

Ölü Doğumun Öngörülmesinde Maternal Sosyodemografik Durum ve İlk Trimester Tarama Testinin Yeri

The Effect of Maternal Socio-Demographic Status and First Trimester Screening Test in Predicting Term Stillbirth

Özgün Araştırma
Research Article

Ahkam Göksel Kanmaz[®], Emrah Beyan[®], Emrah Töz[®], Murat Alan[®],
Abdurrahman Hamdi İnan[®], Adnan Budak[®], Mehmet Özeren[®]

Öz

Amaç: Ölü doğum Dünya Sağlık Örgütü tarafından ölü bebeğin tamamın doğması olarak tanımlanır. Türkiye’de ölü doğum hızı yaklaşık 9,3/1.000 olarak saptanmıştır. Ölü doğum etiolojisinde yer alan birçok neden tanımlanmasına rağmen, hâlen idiyopatik ölü doğumlar saptanmaktadır. Günümüzde maliyet etkin bir ölü doğum taraması önerilememiştir.

Yöntem: Kliniğimizde 4 yıllık dönemde gerçekleşmiş olan term ölü doğum olguları geriye dönük olarak araştırıldı. Ölü doğum ile sonuçlanan gebelikler ile kontrol grubundaki gebelikler annenin sosyodemografik durumu, birinci trimester tarama testi sonuçları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Ölü doğum ile sonuçlanan gebeliklerde anne yaşı daha yüksek saptanırken, doğum kilosu ve doğum haftası daha düşük idi (sırasıyla $p=0,003$ ve $p<0,001$ ve $p<0,001$). Maternal mülteçilik durumu veya gelir durumunun ölü doğum üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Birinci trimester testi belirtçelerinden olan gebelik ile ilişkili plazma protein-anın ölü doğum üzerine etkisi saptanmazken, serbest beta human koryonik gonadotropinin (BhCG) düşük değerlerinin ölü doğum öngörüsünde yeri olabileceği saptandı (AUC 0,731 ve $p=0,006$). Ense saydamlığı (NT) da ölü doğum öngörüsünde anlamlı izlendi ancak serbest BhCG kadar etkili olmadığı saptandı.

Sonuç: Ülkemizde ölü doğum hızı gelişmiş ülkelerin neredeyse iki katıdır. Serbest BhCG, NT ve annenin demografik verileri sıklıkla nedenleri saptanamayan term ölü doğumların öngörülmesinde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Ölü doğum, PAPP-A, serbest Bhcg, NT, mülteci

ABSTRACT

Objective: Stillbirth is defined by the World Health Organization as the complete birth of a fetal death baby. Stillbirth rate in Turkey is determined approximately 9.3/1000. Although many reasons have been identified in the etiology of stillbirth, idiopathic stillbirths are still detected. Currently, a cost-effective stillbirth screening strategy has not been recommended.

Methods: Term stillbirth cases that occurred in our clinic during 4 years period were investigated retrospectively. Pregnancies resulting in stillbirth and control group pregnancies were compared in terms of sociodemographic status and first trimester screening test results.

Results: Maternal age was found to be higher in the pregnancies resulting in stillbirth, while birth weight and gestational age were lower ($p=0.003$ and $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). There was no significant effect of maternal refugee status or income status on stillbirth. Pregnancy-related plasma protein A, one of the first trimester test markers, was not found to have an effect on predicting stillbirth, whereas low values of free beta-human chorionic gonadotropine (BhCG) might have a role in predicting stillbirth (AUC 0.731 and $p=0.006$). Nuchal translucency (NT) was also found to be significant in predicting stillbirth but not as effective as free BhCG.

Conclusion: In our country, the stillbirth rate is almost twice that of developed countries. Free BhCG, NT, and maternal demographic data can be used to predict term stillbirths with often unknown causes.

Keywords: Stillbirth, PAPP-A, free Bhcg, NT, refugees

Received/Geliş: 06.01.2020
Accepted/Kabul: 23.03.2020
Published Online: 18.08.2021

Ahkam Göksel Kanmaz
Tepecik Eđitim ve
Araştırma Hastanesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum Kliniđi,
İzmir - Türkiye

✉ drgokselkanmaz@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1473-0472

E. Beyan 0000-0002-1662-5051
E. Töz 0000-0002-3730-357X
M. Alan 0000-0003-2031-2725
A.H. İnan 0000-0003-4782-3955
A. Budak 0000-0003-4145-3973
M. Özeren 0000-0002-4552-9042
Tepecik Eđitim ve Araştırma
Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniđi,
İzmir, Türkiye

Cite as: Kanmaz AG, Beyan E, Töz E, et al. Ölü doğumun öngörülmesinde maternal sosyodemografik durum ve ilk trimester tarama testinin yeri. Tepecik Eđit. ve Arařt. Hast. Dergisi. 2021;31(2):169-74.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eđit. ve Arařt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)



GİRİŐ

Ölü doğum, dünya çapında standart bir tanım olmasa da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından gebelik haftasından bağımsız olarak ölü bebeğın tamamının doğması olarak tanımlanır ⁽¹⁾. Ölü doğum oranları ülkelerin gelişmişlik düzeyi, ırksal farklılıklar ve gebelikteki takip politikalarına bağılı olarak değişiklik göstermektedir. Amerika’da 2000’li yılların başında 15/1.000 oranında ölü doğum saptanırken, yakın zamanda yapılan İngiltere’den bir çalışmada, 24 hafta sonrasında saptanan ölü doğumların oranının 3-5/1.000 olduğu bildirilmiştir ^(2,3). Ülkemizde ise ölü doğum oranı 9,3/1.000 olarak açıklanmıştır ⁽⁴⁾.

Amerikan Halk Sağlığı Kurumu tarafından ölü doğumlar doğum haftasında göre sınıflandırılmıştır. Gebeliğın 20 ila 27 inci haftaları arası ölü doğum olması hâlinde erken ölü doğum, 27 ile 36 hafta arasında olması hâlinde geç ölü doğum ve 37 hafta sonrasında olması hâlinde de term ölü doğum olarak sınıflandırılır ⁽⁵⁾.

Ölü doğum etiyolojisinde yer alması olası birçok etken tanımlanmıştır. Gebelik öncesinde veya sırasında olan diyabet, hipertansiyon (preeklampsi), sigara içiciliği, sosyoekonomik düzey gibi maternal etkenler ile intrauterin gelişme geriliği, plasental disfonksiyonlar, infeksiyonlar gibi fetomaternal komplikasyonlar ve genetik ya da konjenital anomaliler gibi fetal nedenler ölü doğum etiyolojisinde yer almaktadır ^(3,6). Ancak, ölü doğuma neden olabilecek birçok prenatal ve postnatal neden açıklanmış olsa da hâlen sebebi bilinmeyen ölü doğumlar söz konusudur.

Günümüzde ölü doğumun ön görülmesinde kabul görmüş etkili, maliyet etkin bir yöntem hâlen tanımlanmamıştır. Bu konuda yapılan birçok çalışma erken gebelik haftalarına odaklanmıştır. Etiyolojik nedenlerin çoğunun plasental faktörler olması nedeniyle ölü doğum ön görüsü için birinci trimester tarama testi belirteçlerinin özellikle de “gebelik ile ilişkili plazma protein-a” (PAPP-A) üzerinde durulmuştur ^(7,8).

Biz de bu çalışmada, kliniğimizdeki ölü doğum olgu-

larını geriye dönük olarak inceleyerek maternal demografik verilerin ve birinci trimester tarama testi belirteçlerinin ölü doğum ön görüsündeki etkisini göstermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kliniğimizde 2014-2017 yılları arasındaki Amerikan Halk Sağlığı Kurumu tarafından yapılan sınıflandırmaya göre, term ölü doğumlar geriye dönük olarak incelendi ⁽⁵⁾. Retrospektif kohort çalışması olarak planlanan çalışmada, ölü doğumlar çalışma grubunu oluştururken kontrol grubu da gebelik öncesi veya sırasında komplikasyonu olmayan gebeler tarafından oluşturuldu. Çalışma tüm yazarlar tarafından Helsinki Bildirgesi’ne uygun olarak yapıldı.

Çalışmaya birinci trimester tarama testi dâhil doğuma kadar tüm gebelik takipleri kliniğimizde yapılmış olan, doğumları kliniğimizde gerçekleşmiş ve yeni doğan muayeneleri kliniğimiz çocuk doktorları tarafından yapılan, bilinen genetik veya konjenital bir hastalığı olmayan, preeklampsi, gestasyonel diyabet gibi nedenler ile gebeliği komplike olmayan, tekil gebeliği olan anneler dâhil edildi. Kliniğimizde gebelik takipleri yapılan, ancak sonuçlarına hastane bilgi sistemi üzerinden ulaşılamayan, birinci trimester tarama testi dış merkezde yapılan, gebeliği diyabet ya da hipertansiyon ile komplike olan, 37 hafta öncesinde ölü doğum yapan veya ölü doğumu takiben yapılan muayene ve genetik testler sonrasında konjenital sendrom saptanan veya makrozomik doğum kilosuna sahip olan bebekler ile ikiz gebelikler çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma için ölü doğum yapan annelerin demografik bilgileri hastane bilgi sistemi üzerinden taranarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışmaya dâhil edilen gebelerin demografik bilgilerine yaşları, tahmini gelir düzeyleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve sığınmacılık durumları dâhil edildi. Tahmini gelir düzeyleri aylık ortalama hanede yaşayan kişi başı gelir mevcut asgari ücretin 1/3’ünden az olan ve olmayan olarak hesaplanırken, sığınmacılık durumu için çalışmaya dâhil edilen gebeler Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı

olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Vücut kitle indeksleri gebelik için başvuru ilk vizitte ölçülen kilo kullanılarak hesaplandı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların birinci trimester test belirteçlerinin ense saydamlığı (NT) hariç MoM değerleri karşılaştırıldı. Kliniğimizde rutin olarak birinci trimester tarama testi, ultrasonografi ile ölçülen baş popo mesafesi (CRL) 48-84 mm arasında olan ve bilgilendirme sonrasında testi kabul eden tüm gebelere yapılmaktadır. Test için gerekli olan NT sertifikalı kadın hastalıkları ve doğum uzmanı veya radyoloji uzmanı veya perinatoloji uzmanı tarafından; fetüsün nötral longitudinal pozisyonda milimetre cinsinden ölçülerek hesaplanmaktadır. Ultrasonografi ile aynı gün anneden alınan venöz kan örneğinden çalışılan PAPP-A ve serbest beta human koryonik gonadotropin (β hCG) değerleri ve ölçülen NT değeri, Prisca® sistemine girilerek annenin yaş, kilo ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM değerleri hastane bilgi sistemine kaydedilmektedir.

İstatistiksel analiz

İstatistik analizler SPSS 22.0 for Windows ile yapıldı. Normallik testleri gebe sayısına uygun olacak şekilde seçildi ve $p>0,05$ olması hâlinde normal dağılım paterni kabul edildi. Normal dağılım gösteren veriler için independent sample t test uygulandı ve sonuçlar $\text{mean}\pm\text{std}$ olarak verildi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U test uygulandı ve sonuçlar median (min,max) olarak verildi. Gruplar arası kategorik değişkenler için gebe sayısına uygun olarak ki kare ve fisher exact testi kullanıldı ve sonuçlar frekans ve yüzde olarak verildi.

BULGULAR

Kliniğimizde 2014-2017 yılları arasında doğum için başvuran tüm gebeler incelendiğinde, 41.237 gebeye ulaşılmaktadır. Bu gebelerin 627'sinin ölü doğum yaptığı saptanmıştır ve ölü doğum oranı hesaplandığında kliniğimizdeki toplam ölü doğum oranı yaklaşık 15/1.000 seviyesindedir. Bu yıllar arasında kliniğimizde doğum yapmış ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 112 term ölü doğum saptanmıştır.

Kontrol grubunu oluşturmak için 1'e 5 olacak şekilde bilgisayar ortamında randomizasyon yapılarak 560 gebe çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin demografik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Anne yaşı ölü doğum yapan gebelerde istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken, doğum ağırlığı ve doğum haftası ölü doğan bebeklerde istatistiksel anlamlı düşük saptandı (sırasıyla $p=0,033$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ölü doğum yapan gebeler sıklıkla multipar iken, kontrol grubunda multipar gebelik oranları daha düşük saptandı ($p<0,001$). Kliniğimizde ölü doğum yapan gebelerin istatistiksel anlamlı oranda kontrol grubuna göre daha fazla vajinal yol ile doğurduğu izlendi ($p<0,001$).

Tablo 1. Çalışmaya dâhil edilen gebelerin demografik bilgileri.

	Çalışma grubu n,112	Kontrol grubu n,560	p değeri
Anne yaşı (ortalama \pm std)	28,27 \pm 0,870	27,6 \pm 0,255	0,033 ¹
VKI (ortalama \pm std)	23,6 \pm 1,23	24,5 \pm 1,44	0,126 ¹
Fetal cinsiyet (n,%)			
Erkek	57 (%50,9)	285 (%50,8)	0,968 ²
Kız	55 (%49,1)	275 (%49,2)	
Parite (n,%)			
Nullipar	28 (%25)	191 (%34,2)	<0,001 ²
Multipar	84 (%75)	369 (%65,8)	
Doğum şekli (n,%)			
Vajinal yol ile sezaryen	72 (%64,2)	240 (%42,9)	<0,001 ²
Sığıncaçlık durumu (n,%)			
Var	10 (%8,9)	64 (%11,4)	0,117 ²
Yok	102 (%91,1)	496 (%88,6)	
Annenin gelir düzeyi (n,%)			
Düşük	70 (%62,5)	321 (%57,4)	0,148 ²
Yüksek	42 (%37,5)	239 (%42,6)	
Doğum kilosu (ortanca, min-maks)	2945 (1390-3988)	3290 (2460-4000)	<0,001 ³
Doğum haftası (ortanca, min-maks)	38 (37-42)	39 (37-42)	<0,001 ³

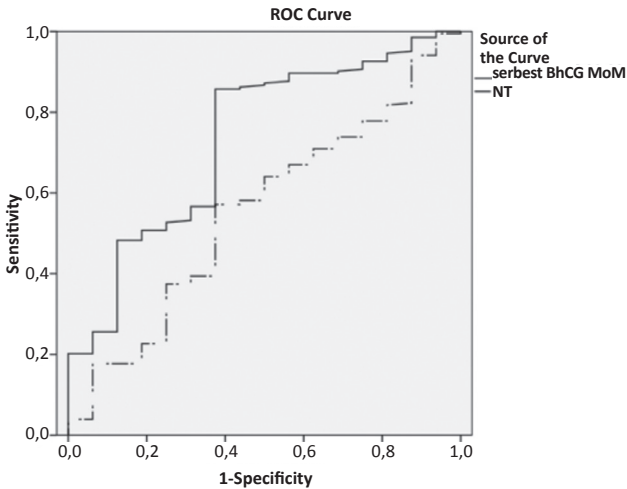
VKI; vücut kitle indeksi, std; standart sapma, min; minimum, maks; maksimum, ¹independent sample t test, ²ki-kare test, ³Mann-Whitney U test

Tablo 2. Çalışmaya dâhil edilen gebelerin birinci trimester tarama testi sonuçları.

	Çalışma grubu n, 112	Kontrol grubu n, 560	p değeri	AUC
PAPP-A MoM	0,88 (0,25-3,1)	0,84 (0,03-2,8)	0,394	/*
Serbest β hCG MoM	0,92 (0,09-2,6)	0,94 (0,27-3,1)	0,006	0,731
NT, mm	1,71 (0,6-2,6)	1,79 (0,55-2,8)	0,007	0,552

MoM; multiple of the median, PAPP-A; gebelik ile ilişkili plazma protein-a, β hCG; beta human koryonik gonadotropin, NT; ense saydamlığı
*PAPP-A MoM değeri istatistiksel anlamlı farklılık göstermediği için ROC eğrisi hesabına dâhil edilmemiş ve AUC hesaplaması yapılmamıştır.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerin PAPP-A MoM değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, serbest β hCG MoM değerleri ve NT değerleri ölü doğum grubunda istatistiksel anlamlı düşük saptandı (Tablo 2) (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,007$). Serbest β hCG MoM ve NT değerlerinin ölü doğum ön görüşündeki yerini belirlemek için Roc eğrisi uygulandı (Figür 1) ve serbest β hCG MoM için eğri altında kalan alan (AUC; 0,731) ve NT için eğri altından kalan alan (AUC; 0,552) Tablo 2'de belirtildi.



Figür 1. Serbest β hCG MoM ve NT değerlerinin ölü doğumu ön görüşündeki yeri.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ölü doğumu gebelik haftasından bağımsız olarak adlandırmış olsa da birçok ülkede ölü doğum tanımı farklılık göstermektedir. Ülkemizde ise sıklıkla 20 hafta üzerinde veya 400 g üzerinde ölü doğan bebekler için ölü doğum tanımı kullanılmaktadır.

Ölü doğuma neden olabilecek birçok gebelik öncesi ve sırasında ortaya çıkan komplikasyon tanımlanmıştır. Ancak hâlen güncel literatürde ölü doğum öngörüsünde kullanılacak etkili bir strateji bulunmamaktadır. Bu çalışmada, gebe kalmadan önce kadınların sosyo-demografik bilgilerine ve gebelikteki erken dönem tahlillerine odaklanarak ölü doğumun ön görülmesinde katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Ölü doğum oranları gelişmiş ülkelerde 1.000 doğum-

da 3 ila 5 arasında olup bizim ülkemizde bu oran 1.000 doğumda 9,3 olarak saptanmıştır⁽²⁻⁴⁾. Çalışmamızda, ölü doğum oranı 1.000'de 15 olarak Türkiye ortalamasının oldukça üstünde saptanmıştır. Çalışmanın yapıldığı hastanemizin üçüncü basamak sağlık kurumu olması ve Türkiye'nin batısında birçok merkezden riskli gebeliklerin sevk edildiği bir kurum olmasının ölü doğum oranının daha yüksek çıkmasında rol oynayabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda anne yaşının ölü doğum grubunda kontrol grubunda göre daha yüksek olduğu saptandı. Literatürde yapılan benzer çalışmalarda da ileri anne yaşı ile ölü doğum arasındaki ilişki tanımlanmıştır⁽⁹⁻¹¹⁾. Daha önce yine kliniğimizden yapılan bir çalışmada ölü doğum oranının en yüksek olduğu anne yaşı 40-45 yıl aralığı olduğu saptanmıştır⁽¹²⁾.

Prefumo ve ark.⁽¹³⁾ 2006 yılında yaptıkları bir araştırmada, multipar kadınlarda endovasküler trofoblastik invazyonun daha fazla olduğu ve paritenin artmasının, uterin arter rezistans indeksinde ve uterin arter trasesinde notch izlenme olasılığında azalma yönünde etkisi olduğu gösterilmiştir. Literatürde çalışmamızın aksine multipar gebelerde plesantasyonun daha sağlam olmasına bağlı olarak ölü doğum sıklığı nullipar gebelere göre daha düşük saptanmıştır^(11,14). Ancak, çalışmamıza yalnızca term ölü doğumlar dâhil edilmiş olduğundan ölü doğum sıklığı multipar gebelerde daha fazla izlenmiş olabilir.

Annelerin sosyo-ekonomik düzeyleri beslenme alışkanlıklarına, öz bakımlarına ve genel sağlıklarına, gebelikteki doktor kontrollerinin sayılarına ve dolayısıyla gebelik sonuçlarına etki edebilecek bir antitedir. Çalışmamızda, annelerin mültecilik durumlarının ve gelir düzeylerinin ölü doğum oranları üzerine bir etkisinin olmadığı izlenmiştir. Yine kliniğimizden yapılan bir çalışmada, sonuçlarımız desteklense de literatürde mültecilik durumunda ölü doğum oranlarının artabileceği yönünde çalışmalar vardır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Çalışmaya dâhil edilen hasta popülasyonu ve çalışmanın yapıldığı ülkenin sağlık politikasının sonuçlarımızın literatür ile farklı çıkmasında anlamlı rolü olduğunu düşünüyoruz.

Ölü doğum ile sonlanan gebeliklerde tahmin edileceği üzere gebelik haftası ve doğum kilosu normal gebeliklere göre daha düşük olması beklenecektir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde ölü doğum ile sonuçlanan gebeliklerde hem doğum kilosu hem de doğum haftası daha düşük saptandı (3,9,18).

Birinci trimester tarama testi günümüzde gebelikte trizomi taraması için kullanılan toplum bazlı tarama için güvenilir girişimsel olmayan bir testtir (19). Gebeliğin 11.-14. haftalarında maternal kanda serbest β hCG ve PAPP-A ile ultrasonografi sonucu saptanan NT birinci trimester tarama testinin belirteçlerini oluşturmaktadır. Birçok araştırmacı gebeliğin erken haftalarında plesantasyon ve fetal iyilik hâlinin belirlenmesinde de PAPP-A ve serbest β hCG nin kullanılabilirliğini önermiştir (20,21). Literatürdeki çalışmalar daha çok preeklampsinin öngörüsü üzerine yoğunlaşmış olsa da ölü doğum öngörüsünde birinci trimester tarama testi belirteçlerinin kullanılmasını öneren yayınlar vardır (7,18). Çalışmamızda, PAPP-A ile ölü doğum arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, serbest β hCG MoM ve NT değerleri ile ölü doğum arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatürden farklı olarak PAPP-A değerleri ile ölü doğum arasında ilişki saptamamış olmamızın hasta seçiminde yalnızca term ölü doğumları dâhil etmemiz ile ilgili olduğunu düşünüyoruz (8,22). Serbest β hCG MoM düşük değerleri ile ölü doğum arasında, çalışmamızda güçlü bir ilişki saptanırken (AUC 0,731), aynıını yüksek NT değerleri için söylemek olası değildir (Figür 1) fakat literatürdeki bazı çalışmalar ile sonuçlarımız desteklenmektedir (23,24). Benzer şekilde Londero ve ark. (25) yaptıkları bir çalışmanın alt analizlerinde serbest β hCG ile 34 hafta sonrası ölü doğumlar arasında korelasyon saptanmıştır. Yüksek NT değerleri ile ölü doğum ve kötü obstetrik öykü arasında anlamlı ilişki olduğu bilinmektedir. Bilinenin aksine çalışmamızda, düşük NT değerleri ile ölü doğum arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bunun nedeninin genetik ve konjenital anomali olan hastaların çalışma dışında bırakılması ve NT değerlerinin mm cinsinden çalışılmış olması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın zayıf yanı retrospektif dizaynına bağlı olarak birinci trimester fetal fizyolojinin değerlendirilememesidir. Aynı zamanda tek hastane verisi olması, çalışmaya dâhil edilen hastaların çoğunun aynı ırk ve benzer genetik temellerden gelmiş olması çalışmanın zayıf yanlarından. Çalışmanın güçlü yanı ise çalışmaya dâhil edilen tüm ölü doğumların term ölü doğum sınıfında olmasından ötürü bilinen etiyolojik faktörlerin aksine idiyopatik ölü doğum öngörüsünde kullanılabilecek etkili stratejiler belirlenmesinde yol gösterici olmasıdır.

Ölü doğum hızı hâlen ülkemizde gelişmiş ülkelerin seviyesine indirilememiştir. Ölü doğumun ön görülebilir nedenlerinin çoğu erken ve geç ölü doğum nedenlerini oluşturmaktadır. Ancak, çalışmamızdaki gibi term ölü doğum etiyolojisi hâlen net olarak açıklanamamıştır. Bu çalışma öncelikle term ölü doğum öngörüsünde daha sonra da tüm ölü doğumların öngörüsünde kullanılabilecek yöntemler önermektedir. Ancak, ölü doğum gibi önemli bir gebelik komplikasyonu açısından etkili bir öngörü metodu geliştirmek için ileriye dönük, uluslararası çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı (13.11.2019/16-27).

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamı telefon ile aranarak alınmıştır.

Ethics Committee Approval: İzmir Tepecik Health Practice and Research Center Non-Interventional Ethics Committee approval was obtained (13.11.2019/16-27).

Conflict of Interest: There is no conflict of interest.

Funding: There is no finding.

Informed Consent: Informed consent was taken by phone.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. International Statistical

- Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th ed. 2004.
2. Joseph KS, Kinniburgh B, Hutcheon JA, Mehrabadi A, Dahlgren L, Basso M, et al. Rationalizing Definitions and Procedures for Optimizing Clinical Care and Public Health in Fetal Death and Stillbirth. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Nov 6];125(4):784-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751207> [CrossRef]
 3. Smith GCS. Screening and prevention of stillbirth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2019 Nov 5];38:71-82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152169341630075X> [CrossRef]
 4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Araştırma Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA-2018) [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 9]. Available from: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/nufus_arastirmalari.shtml
 5. What is Stillbirth? | CDC [Internet]. [cited 2019 Nov 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/stillbirth/facts.html>
 6. de Graaff EC, Wijs LA, Leemaqz S, Dekker GA. Risk factors for stillbirth in a socio-economically disadvantaged urban Australian population. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;30(1):17-22. [CrossRef]
 7. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenatal diagnosis* [Internet]. 2008 Jan [cited 2018 Sep 26];28(1):28-35. [CrossRef]
 8. Babacan A, Dündar Ö, Muhcu M, et al. Early predictors of preterm labor and preeclampsia: A prospective study. *Gülhane Medical Journal* [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 19];59:33-8. Available from: http://gulhanemedj.org/uploads/pdf/pdf_GMJ_1068.pdf
 9. Agbozo F, Abubakari A, Der J, Jahn A. Prevalence of low birth weight, macrosomia and stillbirth and their relationship to associated maternal risk factors in Hohoe Municipality, Ghana. *Midwifery* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2019 Nov 11];40:200-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0266613816301061> [CrossRef]
 10. Mayo JA, Lu Y, Stevenson DK, Shaw GM, Eisenberg ML. Parental age and stillbirth: a population-based cohort of nearly 10 million California deliveries from 1991 to 2011. *Annals of Epidemiology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2019 Nov 11];31:32-37.e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1047279718308536> [CrossRef]
 11. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 1994 Apr 1 [cited 2019 Nov 11];101(4):301-6. [CrossRef]
 12. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Ögür S, Budak A. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes: a single-centre data from a tertiary healthcare hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* [Internet]. 2019 Nov 17 [cited 2019 Nov 11]; 39(8):1104-11. [CrossRef]
 13. Prefumo F, Ganapathy R, Thilaganathan B, Sebire NJ. Influence of parity on first trimester endovascular trophoblast invasion. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2019 Nov 11]; 85(4):1032-6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028206000045> [CrossRef]
 14. Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2018 Apr 1];124(8):1235-44. [CrossRef]
 15. Kandasamy T, Cherniak R, Shah R, Yudin MH, Spitzer R. Obstetric Risks and Outcomes of Refugee Women at a Single Centre in Toronto. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. 2014;36(4):296-302. [CrossRef]
 16. Benage M, Gregg Greenough P, Vinck P, Omeira N, Pham P. An assessment of antenatal care among Syrian refugees in Lebanon. *Conflict and Health*. 2015;9(1):1-11. [CrossRef]
 17. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Özgür S, Budak A. Obstetric Outcomes of Syrian Refugees and Turkish Citizens. *Archives of Iranian Medicine* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2019 Nov 11];22(9):482-8. Available from: <http://www.aimjournal.ir/Article/aim-4040>
 18. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;122(1):41-55. [CrossRef]
 19. Wapner R, Thom E, Simpson JL et al. First-Trimester Screening for Trisomies 21 and 18. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Oct 9 [cited 2019 Nov 11];349(15):1405-13. [CrossRef]
 20. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First Trimester Maternal Serum Free Human Chorionic Gonadotropin as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy* [Internet]. 2002 [cited 2018 Sep 12];17(6):352-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393965> [CrossRef]
 21. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology* [Internet]. 2004 Oct [cited 2018 Sep 12];191(4):1452-8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937804005538> [CrossRef]
 22. Smith GCS, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2018 Sep 12];87(4):1762-7. [CrossRef]
 23. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2006 Oct [cited 2019 Nov 11];28(5):637-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16952214> [CrossRef]
 24. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free β hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *Journal of Perinatal Medicine*. 2006;34(2):145-8. [CrossRef]
 25. Londero AP, Orsaria M, Grassi T, et al. Placental hCG immunohistochemistry and serum free-Beta-hCG at 11-13 weeks' gestation in intrauterine fetal demise. *Histochemistry and Cell Biology* [Internet]. 2013 Apr 21 [cited 2019 Nov 11];139(4):595-603. [CrossRef]