



## INTRAUTERİN FETUS ÖLÜMÜ: ETYOLOJİSİ VE ÖNLENMESİ

Emine ÇOŞAR\* & Erdoğan SOYUÇEN\*\*

\*Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü  
dremineay@hotmail.com

\*\*Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

### INTRAUTERİN FETUS ÖLÜMÜ: ETYOLOJİSİ VE ÖNLENMESİ

Intrauterin fetus ölümü (IUFÖ) Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre 20. gebelik haftasından sonraki ve ya gestasyonel hafta bilinmiyorsa normal gelişen bir fetusda 500 gr. üstünde doğum ağırlığına sahip fetusun intrauterin kaybıdır. 500 gr üstü fetus da yaklaşık olarak 22. gebelik haftasına tekabül eder (2). IUFÖ çok sık görülmemekle birlikte ani yenidoğan ölümü sıklığından 10 kat daha fazladır (1). 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde, 26,000 IUFÖ kaydedilmiş olup bu '6.4/1,000 toplam doğum sayısı' oranına karşılık gelmektedir. Aynı yıl 28,000 infant ölümü (7.0/1,000 canlı doğum) ve 19,000 yenidoğan ölümü (4.7/1000 canlı doğum) meydana gelmiştir (3). 1950'lerden sonra IUFÖ hızında azalma olmuştur, fakat bu azalma yenidoğan ölüm hızındaki azalmadan daha azdır. Geniş serilerde IUFÖ gebelik haftasına göre ikiye ayrılmıştır, 20-28 gebelik haftası arası erken fetal kayıplar, 29. gebelik haftası ve sonrası geç fetal kayıplar olarak sınıflandırılmıştır (3). Bu sınıflandırma etyolojide önemlidir, erken gebelik haftalarında meydana gelen kayıplarda büyük çoğunluğu enfeksiyonlar oluştururken herhangi bir neden bulunamazsa 'açıklanamayan' olarak sınıflandırılır (4).

### IUFÖ NEDENLERİ

IUFÖ sebeplerini inceleyen en geniş serilerden biri Kanada'da McGill University tarafından yapılmıştır (4). 88,651 doğum incelenmiş, bunların arasında 709 IUFÖ'e rastlanmıştır. Otopsi oranları %97'dir. 1960'dan bu yana nedenler ortaya konduğunda Rh immun profilaksisi tedaviye girdikten sonra bu sebebe bağlı IUFÖ'de %95 azalma sağlanmıştır. Yine intrapartum fetal moniterizasyonla beraber doğum eylemi sırasındaki kayıplar %95 azalmıştır.

Diğer nedenlerden biri olan (düşük doğum ağırlıklı) SGA fetuslarda insidans 1000 doğumda 46.8 iken (gestasyonel yaşa göre normal doğum ağırlıklı fetus) AGA fetuslarda insidans 1000 doğumda 4'dür (odds ratio [OR] = 11.8; CI 8.1-17.1) (4). Bu da intarauterin büyüme gelişme geriliği (IUGG) olan fetus takibinin uygun yapılmasının IUFÖ'leri engelleyebileceğini göstermektedir. 24 – 27 gebelik haftaları arasında en sık rastlanılan sebepler enfeksiyonlar (%19), plasental dekolman (%14), hayatla bağdaşmayan anomaliler (%14), ve 'açıklanamayan' (%21) sebeplerdir. Özellikle 1000 gr'ın altındaki fetuslarda en sık neden enfeksiyonlardır. Antibiyotiklerin geniş kullanımına rağmen bu oranlarda fazla

miktarda azalma olmamıştır (4). Plasental dekolman ise günümüzde de perinatal mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir.

28 gebelik haftasından sonra en sık IUFÖ nedeni 'açıklanamayan' nedenlerdir, bunu fetal malnutrisyon ve plasental ablasyon takip eder (tablo 1). Gebelik haftası ilerledikçe tam patolojik değerlendirme sonrası belirli bir tanı konulamama oranı artar (4). Fetal, plasental, maternal, obstetrik faktörlerle açıklanamayan IUFÖ sebepleri değişik serilerde %25 ila 65 oranları arasındadır (5-9). Tabii altında yatan herhangi bir neden açıklanamadığından dolayı bu tanıyı alan 'açıklanamayan IUFÖ' obstetrik hekimlerinin korkulu rüyası haline gelmiştir. Yudkin ve ark. (5) yaptığı 40,635 doğumu içine alan bir analizde 28. gebelik haftasından büyük tüm gebelikler incelenmiş ve 63 açıklanamayan IUFÖ'e rastlanmıştır (tüm IUFÖ'lerin %43'ü), fakat bu oranın 40. gebelik haftasından sonra ikiye katlandığını tesbit etmişlerdir. Huang ve ark. (6) 1978 ve 1996 arasındaki açıklanamayan IUFÖ'leri incelemişler, ileri anne yaşı ( $\geq 40$  yaş, OR = 3.7, %95 CI 1.3-10.6), eğitim düzeyinde gerilik (OR = 2.5, %95 CI 1.1-5.5), fetal ağırlıktaki değişiklikler (2.4-10.0 persantiller arası OR = 2.8, %95 CI 1.5-5.2), 87. persantilden büyük olan fetuslar (OR = 2.4, %95 CI 1.3-4.4), primiparite (OR = 1.9, %95 CI 1.1-3.1),  $\geq 3$  doğum sayısı (OR = 2.4, %95 CI 1.0-5.7), fetus etrafında kordon kıvrımlarının olmasının (OR = 2.4, %95 CI 1.0-2.97) risk faktörleri arasında olduğunu tesbit etmişlerdir.

Norveç'ten Froen ve ark. (7) da Huang ve ark. (6) ile benzer bulguları yayınlamışlardır. Sigara içimi de açıklanamayan IUFÖ ile ilgili bulunmuş, fakat bu ilgi AGA fetuslarda daha az olarak gözlenmiştir (6). Açıklanamayan IUFÖ'lerde 37-39. gebelik haftalarından sonra oran anlamlı olarak artmaktadır (5-7), özellikle ileri yaşlı gebelerde bu oran daha da belirgindir (4).

Kadınlarda obezite giderek artmaktadır, bu da fetal makrozomi ve perinatal mortalite oranlarını arttırmaktadır (10-14). Obez bayanlarda sigara içimi daha fazladır ve gebelikler gestasyonel diyabet ve preklamsi gibi komplikasyonlarla daha fazla beraberdir (15). Bu komplikasyonlar gelişirse bile sadece artmış vücut kitle indeksi (VKİ) IUFÖ için artmış risktir (11-14). Gebelerde yapılan uyku çalışmalarında obez gebelerde daha fazla horlama izlenmiştir bu da apne-hipoksi olaylarının daha fazla olmasını sağlamaktadır (16). Sistemik lupus eritamotozus (SLE) gebelerin %1'inden daha azında görülmektedir fakat özellikle böbrek tutulumu olan bayanlarda IUFÖ oranları oldukça artmıştır (17). SLE'li gebelerde hipertansiyon, preklampsi ve IUGG daha fazla görülmektedir (18-20). Lupus antikoagulanı varlığı 20. gebelik haftasından sonra meydana gelen IUFÖ riskini anlamlı olarak arttırmaktadır (53). Bu gebelerin takibinde ise heparin ve aspirin kullanımı sonuçları anlamlı şekilde arttırmıştır (Tablo 2) (21).

Parvovirus 19, sitomegalovirus, toksoplazmozis ve listeria IUFÖ riskini arttırmaktadır. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis ve grup B streptokok ile kolonizasyon da IUFÖ riskini arttırmaktadır (22). Açıklanamayan IUFÖ nedeni herhangi bir infeksiyon belirtisine rastlanamamış bayanlarda daha yüksek sayıda CD45RO ve CD45RA tipi T hücrelerine rastlanmıştır (23,24).

Hangi belirteçler bizi IUFÖ için uyarmalıdır? Hemokonsantrasyon bunlardan bir tanesidir. Froen ve ark. 13 g/dl üzerindeki hemogram değerlerinin 9 kat artmış riske sahip olduğunu

belirtmişlerdir (25). Çeşitli amnios sıvısı ve ya serum belirteçleri araştırılmış, düşük pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) seviyelerinin kötü obstetrik sonuçlarla ilgili olabileceği gösterilmiştir (26).

### **IUFÖ ÖNLENMESİ**

IUFÖ gebelik hikayesinde yoksa annenin daha önceki özgeçmiş ve hayat tarzına bakmak gerekir. Değiştirilebilir en önemli risk faktörü sigara içimidir. Hipertansiyon ve diyabetin kontrol altına alınması riski azaltır. Önceki gebeliğinde preterm eylem, büyüme geriliği olan fetus hikayesi, IUFÖ öyküsü diğer gebeliklerde kötü sonuç olasılığını artırır (27-28). Daha önceki term sezeryan doğum da diğer gebeliklerde plasenta fonksiyonunda bozukluğa sebep olacağına IUFÖ'e neden olabilir (29).

Düşük riske sahip gebelerde IUFÖ insidansı 1-2/1000'dir. Bu gebelerde dahi ilerlemiş gebelik haftalarında günlük fetal hareketler takip edilmelidir. Azalmış fetal hareketler artmış IUFÖ riskine sahiptir (30). Düşük riskli gebeliklerde fetal hareketlerde azalma izleniyorsa travay esnasında fetal distress riski artmıştır, yine IUGG olan vakalarda bebek hareketlerinde azalma varsa IUFÖ oranları artmıştır.

Artmış gebelik haftasıyla beraber IUFÖ oranları arttığından 41. gebelik haftasında doğum indüksiyonu başlatmaya doğru tüm dünyada eğilim vardır. Özellikle 37. gebelik haftasından sonra yenidoğana ait ters etki izlenmemiştir fakat erken doğum indüksiyonu sezeryan oranlarında artmaya sebep olmuştur. Antepartum fetal değerlendirmenin 37. gebelik haftasında başlatılmasıyla yapılan bir çalışmada (30) 3 yaklaşım karşılaştırılmış; test yapılmayan hastalar, 36. gebelik haftasından sonra test yapılması ve pozitif teste göre doğum indüksiyonunun başlatılması, son olarak da test yapılmaması ve 41. gebelik haftasında doğum indüksiyonunun yapılması. Toplam fetal ölümler, toplam test sayısı,, indüksiyonlar, ek sezeryan doğum oranları karşılaştırılmış, antepartum fetal değerlendirmenin %70 duyarlı ve %90 özgül olduğu görülmüştür.

IUFÖ tanısı mutlaka ultrasonografik değerlendirmeyle doğrulanmalıdır. Daha sezeryan ile doğumu yoksa misoprostol ile doğum indüksiyonu en güvenilir yöntemlerden biridir. Daha önce sezeryan doğumu olan vakalarda oksitosin ile doğum indüksiyonu yapılabilir. Plasenta ve fetus patolojik olarak değerlendirilmelidir. Eğer aile otopsiyi kabul etmiyorsa magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılabilir. Fetusda yapılan genetik analizlerde %5-10 arasında patoloji saptanmıştır.genetik materyal IUFÖ tanısı koyulduğu esnada yapılan amniosentez ile en iyi konur. Plasental dokudan floresans in situ hibridizasyon yöntemiyle (FISH) yöntemi alternatif olarak seçilebilir.

Otopsi yöntemiyle kord, plasenta ve membranların incelenmesi, labaratuvar testi olarak açlık kan şekeri, Kleihauer-Betke testi, idrarda toksik materyaller ve gerekli vakalarda HbA<sub>1</sub>C ve trombofili taraması %72 oranında IUFÖ sebebini ortaya çıkarabilir, %28 oranında da açıklanamayan sebepler kalır. TORCH serum belirteçleri önerilmemektedir, otopsi ve plasental bulgular olmadan sadece serum belirteçleri anlamlı değildir. Non immun hidrops ve IUFÖ vakalarında Parvovirus 19 sıklıkla birlikte bulunmaktadır fakat parvovirus 19 DNA'sı nonhidropik fetuslarda da bulunabilir (31).

## KAYNAKLAR

- [1] Infant mortality. Statistics from the 1999 period linked birth/ death data set. Available at: [www.cdc.gov/nchs/data/nsvr/nsvr50/nsvr50\\_04.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nsvr/nsvr50/nsvr50_04.pdf). Accessed on October 10, 2002.
- [2] World Health Organization. The OBSQUID Project: quality development in perinatal care, final report. Publ Eur Serv 1995.
- [3] Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. natl Vital Stat Rep 2003; 52: 1-113.
- [4] Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. Obstet Gynecol 1992; 79: 35-9.
- [5] Yudkin PL, Wood L, Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. Lancet 1987, 1: 1192-4.
- [6] Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. Obstet Gynecol 2000; 95: 215-21.
- [7] Froen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 694-702.
- [8] Alessandri LM, Stanley FJ, Newnham J, Walters BN. The epidemiological characteristics of unexplained antepartum stillbirths. Early Hum Dev 1992; 30: 147-61.
- [9] Shankar M, Navti O, Amu O, Konje JC. Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. J Obstet Gynecol 2002; 22 : 34-8.
- [10] Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. Obstet Gynecol 2003; 102: 115-20.
- [11] Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 1998; 338: 147-52.
- [12] Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2004; 103, 219-24.
- [13] Naeye RL. Maternal body weight and pregnancy outcome. Am J Obstet Clin Nutr 1990; 52: 273-9.
- [14] Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 463-9.
- [15] Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1994; 83: 357-61.

- [16] Maasilta P, Bachour A, Teramo K, Polo O, Laitinen LA. Sleep related disordered breathing during pregnancy in obese women. *Chest* 2001; 120: 1448-54.
- [17] Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol* 2002; 26: 42-50.
- [18] Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1014-9.
- [19] Le Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Bletry O, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erithematosus: a prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 772-7.
- [20] Rahman FZ, Rahman J, Al-Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 754-5.
- [21] Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS, Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-7.
- [22] Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002; 26: 75-8.
- [23] Refuerzo J, Chaiwirapongsa T, Gervasi MT, Kim JC, Yoon BH, Romero R. Idiopathic fetal death is associated with evidence of prior antigenic exposure. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 18s.
- [24] Blackwell S, Romero R, Chaiworapongsa T, Refuerzo J, Gervasi MT, Yoshimatsu J, et al. Unexplained fetal death is associated with changes in the adaptive limb of the maternal immune response consistent with prior antigenic exposure. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 241-6.
- [25] Froen JF, Moyland RA, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Maternal health in sudden intrauterine unexplained death: do urinary tract infections protect the fetus? *Obstet Gynecol* 2002; 100: 909-15.
- [26] Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1762-7.
- [27] Zhang J, Klebanoff MA. Small for gestational age infants and risk of fetal death in subsequent pregnancies. *N Engl J Med* 2004; 350: 754-6.
- [28] Frias AE Jr, Luikenaar RA, Sullivan AE, Lee RM, Porter TF, Branch DW, et al. Poor obstetric outcome in subsequent pregnancies in women with prior fetal death. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 521-6.
- [29] Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Caesarean section and risk of unexplained stillbirth in subsequent pregnancy. *Lancet* 2003; 362: 1779-84.
- [30] Fretts RC, Elkin EB, Myers ER, Heffner LJ. Should older women have antepartum testing to prevent unexplained stillbirth? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 56-64.

[31] Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K, Nyman M. Parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. Lancet 2001; 357: 1494-7.

**Tablo 1.** gestasyonel yaşa göre IUFÖ sıklıkları

24-27 hafta	28-36 hafta	37+ hafta
enfeksiyon (%19)	açıklanamayan (%26)	açıklanamayan (%40)
plasental ablasyon (%14)	fetal malnutrisyon (%19)	fetal malnutrisyon (%14)
anomaliler (%14)	plasental ablasyon (%18)	plasental ablasyon (%12)

**Tablo 2.** Maternal risk faktörleri ve IUFÖ riskleri

durum	prevelans	IUFÖ hızı	OR
tüm gebelikler		6.4/1000	1
düşük riskli gebelikler	%80	4.0-5.5/1000	0.86
kronik hipertansiyon	%6-10	6-25/1000	1.5-2.7
gebeliğin indüklediği hipertansiyon			
orta	%5.8-7.7	9-51/1000	1.2-4.0
ağır	%1.3-3.3	12-29/1000	1.8-4.4
diabet			
diyetle regüle	%2.5-5	6-10/1000	1.2-2.2
insülin tedavisi	%2.4	6-35/1000	1.7-7.0
SLE	<%1	40-150/1000	6-20
böbrek hastalığı	<%1	15-200/1000	2.2-30
tiroid hastalıkları	%0.2-2	12-20/1000	2.2-3.0
trombofili	%1-5	18-40/1000	2.8-5.0
gebelik kolestazi	<%0.1	12-30/1000	1.8-4.4
>10 sigara içimi	%10-20	10-15/1000	1.7-3.0
obezite			
VKI 25-29.9	%21	12-15/1000	1.9-2.7
VKI>30	%20	13-18/1000	2.1-2.8
düşük eğitim düzeyi	%30	10-13/1000	1.6-2.0
SGA doğum	%6.7	12-30/1000	2-4.6
IUFÖ hikayesi	%0.5-1.0	9-20/1000	1.4-3.2
çoğul gebelik			
ikiz	%2.7	12/1000	1.0-2.8
üçüz	%0.14	34/1000	2.8-3.7
ileri anne yaşı			
35-39	%15-18	11-14/1000	1.8-2.2
40+	%2	11-21/1000	1.8-3.3