei H. Maternal and fetal complications associated with systemic lupus erythematosus: An updated meta-analysis of the most recent studies (2017-2019). *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(16): e19797.

121. Mehta B, Luo Y, Xu J, Sammaritano L, Salmon J, Lockshin M, et al. Trends in Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Systemic Lupus Erythematosus in the United States: A Cross-sectional Analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171(3): 164-71.
122. Hamijoyo L, Martha JW, Hidayat S, Akbar MR, Tantono H, Sakasasmita S, et al. Risk Factors for Poor Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Acta Med Indones* 2019; 51(2): 102-9.
123. Chen YJ, Chang JC, Lai EL, Liao TL, Chen HH, Hung WT, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based study. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50(3): 451-7.
124. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, Franceschini N, Howard AG, Clowse MEB, et al. Effect of pregnancy on disease flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(6): 855-60.
125. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2020; 63(1): 134-51.
126. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124(1): 120-33.
127. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59(4): 1482-91.
128. Sarker M, Zamudio AR, DeBolt C, Ferrara L. Beyond stillbirth: association of intrahepatic cholestasis of pregnancy severity and adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(3): 517.e1-e7.
129. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, He J, Sun J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Ann Transl Med* 2020; 8(23): 1574.
130. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(1): 100.e1-7.
131. Silver RM, Parker CB, Goldenberg R, Reddy UM, Dudley DJ, Saade GR, et al. Bile acids in a multicenter, population-based case-control study of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(5): 460.e1-9.
132. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43(9): 1411-20.

133. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, 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.
134. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10201): 849-60.
135. Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, et al. Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine - Section on Maternal Disorders. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021; 81(8): 922-39.
136. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(21): 3614-22.
137. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol* 2019; 133(2): e151-e5.
138. Institute of M, National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright© 2009, National Academy of Sciences; 2009.
139. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311(15): 1536-46.
140. Yao R, Park BY, Foster SE, Caughey AB. The association between gestational weight gain and risk of stillbirth: a population-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2017; 27(10): 638-44.e1.
141. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* 2017; 288: 1-8.
142. Bodnar LM, Parks WT, Perkins K, Pugh SJ, Platt RW, Feghali M, et al. Maternal prepregnancy obesity and cause-specific stillbirth. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(4): 858-64.

143. Fakhraei R, Denize K, Simon A, Sharif A, Zhu-Pawlowsky J, Dingwall-Harvey ALJ, et al. Predictors of Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Women Living with Obesity: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(4): 2063.
144. Åmark H, Westgren M, Sirotkina M, Hulthén Varli I, Persson M, Papadogiannakis N. Maternal obesity and stillbirth at term; placental pathology-A case control study. *PLoS One* 2021; 16(4): e0250983.
145. Eberle A, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Timing of delivery in obese women and risk of stillbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35(25): 7771-7.
146. Yao R, Schuh BL, Caughey AB. The risk of perinatal mortality with each week of expectant management in obese pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(3): 434-41.
147. ACOG Practice Bulletin, Number 230. Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2021; 137(6): e128-e44.
148. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol* 2016; 184(2): 87-97.
149. 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; 123(1): 113-25.
150. Gorman MC, Orme KS, Nguyen NT, Kent EJ, 3rd, Caughey AB. Outcomes in pregnancies complicated by methamphetamine use. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 429.e1-7.
151. Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, et al. The Maternal Lifestyle Study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(3): 487-95.
152. Whiteman VE, Salemi JL, Mogos MF, Cain MA, Aliyu MH, Salihu HM. Maternal opioid drug use during pregnancy and its impact on perinatal morbidity, mortality, and the costs of medical care in the United States. *J Pregnancy* 2014; 2014: 906723.
153. Shyken JM, Babbar S, Babbar S, Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2019; 62(1): 156-67.
154. Coleman-Cowger VH, Oga EA, Peters EN, Mark K. Prevalence and associated birth outcomes of co-use of Cannabis and tobacco cigarettes during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol* 2018; 68: 84-90.
155. Doherty E, Wiggers J, Wolfenden L, Anderson AE, Crooks K, Tsang TW, et al. Antenatal care for alcohol consumption during pregnancy: pregnant women's

- reported receipt of care and associated characteristics. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 299.
156. Popova S, Lange S, Probst C, Gmel G, Rehm J. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5(3): e290-e9.
 157. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, Ockene JK, Andrews CA, Rivard C, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control* 2015; 24(4): 328-35.
 158. Whittington JR, Simmons PM, Phillips AM, Gammill SK, Cen R, Magann EF, et al. The Use of Electronic Cigarettes in Pregnancy: A Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv* 2018; 73(9): 544-9.
 159. Indications for Outpatient Antenatal Fetal Surveillance: ACOG Committee Opinion, Number 828. *Obstet Gynecol* 2021; 137(6): e177-e97.
 160. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One* 2014; 9(1): e80398.
 161. Bay B, Lyngsø J, Hohwü L, Kesmodel US. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019; 126(2): 158-66.
 162. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295(2): 285-301.
 163. Sarmon KG, Eliassen T, Knudsen UB, Bay B. Assisted reproductive technologies and the risk of stillbirth in singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021; 116(3): 784-92.
 164. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update* 2019; 25(2): 137-58.
 165. 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* 2021; 128(10): 1563-72.
 166. Aboulghar M, Aboulghar M. Perinatal outcome of assisted reproductive technology: Is stillbirth of significant importance? *Fertil Steril* 2021; 116(3): 670-1.

167. Ghidini A, Gandhi M, McCoy J, Kuller JA. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #60: Management of pregnancies resulting from in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(3): 2-12.
168. Practice bulletin no. 146. Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 390-6.
169. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet Gynecol* 2012; 120(1): 76-82.
170. Rosenstein MG, Snowden JM, Cheng YW, Caughey AB. The mortality risk of expectant management compared with delivery stratified by gestational age and race and ethnicity. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(6): 660.e1-8.
171. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5(5): Cd004945.
172. Rahman A, Cahill LS, Zhou YQ, Hoggarth J, Rennie MY, Seed M, et al. A mouse model of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(4): 443.e1-.e11.
173. Muglu J, Rather H, Arroyo-Manzano D, Bhattacharya S, Balchin I, Khalil A, et al. Risks of stillbirth and neonatal death with advancing gestation at term: A systematic review and meta-analysis of cohort studies of 15 million pregnancies. *PLoS Med* 2019; 16(7): e1002838.
174. Kortekaas JC, Kazemier BM, Keulen JKJ, Bruinsma A, Mol BW, Vandenbussche F, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes of late- and postterm pregnancies in advanced maternal age: A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(8): 1022-30.
175. Wennerholm UB, Saltvedt S, Wessberg A, Alkmark M, Bergh C, Wendel SB, et al. Induction of labour at 41 weeks versus expectant management and induction of labour at 42 weeks (SWedish Post-term Induction Study, SWEPIS): multicentre, open label, randomised, superiority trial. *BMJ* 2019; 367: l6131.
176. Gordon A, Raynes-Greenow C, Bond D, Morris J, Rawlinson W, Jeffery H. Sleep position, fetal growth restriction, and late-pregnancy stillbirth: the Sydney stillbirth study. *Obstet Gynecol* 2015; 125(2): 347-55.
177. Kneitel AW, Treadwell MC, O'Brien LM. Effects of maternal obstructive sleep apnea on fetal growth: a case-control study. *J Perinatol* 2018; 38(8): 982-8.

178. Heazell A, Li M, Budd J, Thompson J, Stacey T, Cronin RS, et al. Association between maternal sleep practices and late stillbirth - findings from a stillbirth case-control study. *BJOG* 2018; 125(2): 254-62.
179. Humphries A, Mirjalili SA, Tarr GP, Thompson JMD, Stone P. The effect of supine positioning on maternal hemodynamics during late pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(23): 3923-30.
180. Kumar M, Puri M, Yadav R, Biswas R, Singh M, Chaudhary V, et al. Stillbirths and the COVID-19 pandemic: Looking beyond SARS-CoV-2 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 153(1): 76-82.
181. Obstetric Care Consensus No. 10. Management of Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2020; 135(3): e110-e32.
182. Reinebrant HE, Leisher SH, Coory M, Henry S, Wojcieszek AM, Gardener G, et al. Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported causes of stillbirth. *BJOG* 2018; 125(2): 212-24.
183. Lavin T, Preen DB, Allanson E, Pattinson RC. Why correctly identifying maternal condition in perinatal death classification systems is crucial: a commentary. *BJOG* 2020; 127(6): 668-70.
184. Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Lassi ZS, Wilson T, Murphy MM, et al. Care prior to and during subsequent pregnancies following stillbirth for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12): Cd012203.
185. Taylor AW, Blau DM, Bassat Q, Onyango D, Kotloff KL, Arifeen SE, et al. Initial findings from a novel population-based child mortality surveillance approach: a descriptive study. *Lancet Glob Health* 2020; 8(7): e909-e19.
186. Prüst ZD, Kodan LR, van den Akker T, Bloemenkamp KW, Rijken MJ, Verschueren KJ. The global use of the International Classification of Diseases to Perinatal Mortality (ICD-PM): A systematic review. *J Glob Health* 2022; 12: 04069.
187. Rimmer MP, Henderson I, Parry-Smith W, Raglan O, Tamblyn J, Heazell AEP, et al. Worth the paper it's written on? A cross-sectional study of Medical Certificate of Stillbirth accuracy in the UK. *Int J Epidemiol* 2022; dyac100
188. Aminu M, Unkels R, Mdegela M, Utz B, Adaji S, van den Broek N. Causes of and factors associated with stillbirth in low- and middle-income countries: a systematic literature review. *BJOG* 2014; 121 Suppl 4: 141-53.
189. McClure EM, Garces A, Saleem S, Moore JL, Bose CL, Esamai F, et al. Global Network for Women's and Children's Health Research: probable causes of stillbirth

- in low- and middle-income countries using a prospectively defined classification system. *BJOG* 2018; 125(2): 131-8.
190. 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; 134(6): 1187-96.
 191. Ishaque S, Yakoob MY, Imdad A, Goldenberg RL, Eisele TP, Bhutta ZA. Effectiveness of interventions to screen and manage infections during pregnancy on reducing stillbirths: a review. *BMC Public Health* 2011; 11 Suppl 3(Suppl 3): S3.
 192. Fowkes FJI, Davidson E, Moore KA, McGready R, Simpson JA. The invisible burden of malaria-attributable stillbirths. *Lancet* 2020; 395(10220): 268.
 193. World Health Organization. World malaria report 2019 2019 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330011/9789241565721-eng.pdf>].
 194. Moore KA, Simpson JA, Scoullar MJL, McGready R, Fowkes FJI. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017; 5(11): e1101-e12.
 195. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guideline on Syphilis Screening and Treatment for Pregnant Women. Geneva: World Health Organization Copyright© World Health Organization 2017.; 2017.
 196. Wedi CO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016; 3(1): e33-48.
 197. World Health Organization. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus 2017 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039360>].
 198. McClure EM, Goldenberg RL. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(4): 182-9.
 199. Rawlinson WD, Hall B, Jones CA, Jeffery HE, Arbuckle SM, Graf N, et al. Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing? *Pathology* 2008; 40(2): 149-60.
 200. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, Graf N, Hall B, Craig ME, et al. Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *J Infect Dis* 2011; 203(11): 1526-33.
 201. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; 375(24): 2321-34.

202. Khalil A, von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, Magee L. Change in the Incidence of Stillbirth and Preterm Delivery During the COVID-19 Pandemic. *JAMA* 2020; 324(7): 705-6.
203. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(1): 36-46.
204. Aleem S, Bhutta ZA. Infection-related stillbirth: an update on current knowledge and strategies for prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19(9): 1117-24.
205. McClure EM, Silver RM, Kim J, Ahmed I, Kallapur M, Ghanchi N, et al. Maternal infection and stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35(23): 4442-50.
206. Madhi SA, Koen A, Cutland CL, Jose L, Govender N, Wittke F, et al. Antibody Kinetics and Response to Routine Vaccinations in Infants Born to Women Who Received an Investigational Trivalent Group B Streptococcus Polysaccharide CRM197-Conjugate Vaccine During Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2017; 65(11): 1897-904.
207. McClure EM, Saleem S, Goudar SS, Dhaded S, Guruprasad G, Kumar Y, et al. The project to understand and research preterm pregnancy outcomes and stillbirths in South Asia (PURPOSE): a protocol of a prospective, cohort study of causes of mortality among preterm births and stillbirths. *Reprod Health* 2018; 15(Suppl 1): 89.
208. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 63.
209. King VJ, Bennet L, Stone PR, Clark A, Gunn AJ, Dhillon SK. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. *Front Physiol* 2022; 13: 959750.
210. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2s): 855-68.
211. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(4): 2-17.

212. Pacora P, Romero R, Jung E, Gudicha DW, Hernandez-Andrade E, Musilova I, et al. Reduced fetal growth velocity precedes antepartum fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57(6): 942-52.
213. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(3): 366-78.
214. Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr* 2018; 196: 71-6.e1.
215. Khalil A, Gordijn SJ, Beune IM, Wynia K, Ganzevoort W, Figueras F, et al. Essential variables for reporting research studies on fetal growth restriction: a Delphi consensus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(5): 609-14.
216. Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F, et al. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55(1): 68-74.
217. Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2s): S790-S802.e1.
218. Dubucs C, Groussolles M, Ousselin J, Sartor A, Van Acker N, Vayssière C, et al. Severe placental lesions due to maternal SARS-CoV-2 infection associated to intrauterine fetal death. *Hum Pathol* 2022; 121: 46-55.
219. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2020; 47(1): 81-98.
220. Brackett EE, Hall ES, DeFranco EA, Rossi RM. Factors Associated with Occurrence of Stillbirth before 32 Weeks of Gestation in a Contemporary Cohort. *Am J Perinatol* 2022; 39(1): 84-91.
221. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(2): 153-66.
222. Papastefanou I, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(2): 196-205.
223. Butler E, Hugh O, Gardosi J. Evaluating the Growth Assessment Protocol for stillbirth prevention: progress and challenges. *J Perinat Med* 2022; 50(6): 737-47.

224. Selvaratnam RJ, Davey MA, Anil S, McDonald SJ, Farrell T, Wallace EM. Does public reporting of the detection of fetal growth restriction improve clinical outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG* 2020; 127(5): 581-9.
225. Selvaratnam RJ, Davey MA, Mol BW, Wallace EM. Increasing obstetric intervention for fetal growth restriction is shifting birthweight centiles: a retrospective cohort study. *BJOG* 2020; 127(9): 1074-80.
226. Hiersch L, Lipworth H, Kingdom J, Barrett J, Melamed N. Identification of the optimal growth chart and threshold for the prediction of antepartum stillbirth. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 303(2): 381-90.
227. Gardosi J, Giddings S, Buller S, Southam M, Williams M. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction. *Public Health* 2014; 128(8): 698-702.
228. Halimeh R, Melchiorre K, Thilaganathan B. Preventing term stillbirth: benefits and limitations of using fetal growth reference charts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019; 31(6): 365-74.
229. Nicolaides KH, Papastefanou I, Syngelaki A, Ashoor G, Akolekar R. Predictive performance for placental dysfunction related stillbirth of the competing risks model for small-for-gestational-age fetuses. *BJO* 2022; 129(9): 1530-7.
230. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruptio: A Systematic Review. *Am J Perinatol* 2017; 34(10): 935-57.
231. 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.
232. Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, Heim-Hall J, Hawkins HK, Shehata B, et al. Placental findings in singleton stillbirths. *Obstet Gynecol* 2014; 123(2 Pt 1): 325-36.
233. Darouich S, Masmoudi A. Value of Placental Examination in the Diagnostic Evaluation of Stillbirth. *Fetal Pediatr Pathol* 2022; 41(4): 535-50.
234. Akolekar R, Tokunaka M, Ortega N, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from maternal factors, fetal biometry and uterine artery Doppler at 19-24 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48(5): 624-30.
235. Wu JN, Ren YY, Zhu C, Peng T, Zhang B, Li MQ. Abnormal placental perfusion and the risk of stillbirth: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21(1): 308.

236. Workalemahu T, Dalton S, Allshouse A, Carey AZ, Page JM, Blue NR, et al. Copy number variants and placental abnormalities in stillborn fetuses: A secondary analysis of the Stillbirth Collaborative Research Network study. *BJOG* 2022; 129(13): 2125-31.
237. Khong TY ME, Nikkels PG, Morgan TK, Gordijn SJ,. Pathology of the placenta: a practical guide Berlin2019 [Available from: <https://research.rug.nl/en/publications/pathology-of-the-placenta-a-practical-guide>].
238. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, Baldewijns M, Blomberg M, Bouachba A, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146(6): 660-76.
239. Mantakas X, Dalivigkas I, Aravantinos L, Goutas N, Goudeli C, Vlahos N. Placenta and Umbilical Cord Cause in Antepartum Deaths. *Cureus* 2018; 10(11): e3556.
240. Hammad IA, Blue NR, Allshouse AA, Silver RM, Gibbins KJ, Page JM, et al. Umbilical Cord Abnormalities and Stillbirth. *Obstet Gynecol* 2020; 135(3): 644-52.
241. Kulkarni A, Powel J, Aziz M, Shah L, Lashley S, Benito C, et al. Vasa Previa: Prenatal Diagnosis and Outcomes: Thirty-five Cases From a Single Maternal-Fetal Medicine Practice. *J Ultrasound Med* 2018; 37(4): 1017-24.
242. Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, Smith GCS, Pauli RM, Wapner RJ, et al. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2009; 114(4): 901-14.
243. Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, Timmer A, Veeger NJ, Ravisé JM, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol* 2008; 111(4): 865-74.
244. Frey HA, Odibo AO, Dicke JM, Shanks AL, Macones GA, Cahill AG. Stillbirth risk among fetuses with ultrasound-detected isolated congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2014; 124(1): 91-8.
245. Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012; 367(23): 2185-93.
246. Martinez-Portilla RJ, Pauta M, Hawkins-Villarreal A, Rial-Crestelo M, Paz YMF, Madrigal I, et al. Added value of chromosomal microarray analysis over conventional karyotyping in stillbirth work-up: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(5): 590-7.

247. Marquès B, Benitez L, Peguero A, Madrigal I, Gómez O, Figueras F, et al. Cytogenetic Investigation in 136 Consecutive Stillbirths: Does the Tissue Type Affect the Success Rate of Chromosomal Microarray Analysis and Karyotype? *Fetal Diagn Ther* 2020; 47(4): 315-20.
248. Kaiser F, Hartweg J, Jansky S, Pelusi N, Kubaczka C, Sharma N, et al. Persistent Human KIT Receptor Signaling Disposes Murine Placenta to Premature Differentiation Resulting in Severely Disrupted Placental Structure and Functionality. *Int J Mol Sci* 2020; 21(15): 5503.
249. Stefanovic V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28(2): 86-94.
250. Krywko DM, Yarrarapu SNS, Shunkwiler SM. Kleihauer Betke Test. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright© 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
251. O'Leary BD, Walsh CA, Fitzgerald JM, Downey P, McAuliffe FM. The contribution of massive fetomaternal hemorrhage to antepartum stillbirth: a 25-year cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(12): 1354-8.
252. Meleti D, De Oliveira LG, Araujo Júnior E, Caetano AC, Boute T, Nardoza LM, et al. Evaluation of passage of fetal erythrocytes into maternal circulation after invasive obstetric procedures. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(9): 1374-82.
253. Athiel Y, Maisonneuve E, Bléas C, Maurice P, Cortey A, Toly-Ndour C, et al. Reduced fetal movement during pregnancy: Is the Kleihauer-Betke test really useful? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; 101748.
254. Bataille P, Petit L, Winer N. Performance of the Kleihauer Betke test in the prediction of neonatal anemia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35(19): 3670-6.
255. ACOG Practice Bulletin No. 192: Management of Alloimmunization During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131(3): e82-e90.
256. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia-diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(6): 697-710.
257. Garabedian C, Vaast P, Behal H, Coulon C, Duahamel A, Thomas D, et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 27-30.

258. Fan J, Lee BK, Wikman AT, Johansson S, Reilly M. Associations of Rhesus and non-Rhesus maternal red blood cell alloimmunization with stillbirth and preterm birth. *Int J Epidemiol* 2014; 43(4): 1123-31.
259. Kaplan C. Alloimmune thrombocytopenia of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2002; 16(1): 69-72.
260. Robert K. Creasy R, Resnik MFG, Jay D. Iams, Charles J. Lockwood, Thomas R. Moore. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine : principles and practice* Seventh Edition ed 2014.
261. Korteweg FJ, Erwich JJ, Timmer A, van der Meer J, Ravisé JM, Veeger NJ, et al. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1): 53.e1-.e12.
262. Page JM, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Dudley DJ, et al. Diagnostic Tests for Evaluation of Stillbirth: Results From the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol* 2017; 129(4): 699-706.
263. Miller ES, Minturn L, Linn R, Weese-Mayer DE, Ernst LM. Stillbirth evaluation: a stepwise assessment of placental pathology and autopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(1): 115.e1-6.
264. Pinar H, Koch MA, Hawkins H, Heim-Hall J, Shehata B, Thorsten VR, et al. The Stillbirth Collaborative Research Network (SCRN) placental and umbilical cord examination protocol. *Am J Perinatol* 2011; 28(10): 781-92.
265. Redline RW. Classification of placental lesions. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4 Suppl): S21-8.
266. Graham N, Heazell AEP. When the Fetus Goes Still and the Birth Is Tragic: The Role of the Placenta in Stillbirths. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2020; 47(1): 183-96.
267. Avagliano L, Monari F, Po G, Salerno C, Mascherpa M, Maiorana A, et al. The Burden of Placental Histopathology in Stillbirths Associated With Maternal Obesity. *Am J Clin Pathol* 2020; 154(2): 225-35.
268. Daumová M, Hadravská Š, Planičková L, Peteříková AS. Chronic non-infectious inflammations of the placenta. *Cesk Patol* 2021; 57(4): 208-15.
269. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(7): 698-713.

270. Kashif U, Bhamani S, Patel A, Islam ZS. Still Birth classification: Application of Relevant Condition at Death (ReCoDe) classification system in a tertiary care hospital of Pakistan. *Pak J Med Sci* 2022; 38(1): 133-7.
271. Nardi E, Seravalli V, Serena C, Mecacci F, Massi D, Bertaccini B, et al. A study on the placenta in stillbirth: an evaluation of molecular alterations through next generation sequencing. *Placenta* 2022; 129: 7-11.
272. Heazell AE, Martindale EA. Can post-mortem examination of the placenta help determine the cause of stillbirth? *J Obstet Gynaecol* 2009; 29(3): 225-8.
273. Mistry H, Heazell AE, Vincent O, Roberts T. A structured review and exploration of the healthcare costs associated with stillbirth and a subsequent pregnancy in England and Wales. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 236.
274. Pinar H, Koch MA, Hawkins H, Heim-Hall J, Abramowsky CR, Thorsten VR, et al. The stillbirth collaborative research network postmortem examination protocol. *Am J Perinatol* 2012; 29(3): 187-202.
275. Thayyil S, Cleary JO, Sebire NJ, Scott RJ, Chong K, Gunny R, et al. Post-mortem examination of human fetuses: a comparison of whole-body high-field MRI at 9.4 T with conventional MRI and invasive autopsy. *Lancet* 2009; 374(9688): 467-75.
276. Özkan F, Cesur S, Bilgiç R, Yorgancı C. Onüç yıllık fetal otopsilerimizin geriye dönük olarak irdelenmesi Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi* 2006; 41(1): 46-50.
277. Byass P. Minimally Invasive Autopsy: A New Paradigm for Understanding Global Health? *PLoS Med* 2016; 13(11): e1002173.
278. Menendez C, Castillo P, Martínez MJ, Jordao D, Lovane L, Ismail MR, et al. Validity of a minimally invasive autopsy for cause of death determination in stillborn babies and neonates in Mozambique: An observational study. *PLoS Med* 2017; 14(6): e1002318.
279. Hurtado JC, Quintó L, Castillo P, Carrilho C, Fernandes F, Jordao D, et al. Postmortem Interval and Diagnostic Performance of the Autopsy Methods. *Sci Rep* 2018; 8(1): 16112.
280. Nichols EK, Byass P, Chandramohan D, Clark SJ, Flaxman AD, Jakob R, et al. The WHO 2016 verbal autopsy instrument: An international standard suitable for automated analysis by InterVA, InSilicoVA, and Tariff 2.0. *PLoS Med* 2018; 15(1): e1002486.

281. Soltanghoraee H, Moradi-Lakeh M, Khalili N, Soltani A. A retrospective autopsy study of 42 cases of stillbirth in Avicenna Research Institute. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 507.
282. Carr NR, Henry E, Bahr TM, Ohls RK, Page JM, Ilstrup SJ, et al. Fetomaternal hemorrhage: Evidence from a multihospital healthcare system that up to 40% of severe cases are missed. *Transfusion* 2022; 62(1): 60-70.
283. ACOG Practice Bulletin No. 118: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1): 192-9.
284. Pekkola M, Tikkanen M, Gissler M, Paavonen J, Stefanovic V. Stillbirth and subsequent pregnancy outcome - a cohort from a large tertiary referral hospital. *J Perinat Med* 2020; 48(8): 765-70.
285. Nijkamp JW, Korteweg FJ, Holm JP, Timmer A, Erwich JJ, van Pampus MG. Subsequent pregnancy outcome after previous foetal death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166(1): 37-42.
286. Monari F, Pedrielli G, Vergani P, Pozzi E, Mecacci F, Serena C, et al. Adverse Perinatal Outcome in Subsequent Pregnancy after Stillbirth by Placental Vascular Disorders. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155761.
287. Graham N, Stephens L, Johnstone ED, Heazell AEP. Can information regarding the index stillbirth determine risk of adverse outcome in a subsequent pregnancy? Findings from a single-center cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100(7): 1326-35.
288. Wojcieszek AM, Boyle FM, Belizán JM, Cassidy J, Cassidy P, Erwich J, et al. Care in subsequent pregnancies following stillbirth: an international survey of parents. *BJOG* 2018; 125(2): 193-201.
289. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Late intrauterine fetal death and stillbirth. Green-top guideline no. 55. 2010.
290. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(2s): 1108-s19.
291. Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007; 110(5): 1151-64.
292. Townsend R, Sileo FG, Allotey J, Dodds J, Heazell A, Jorgensen L, et al. Prediction of stillbirth: an umbrella review of evaluation of prognostic variables. *BJOG* 2021; 128(2): 238-50.

293. Ellis A, Chebsey C, Storey C, Bradley S, Jackson S, Flenady V, et al. Systematic review to understand and improve care after stillbirth: a review of parents' and healthcare professionals' experiences. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 16.
294. Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(2s): S774-S82.e21.
295. Kalafat E, Ozturk E, Sivanathan J, Thilaganathan B, Khalil A. Longitudinal change in cerebroplacental ratio in small-for-gestational-age fetuses and risk of stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54(4): 492-9.
296. Baschat AA, Galan HL, Lee W, DeVore GR, Mari G, Hobbins J, et al. The role of the fetal biophysical profile in the management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(4): 475-86.
297. Heazell AEP, Budd J, Li M, Cronin R, Bradford B, McCowan LME, et al. Alterations in maternally perceived fetal movement and their association with late stillbirth: findings from the Midland and North of England stillbirth case-control study. *BMJ Open* 2018; 8(7): e020031.
298. Linde A, Pettersson K, Rådestad I. Women's Experiences of Fetal Movements before the Confirmation of Fetal Death--Contractions Misinterpreted as Fetal Movement. *Birth* 2015; 42(2): 189-94.
299. Ter Kuile M, Erwich J, Heazell AEP. Stillbirths preceded by reduced fetal movements are more frequently associated with placental insufficiency: a retrospective cohort study. *J Perinat Med* 2022; 50(6): 668-77.
300. Levy M, Kovo M, Izaik Y, Luwisch Cohen I, Schreiber L, Ganer Herman H, et al. Reduced fetal movements at term in singleton low risk pregnancies-Is there an association with placental histopathological findings? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(7): 884-90.
301. Norman JE, Heazell AEP, Rodriguez A, Weir CJ, Stock SJE, Calderwood CJ, et al. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 392(10158): 1629-38.
302. Armstrong-Buisseret L, Mitchell E, Hepburn T, Duley L, Thornton JG, Roberts TE, et al. Reduced fetal movement intervention Trial-2 (ReMIT-2): protocol for a pilot randomised controlled trial of standard care informed by the result of a placental growth factor (PlGF) blood test versus standard care alone in women presenting with reduced fetal movement at or after 36(+ 0) weeks gestation. *Trials* 2018; 19(1): 531.

303. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Wildsmith C, et al. Randomized Trial of Labor Induction in Women 35 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; 374(9): 813-22.
304. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med* 2018; 379(6): 513-23.
305. Allanson ER, Tunçalp Ö, Gardosi J, Pattinson RC, Vogel JP, Erwich J, et al. Giving a voice to millions: developing the WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. *BJOG* 2016; 123(12): 1896-9.
306. Tunçalp Ö, Pena-Rosas JP, Lawrie T, Bucagu M, Oladapo OT, Portela A, et al. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience-going beyond survival. *BJOG* 2017; 124(6): 860-2.
307. Stacey T, Thompson JM, Mitchell EA, Zuccollo JM, Ekeroma AJ, McCowan LM. Antenatal care, identification of suboptimal fetal growth and risk of late stillbirth: findings from the Auckland Stillbirth Study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52(3): 242-7.
308. Ashimi Balogun O, Sibai BM, Pedroza C, Blackwell SC, Barrett TL, Chauhan SP. Serial Third-Trimester Ultrasonography Compared With Routine Care in Uncomplicated Pregnancies: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132(6): 1358-67.
309. Stacey T, Tennant P, McCowan L, Mitchell EA, Budd J, Li M, et al. Gestational diabetes and the risk of late stillbirth: a case-control study from England, UK. *BJOG* 2019; 126(8): 973-82.
310. (UNICEF) GWHOatUNCsF. Every newborn progress report 2019 2020 [Available from: <https://fctc.who.int/publications/i/item/9789240005082>].
311. Housseine N, Snieder A, Binsillim M, Meguid T, Browne JL, Rijken MJ. The application of WHO ICD-PM: Feasibility for the classification of timing and causes of perinatal deaths in a busy birth centre in a low-income country. *PLoS One* 2021; 16(1): e0245196.
312. Lavin T, Allanson ER, Nedkoff L, Preen DB, Pattinson RC. Applying the international classification of diseases to perinatal mortality data, South Africa. *Bull World Health Organ* 2018; 96(12): 806-16.
313. Amegah AK, Quansah R, Jaakkola JJ. Household air pollution from solid fuel use and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *PLoS One* 2014; 9(12): e113920.

314. Vergnano S, Fottrell E, Osrin D, Kazembe PN, Mwansambo C, Manandhar DS, et al. Adaptation of a probabilistic method (InterVA) of verbal autopsy to improve the interpretation of cause of stillbirth and neonatal death in Malawi, Nepal, and Zimbabwe. *Popul Health Metr* 2011; 9: 48.
315. UNICEF and World Health Organisation. Ending preventable newborn deaths and stillbirths by 2030 [Available from: <https://data.unicef.org/resources/ending-preventable-newborn-deaths-and-stillbirths-by-2030/>].
316. Lavezzi AM, Pisciole F, Pusiol T, Jorizzo G, Ferrero S. Sudden intrauterine unexplained death: time to adopt uniform postmortem investigative guidelines? *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 526.
317. Goldenberg RL, Muhe L, Saleem S, Dhaded S, Goudar SS, Patterson J, et al. Criteria for assigning cause of death for stillbirths and neonatal deaths in research studies in low-middle income countries. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(11): 1915-23.
318. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: World Health Organization Copyright© World Health Organization 2016; 2016.
319. Pettiroso E, Giles M, Cole S, Rees M. COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020; 60(5): 640-59.
320. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 151(1): 7-16.
321. Homer CSE, Leisher SH, Aggarwal N, Akuze J, Babona D, Blencowe H, et al. Counting stillbirths and COVID 19-there has never been a more urgent time. *Lancet Glob Health* 2021; 9(1): e10-e1.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*

Ek 2. Antalya Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Araştırma Talebi Onay Yazısı

***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***