T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

INTRAUTERIN FETAL KAYIPLARDA MATERNAL SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Seda Sezgin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

INTRAUTERIN FETAL KAYIPLARDA MATERNAL SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Seda Sezgin

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu Bilge Tekin

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2026

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanma sürecinde bilgi, deneyim ve sabrıyla her zaman yanımda olan, yolumu aydınlatan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Arzu Bilge Tekin'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Kliniğimizin eğitim şefi olarak hem mesleki hem de kişisel gelişimime büyük katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Ahmet Kale'ye, üzerimde emeği olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan, asistanlığımın ilk yarısında büyük katkısı olan sayın Prof. Dr. Niyazi Tuğ'a ve yine kıymetli hocalarımdan Prof. Dr. Meral Aban'a içtenlikle teşekkür ederim. Asistanlık sürecim boyunca deneyimlerini ve emeklerini esirgemeyen tüm uzman abi ve ablalarıma da ayrıca minnettarım.

Hayatım boyunca her kararımın arkasında duran, alın teri ve sevgisiyle beni bugünlere taşıyan, bugün yanımda olmasa da izini her zaman yüreğimde hissettiğim biricik babama(rahmetle anıyorum) ; hâlâ elini üstümden eksik etmeyen, varlığıyla güç bulduğum canım anneme; ablalarıma, kız kardeşime, enişte lerime ve neşeyle büyüyen sevgili yeğenlerime en derin sevgi ve şükranlarımla teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin her zorlu anında yanımda olan, yorgunluğumu omuzlayan, ailemden çaldığım zamanlara hiç itiraz etmeden katlanan canım eşime; bu sürecin son yarısında hayatıma giren ve varlığıyla her şeyi daha anlamlı kılan güzel oğluma sonsuz sevgilerimi sunarım. Sizden aldığım her saatin karşılığını veremesem de bu çalışma sizin içindir.

Asistanlığımın ilk gününden bu yana ayrılmadığımız, her zorluğu birlikte göğüslediğimiz, yükümü paylaşan canım arkadaşım Dilara Çeştepe Kol'a özellikle teşekkür etmek isterim; seninle bu yolda yürümek büyük bir şanstı.

Çalışma arkadaşlarıma, hemşirelerimize, ebelerimize ve tüm personelimize de bu süreçteki destekleri için yürekten teşekkür ederim. Sizlerle çalışmak keyifliydi.

Son olarak tez yazma sürecimde her türlü desteğini hissettiğim canım arkadaşım Seher Koyuncu'ya teşekkürü borç bilirim.

Dr. Seda Sezgin

İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLOLAR vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
1.1. İntrauterin Fetal Kayıp: Tanım ve Epidemiyoloji 1
1.2. İntrauterin Fetal Kaybın Etiyolojisi ve Patogenezi 1
1.3. İnflamasyon, Maternal İmmün Yanıt ve Fetal Kayıp İlişkisi 2
1.4. Maternal İnflamatuar Belirteç İndeksleri: Tanım ve Hesaplama Yöntemleri 3
1.5. Konunun Önemi ve Literatürdeki Boşluk 4
1.6. Çalışmanın Amacı ve Hipotezi 4
2. GENEL BİLGİLER 6
2.1. Tanımlar ve Terminoloji 6
2.2. Sınıflandırma Sistemleri 7
2.2.1. ReCoDe (Relevant Condition at Death) Sınıflandırması 7
2.2.2. Diğer Önemli Sınıflandırma Sistemleri 8
2.3. Görülme Sıklığı ve Epidemiyoloji 9
2.4. Ölü Doğum Risk Faktörleri 10
2.4.1. Maternal Risk Faktörleri 10
2.4.2. Obstetrik Risk Faktörleri 11
2.4.3. Sosyodemografik Risk Faktörleri 11
2.5. Ölü Doğum Nedenleri 12
2.5.1. Plasental Nedenler 12
2.5.2. Fetal Nedenler 13
2.5.3. Umblikal Kord Anomalileri 13
2.5.4. Enfeksiyöz Nedenler 13
2.5.5. Maternal Sistemik Hastalıklara Bağlı Nedenler 14

2.5.6. Açıklanamayan İntrauterin Fetal Ölüm 14
2.6. Ölü Doğumun Değerlendirilmesi 15
2.6.1. Klinik ve Anamnestik Değerlendirme 15
2.6.2. Laboratuvar Değerlendirmesi 15
2.6.3. Patolojik ve Genetik Değerlendirme 16
2.7. İntrauterin Ex Fetusta Doğum Şekli ve Klinik Yönetim 16
2.7.1. Doğumun Zamanlaması 16
2.7.2. Vajinal Doğum ve İndüksiyon Yöntemleri 17
2.7.3. Sezaryen Doğum 17
2.7.4. Doğum Sonrası Değerlendirme ve Destek 18
2.8. Hemogram Kaynaklı Maternal İnflamatuar Belirteç İndeksleri 18
2.8.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO) 18
2.8.2. Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO) 19
2.8.3. Monosit-Lenfosit Oranı (MLO) 19
2.8.4. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) 19
2.8.5. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay 21
3.2. Hasta Seçimi 21
3.3. Veri Toplama 21
3.4. Sistemik İnflamatuar İndekslerin Hesaplanması 22
3.5. İstatistiksel Analiz 22
4. BULGULAR 24
4.1. Demografik ve Obstetrik Özellikler 24
4.2. Fetal Ve Gebeliğe Ait Özellikler 25
4.3. Maternalkomorbiditeler Ve Gebelik Takibi 27
4.4. Maternal Laboratuvar Parametreleri Ve İnflamatuvar İndeksler 27
4.5. Plasental Patoloji Bulguları 28
4.6. Obstetrik Ve Klinik Özelliklere Göre İnflamatuvar Belirteçlerin Karşılaştırılması 29
4.7. Çoklu Grup Karşılaştırmaları 31
4.8. Dekolman Ve Oligohidramniyoza Göre İnflamatuvar Belirteçler 33

4.9. Fetal Biyometri İle İnflamatuvar Belirteçler Arasındaki Korelasyonlar 36
4.10. Maternal Komorbiditeler İle Fetal Değişkenler Arasındaki İlişkiler..... 37
4.11. Maternal Komorbiditelere Göre Fetal Biyometrik Ölçümler 39
4.12. Fetal Biyometrik Ölçümler Arası Korelasyonlar..... 40
4.13. Fetal Demografik Değişkenlere Göre Biyometrik Ölçümler 41
4.14. Fetal Kategorik Değişkenler Arasındaki İlişkiler..... 42
5. TARTIŞMA..... 44
5.1. Demografik ve Obstetrik Özellikler..... 44
5.2. Maternal İnflamatuar İndeksler: Genel Değerlendirme 45
5.3. Plasental Dekolman ve İnflamatuar Belirteçler..... 46
5.4. Oligohidramniyoz ve İnflamatuar Belirteçler 47
5.5. Fibrinojen ve Fetal Biyometri Arasındaki İlişki..... 47
5.6. Plasental Patoloji Bulguları..... 48
5.7. Başvuru Şikayetine Göre İnflamatuar Belirteçler 48
5.8. Maternal Komorbiditeler ve Fetal Biyometri..... 49
5.9. Literatürle Genel Karşılaştırma ve Çalışmanın Özgün Katkısı..... 49
5.10. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Sınırlılıkları..... 50
6. SONUÇ..... 52
7. KAYNAKLAR..... 54

KISALTMALAR

AC : Abdominal Çevre

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AFS : Antifosfolipid Sendromu

AISI : Aggregate Systemic Inflammation Index (Birleşik Sistemik İnflamasyon İndeksi)

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BPD : Biparietal Çap

CMV : Sitomegalovirus

CODAC : Cause of Death and Associated Conditions

CRP : C-Reaktif Protein

CS : Sezaryen (Caesarean Section)

DİK : Dissemine İntravasküler Koagülopati

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FL : Femur Uzunluğu

HELLP : Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets

IQR : Interquartile Range (Çeyrekler Arası Aralık)

İUFK : İntrauterin Fetal Kayıp

İUFÖ : İntrauterin Fetal Ölüm

İUGK : İntrauterin Gelişme Kısıtlılığı

İUMF : İntrauterin Mort Fetus

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MLO : Monosit-Lenfosit Oranı

NK : Doğal Öldürücü (Natural Killer) Hücreler

NLO : Nötrofil-Lenfosit Oranı

NSD : Normal Spontan Doğum

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

ReCoDe : Relevant Condition at Death

ROC : Receiver Operating Characteristic

SDG : Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (Sustainable Development Goals)

SII : Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

SIRI : Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi

SMFM : Society for Maternal-Fetal Medicine

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TKS : Tam Kan Sayımı

TLO : Trombosit-Lenfosit Oranı

TTTS : İkiz-İkiz Transfüzyon Sendromu (Twin-to-Twin Transfusion Syndrome)

TÜİK : Türkiye İstatistik Kurumu

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

WBC : Beyaz Kan Hücresi (White Blood Cell)

ÇAA : Çeyrekler Arası Aralık

TABLOLAR

Tablo 1. İntrauterin fetal ölümün farklı uluslararası otoriteler tarafından yapılan tanımları 7
Tablo 2. ReCoDe (Relevant Condition at Death) sınıflandırma sistemi kategorileri ve örnekleri 8
Tablo 3. Farklı bölge ve ülkelerde ölü doğum hızları 9
Tablo 4. İntrauterin fetal kayıp için tanımlanmış başlıca risk faktörleri ve göreli riskleri.....12
Tablo 5. Çalışmada değerlendirilen inflamatuar indeksler, formülleri ve klinik önemi.....20
Tablo 6. Olguların demografik ve obstetrik özellikleri.....24
Tablo 7. Olguların fetal ve gebeliğe ait özellikleri 26
Tablo 8. Maternal komorbiditeler ve gebelik takibine ilişkin özellikler.....27
Tablo 9. Maternal laboratuvar parametreleri 28
Tablo 10. Plasental patoloji bulguları 29
Tablo 11. Klinik özelliklere göre inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması (Mann-Whitney U analizi) 31
Tablo 12. Klinik özelliklere göre inflamatuvar belirteçlerin çoklu grup karşılaştırmaları.....33
Tablo 13. Klinik ve obstetrik özelliklere göre inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması (Mann-Whitney U analizi).....35
Tablo 14. Fetal biyometrik ölçümler ile inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonlar 37
Tablo 15. Maternal komorbiditeler ile fetal demografik değişkenler arasındaki ilişkiler.....38
Tablo 16. Maternal komorbiditelere göre fetal biyometrik ölçümlerin karşılaştırılması 40
Tablo 17. Fetal biyometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar 41
Tablo 18. Fetal demografik değişkenlere göre fetal biyometrik ölçümlerin karşılaştırılması 42
Tablo 19. Fetal kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler 43

ÖZET

İNTRAUTERİN EX FETUSLARDA MATERNAL İNFLAMATUAR BELİRTEÇ İNDEKSLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebeliğin 20. haftası ve üzerinde intrauterin fetal kayıp (İUFK) tanısı almış olgularda maternal hemogram parametrelerinden hesaplanan sistematik inflamatuar indekslerin — nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) — klinik, demografik ve obstetrik değişkenlerle ilişkisini değerlendirmek; bu indekslerin İUFK olgularında tanısal ve prediktif değerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 20. gebelik haftası ve üzerinde İUFK tanısı almış 141 olgu dahil edilmiştir. Retrospektif vaka serisi tasarımıyla yürütülen çalışmada maternal tam kan sayımı parametrelerinden NLO, TLO, MLO, SII ve SIRI değerleri hesaplanmıştır. Olgular gebelik haftasına (20–27, 28–36, ≥37 hafta), etiyolojik sınıflamaya, plasental patoloji varlığına, fetal cinsiyete ve diğer obstetrik değişkenlere göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS 26.0 kullanılmış; grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri, kategorik veriler için ki-kare testi uygulanmıştır. ROC eğrisi analizi ile indekslerin kesim noktaları ve prediktif değerleri hesaplanmıştır. $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular :Çalışma grubunun medyan gebelik haftası 32 (IQR: 25–37), medyan doğum ağırlığı 1800 g (IQR: 750–2950) olarak saptanmıştır. Olguların %79,4'ünde en az bir plasental patoloji bulgusu mevcuttu; en sık saptanan patoloji plasental hematom (%68,8) oldu. NLO, SII ve SIRI değerleri 3. trimesterdeki olgularda 2. trimestere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Plasental patoloji saptanan olgularda NLO ve SII değerleri patoloji saptanmayan gruba kıyasla anlamlı ölçüde yüksek seyretmiştir. İdiyopatik İUFK grubunda inflamatuar indeks değerleri etiyolojisi belirlenen gruba kıyasla farklılık göstermiştir. Fetal

cinsiyet açısından indeksler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ROC analizi, NLO ve SII'nin plasental patoloji varlığını öngörmede orta düzeyde diskriminatif değere sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Sonuç: İntrauterin fetal kayıp olgularında maternal NLO, SII ve SIRI değerleri gestasyon haftası ve plasental patoloji varlığıyla ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, sistemik inflamatuar yanıtın İUFK patofizyolojisinde önemli bir rol üstlenebileceğine işaret etmektedir. Söz konusu indeksler, rutin tam kan sayımından kolaylıkla hesaplanabilmeleri nedeniyle klinik pratikte yardımcı bir değerlendirme aracı olarak kullanılabilir; ancak bulgular daha büyük ve kontrollü çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntrauterin fetal ölüm; ölü doğum; nötrofil/lenfosit oranı; sistemik immün-inflamasyon indeksi; maternal inflamasyon; plasental patoloji

ABSTRACT

EVALUATION OF MATERNAL INFLAMMATORY MARKER INDICES IN INTRAUTERINE FETAL DEATH CASES

Objective: The aim of this study was to evaluate the clinical, demographic, and obstetric associations of hematological inflammatory indices — neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), systemic immune-inflammation index (SII), and systemic inflammation response index (SIRI) — derived from complete blood count parameters in pregnancies complicated by intrauterine fetal death (IUFD) at or after 20 weeks of gestation.

Materials and Methods: A total of 141 cases with IUFD diagnosed at or after 20 weeks of gestation were included in this retrospective case series. NLR, PLR, MLR, SII and SIRI were calculated from maternal complete blood count data obtained at the time of diagnosis. Patients were stratified by gestational age group (20–27, 28–36, ≥37 weeks), etiology, presence of placental pathology, fetal sex, and other obstetric variables. Statistical analysis was performed using SPSS 26.0. Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for group comparisons, chi-square test for categorical variables, and ROC curve analysis was applied to assess the predictive value and optimal cut-off points of each index. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The median gestational age was 32 weeks (IQR: 25–37) and the median birth weight was 1800 g (IQR: 750–2950). Placental pathology was detected in 79.4% of cases, with placental hematoma being the most frequent finding (68.8%). NLR, SII, and SIRI values were significantly higher in third-trimester cases compared to those in the second trimester ($p<0.05$). Cases with placental pathology had significantly elevated NLR and SII values compared to those without pathological findings. Inflammatory indices differed between idiopathic IUFD and cases with an identified etiology. No significant difference in inflammatory indices was observed

according to fetal sex. ROC analysis demonstrated moderate discriminative ability for NLR and SII in predicting the presence of placental pathology (AUC values pending final revision).

Conclusion: Maternal NLR, SII, and SIRI values were associated with gestational age and placental pathology in IUFD cases. These findings suggest that systemic inflammatory response may play a significant role in the pathophysiology of intrauterine fetal death. As these indices can be readily calculated from routine complete blood counts, they may serve as adjunctive assessment tools in clinical practice; however, the findings should be confirmed in larger, controlled studies.

Keywords: Intrauterine fetal death; stillbirth; neutrophil-to-lymphocyte ratio; systemic immune-inflammation index; maternal inflammation; placental pathology

1.GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. İNTRAUTERİN FETAL KAYIP: TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

İntrauterin fetal kayıp (İUFK), obstetrik pratikte karşılaşılan en travmatik ve en çok araştırılan durumlardan birini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 20. gebelik haftasından sonra ya da 500 gramın üzerinde gerçekleşen fetal ölüm olarak tanımlanan bu durum, tüm gebeliklerin yaklaşık %0,5–3'ünü etkilemekte ve hem anne hem de aile üzerinde derin psikososyal izler bırakmaktadır. (1,2)

Terminoloji açısından bakıldığında "ölü doğum" (stillbirth), "intrauterin ex" veya "intrauterin fetal ölüm" (İUFÖ) gibi kavramlar zaman zaman birbirinin yerine kullanılmakla birlikte, uluslararası literatürde 28. gebelik haftasını aşan olgular için "geç ölü doğum" terimi ön plana çıkmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde ölü doğum hızı bin canlı doğumda 5–8 arasında seyretmekte; bu rakam gelişmiş ülkelerin ortalamasıyla büyük ölçüde örtüşmektedir.(3)

Gelişmekte olan ülkelerde İUFK'nın gerçek sıklığı, kayıt dışı doğumlar ve yetersiz adli tıbbi altyapı nedeniyle olduğundan daha düşük görünmektedir. Küresel ölçekte her yıl yaklaşık 2,6 milyon ölü doğumun meydana geldiği bilinmekte; bu olguların %98'inin gelişmekte olan ülkelerde gerçekleştiği vurgulanmaktadır. Bu dramatik tablo, konuya ilişkin araştırmaların önemini ve aciliyetini bir kez daha ortaya koymaktadır.(2,4)

1.2. İNTRAUTERİN FETAL KAYBIN ETİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

İUFK'nın etiyolojisi heterojen bir yapı sergilemekte; tek bir nedenin sorumlu tutulmasının mümkün olmadığı pek çok vakada multifaktöriyel süreçler rol oynamaktadır. Williams Obstetrics'in son baskısında da vurgulandığı üzere, fetal kayıpların yaklaşık %25–60'ında kesin bir neden saptanamamakta; bu durum "açıklanamaz ölü doğum" olarak sınıflandırılmaktadır.(5)

Tanımlanabilen etiyolojik faktörler arasında plasenta kaynaklı patolojiler ilk sırayı almaktadır. Ablasyo plasenta, plasenta previa, velamentöz kordon insersiyonu ve kronik uteroplasentar yetmezlik bu grup içinde en sık rastlanan durumlardır. Fetal

anomaliler (özellikle kromozomal ve yapısal bozukluklar) olguların yaklaşık %15–20'sinden sorumludur. Maternal faktörler arasında diyabetes mellitus, hipertansif hastalıklar, otoimmün bozukluklar (özellikle antifosfolipid sendromu) ve trombofililer öne çıkmaktadır.(5,6)

Enfeksiyona bağlı fetal kayıplar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir yer tutmaktadır. Listeria monocytogenes, sitomegalovirus (CMV), Toxoplasma gondii, parvovirüs B19 ve grup B streptokok başta olmak üzere çeşitli patojenler, hem doğrudan fetal hasar yoluyla hem de maternal-fetal inflamatuar yanıtı tetikleyerek fetal ölüme yol açabilmektedir. Bu noktada, inflamasyonun İUFK patogenezindeki merkezi rolü özellikle vurgulanmalıdır. Enfeksiyoz ya da nonenfeksiyoz nitelikteki çeşitli uyaranlara yanıt olarak aktive olan maternal inflamatuar mekanizmalar; prostaglandin sentezi, miyometrial kontraksiyonlar, servikal olgunlaşma ve membran rüptürü gibi süreçleri tetikleyerek preterm doğum ve fetal kayba zemin hazırlayabilmektedir.(6,7)

1.3. İNFLAMASYON, MATERNAL İMMÜN YANIT VE FETAL KAYIP İLİŞKİSİ

İnflamasyon; doku hasarı, enfeksiyon ya da immünolojik uyaranlara karşı gelişen, karmaşık hücresel ve moleküler mekanizmaları içeren bir savunma yanıtıdır. Bu yanıt; nötrofil, monosit ve lenfosit aktivasyonunu, pro-inflamatuar sitokin salınımını ve akut faz proteini üretimini kapsamaktadır. Tıbbi biyokimyanın temel başvuru kaynaklarından biri olan Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics'e göre inflamasyonun akut fazında C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A ve çeşitli kompleman bileşenleri dramatik biçimde yükselirken albümin ve transferin düzeyleri düşmektedir.(8)

Gebelik sürecinde maternal immün sistem, allojenik fetusu tolere edebilmek amacıyla kapsamlı bir yeniden düzenlenme geçirir. Bu tolerans mekanizmasının bozulması ya da aşırı aktivasyonu hem preterm doğum hem de fetal kayıp için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Özellikle Th1/Th2 dengesinin Th1 yönüne kayması, trofoblast invazyonunu olumsuz etkilemekte ve plasental iskemi ile fetal hipoksiye zemin hazırlamaktadır. Benzer şekilde, doğal öldürücü (NK) hücreler ve makrofajların aberan aktivasyonu da plasental inflamasyon aracılığıyla intrauterin fetal yaşam ortamını olumsuz etkileyebilmektedir.(7,9)

Son yıllarda rutinde kullanılan tam kan sayımı (TKS) parametrelerinden türetilen çeşitli inflamatuar indekslerin, sistemik inflamasyonun basit ve maliyetsiz göstergeleri olarak klinik pratiğe girdiği görülmektedir. Bu indeksler arasında nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) öne çıkmaktadır. Söz konusu parametreler; kardiyovasküler hastalıklar, malignite, sepsis ve obstetrik komplikasyonlar başta olmak üzere pek çok klinik durumda prognostik değer taşıdığı gösterilmiş olup hesaplanmalarının pratikliği ve düşük maliyeti nedeniyle giderek daha fazla araştırılmaktadır.(9,10)

1.4. MATERNAL İNFLAMATUAR BELİRTEÇ İNDEKSLERİ: TANIM VE HESAPLAMA YÖNTEMLERİ

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımındaki mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmekte ve sistemik inflamasyonun en sık kullanılan göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Normal gebelikte fizyolojik olarak yükseldiği bilinen NLO, patolojik inflamasyon varlığında bu fizyolojik artışın çok üzerine çıkmaktadır. Literatürde NLO'nun preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm eylem ve plasenta dekolmanı gibi obstetrik komplikasyonlarla anlamlı ilişki gösterdiği vurgulanmaktadır.(9)

Trombosit-lenfosit oranı (TLO), trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan ve hem inflamasyonu hem de trombosit aktivasyonunu yansıtan bileşik bir parametredir. Gebelikte trombosit işlev değişikliklerinin sık görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda TLO'nun obstetrik patolojilerdeki rolü daha da önem kazanmaktadır. Benzer şekilde monosit-lenfosit oranı (MLO), immün sistemin hem doğuştan gelen hem de kazanılmış kolunu temsil eden iki hücre tipinin dengesini yansıtmakta; özellikle kronik inflamasyonun göstergesi olarak değer taşımaktadır.(10)

Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), trombosit sayısı × nötrofil sayısı / lenfosit sayısı formülüyle hesaplanmakta olup ilk kez hepatoselüler karsinomda tanımlanmış; sonraki yıllarda obstetrik patolojiler dahil pek çok klinik durumda incelenmiştir. Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) ise nötrofil sayısı × monosit sayısı / lenfosit sayısı formülüne dayanmakta ve kronik inflamasyonla ilişkili

durumları değerlendirmede kullanılmaktadır. Her iki indeks de özellikle oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyonla ilişkili obstetrik komplikasyonlarda yeni birer araştırma alanı oluşturmaktadır.(9,10)

1.5. KONUNUN ÖNEMİ VE LİTERATÜRDEKİ BOŞLUK

İUFK ile ilişkili maternal inflamatuar yanıtın daha iyi anlaşılması; hem etiyolojik süreçlerin aydınlatılması hem de risk altındaki gebelerin erken tespit edilmesi açısından kritik önem taşımaktadır. Rutin hemogram tetkikinden elde edilen inflamatuar indekslerin İUFK'daki değeri, güncel literatürde henüz yeterince araştırılmamıştır. Mevcut çalışmaların önemli bir kısmı preterm doğum, preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) üzerine yoğunlaşmakta; intrauterin fetal kayıp olgularında maternal inflamatuar belirteçlerin sistematik değerlendirilmesi ise oldukça sınırlı kalmaktadır.(4,6)

Mevcut yayınların büyük çoğunluğu küçük örneklem büyüklükleriyle gerçekleştirilmiş ve farklı tanımsal kriterler kullanılmıştır. Bu durum sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamakta; daha kapsamlı, kontrollü ve iyi tasarlanmış çalışmalara duyulan ihtiyacı ön plana taşımaktadır. Öte yandan İUFK olgularında anneye ait inflamatuar tablonun ne zaman başladığı, fetal ölümün inflamasyon üzerindeki etkisi ile inflamasyonun fetal ölüme yatkınlık yaratıp yaratmadığı sorusu hâlâ tartışmalı olmaya devam etmektedir.(7)

Bu bağlamda; NLO, TLO, MLO, SII ve SIRI gibi hemogram kaynaklı inflamatuar indekslerin intrauterin ex fetus olgularında sağlıklı gebelerle kıyaslanarak değerlendirilmesi, maternal inflamatuar süreç hakkında önemli veriler sağlayacak ve konunun daha derinlikli anlaşılmasına katkıda bulunacaktır. Söz konusu indekslerin tanısal ve öngörüsel değerinin ortaya konulması, ileride geliştirilebilecek tarama protokolleri açısından da değerli bir temel oluşturacaktır.(9,10)

1.6. ÇALIŞMANIN AMACI VE HİPOTEZİ

Bu çalışmanın temel amacı; intrauterin ex fetus tanısı alan gebelerde maternal tam kan sayımından elde edilen inflamatuar indeksleri (NLO, TLO, MLO, SII ve SIRI) saptamak ve bu değerleri literatür ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

Çalışmamızın birincil hipotezi, İUFK olgularında belirtilen inflamatuar indekslerin sağlıklı gebeliklere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olacağı yönündedir.

İkincil amaçlar arasında şunlar yer almaktadır: (1) İUFK olgularında inflamatuar indeksler ile etiyolojik faktörler (enfeksiyöz, plasental, fetal anomali, açıklanamaz) arasındaki ilişkinin incelenmesi; (2) gebelik haftası, maternal yaş ve parite gibi demografik değişkenlerin inflamatuar indeksler üzerindeki etkisinin araştırılması; (3) inflamatuar indekslerin İUFK'nın öngörülmesindeki duyarlılık ve özgüllüğünün ROC eğrisi analizi ile belirlenmesi.

Sonuç olarak bu tez çalışmasının, intrauterin fetal kayıp ve maternal inflamasyon arasındaki ilişkiye ışık tutacağı; rutin hemogram parametrelerinden türetilen bu indekslerin İUFK tanısındaki klinik değerini ortaya koyacağı ve ilerleyen araştırmalar için veri altyapısı oluşturacağı öngörülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR VE TERMİNOLOJİ

Ölü doğum, intrauterin fetal ölüm ve intrauterin ex fetus kavramları zaman zaman birbirinin yerine kullanılmakla birlikte uluslararası literatürde bu terimler arasında nüanslı farklılıklar mevcuttur. Ortak paydada tüm bu kavramlar, doğumdan önce gerçekleşen fetal yaşam kaybını ifade etmekte; ancak tanımlayıcı gebelik haftası ve ağırlık kriterleri otoriteden otoriteye değişmektedir.(1,11)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), fetal ölümü 20. gebelik haftasından sonra ya da 500 gramın üzerinde gerçekleşen ve doğum işareti göstermeyen (nefes almayan, kalp atımı olmayan, kasılma olmayan) doğum olarak tanımlamaktadır. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG) ise 2020 kılavuzunda 20. gebelik haftasından itibaren gerçekleşen fetal ölümleri "stillbirth" (ölü doğum) olarak kabul etmekte; bu tanımı hem klinik hem de epidemiyolojik değerlendirmeler için standart ölçüt olarak benimsemektedir.(1,6)

İntrauterin ex (IUEx) ya da intrauterin fetal ölüm (İUFÖ) terimleri klinik pratikte yaygın biçimde kullanılmakta olup ultrasonografik olarak kardiyak aktivitenin yokluğunun doğrulandığı durumları tanımlamaktadır. "Ex" terimi Latince kökenli olup hayatını kaybetmiş anlamına gelmekte; özellikle Türkiye başta olmak üzere pek çok Avrupa kliniğinde tercih edilmektedir. Literatürde bu terimlerle birlikte "perinatal ölüm" ve "fetal kayıp" kavramları da yer almakta; ancak her birinin kapsamı farklılık göstermektedir.(5,11)

Erken fetal kayıp terimi 20. gebelik haftasından önce yaşanan kayıpları ifade ederken geç fetal kayıp 20. haftadan sonraki ölümleri kapsamaktadır. Williams Obstetrics'te 20–27. haftalar arası dönem "erken ölü doğum", 28. hafta ve üzeri ise "geç ölü doğum" olarak ayrıca sınıflandırılmaktadır. Bu ayrım hem klinik yönetim hem de yasal bildirim yükümlülükleri açısından pratik öneme sahiptir.(5)

Tablo 1. İntrauterin fetal ölümün farklı uluslararası otoriteler tarafından yapılan tanımları

Otorite	Tanım	Kriter
DSÖ	Doğum işareti göstermeyen fetal ölüm	≥20. hafta veya ≥500 g
ACOG (2020)	20. haftadan sonra gerçekleşen fetal ölüm	≥20. hafta
RCOG (2017)	Doğumdan önce gerçekleşen intrauterin fetal ölüm	≥24. hafta (UK)
TÜİK	500 g ve üzeri doğumdan önceki fetal ölüm	≥22. hafta veya ≥500 g

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu.

2.2. SINIFLANDIRMA SİSTEMLERİ

İntrauterin fetal ölümün etiyolojisini sistematik biçimde değerlendirmek ve uluslararası karşılaştırma yapabilmek amacıyla çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Her sistemin farklı avantaj ve kısıtlılıkları bulunmakta; mevcut literatürde tek bir altın standart sisteme henüz ulaşılamamıştır. Kullanılan sınıflandırma sistemi, tespit edilen "açıklanamayan" ölü doğum oranını doğrudan etkilemektedir.(12,13)

2.2.1. ReCoDe (Relevant Condition at Death) Sınıflandırması

ReCoDe sistemi, Gardosi ve arkadaşları tarafından 2005 yılında geliştirilen ve ölüm anındaki ilgili koşulları temel alan kapsamlı bir sınıflandırma şemasıdır. Dokuz ana kategoriden oluşan bu sistem; fetal, umblikal kord, plasental, amniyotik membran/sıvı, uterin, maternal, intrapartum, travma ve açıklanamayan olgular biçiminde hiyerarşik bir yapı sunmaktadır.(13)

ReCoDe'un en önemli avantajı, açıklanamayan ölü doğum oranını klasik sistemlere kıyasla %15'lere kadar düşürmesi ve daha önce açıklanamayan olarak sınıflandırılan vakaların önemli bir bölümünde fetal büyüme kısıtlılığını etiyolojik bir faktör olarak ortaya koymasıdır. Bu sistem günümüzde pek çok uluslararası merkez tarafından tercih edilmekte olup klinik denetim süreçleri için de uygun bir çerçeve sunmaktadır.(12,13)

Tablo 2. ReCoDe (Relevant Condition at Death) sınıflandırma sistemi kategorileri ve örnekleri

Sınıf	Kategori	Örnekler
A	Fetal	Konjenital anomali, enfeksiyon, hidrops fetalis, fetal büyüme kısıtlılığı, karyotip anomalisi
B	Umblikal kord	Kordon prolapsusu, gerçek düğüm, velamentöz insersiyonu, kordon sıkışması
C	Plasenta	Ablasyo plasenta, plasenta previa, vasa previa, plasental yetmezlik
D	Amniyotik membran	Koryoamniyonit, oligohidramnioz, polihidramnioz
E	Uterus	Uterus rüptürü, uterus anomalisi, myom
F	Maternal	Diyabet, hipertansif hastalık, sepsis, antifosfolipid sendromu, trombofili
G	İntrapartum	Fetal distres, plasenta dekolmanı, uteroplasental yetmezlik
H	Travma	Künt karın travması, iatrojenik nedenler
I	Açıklanamayan	Tam değerlendirme sonrası neden tespit edilemeyen olgular (%25–60)

2.2.2. Diğer Önemli Sınıflandırma Sistemleri

Wigglesworth sınıflandırması, 1980'lerden itibaren kullanılmakta olan ve morfolojik kriterlere dayanan beş kategorili bir sistemdir. Geniş bir "açıklanamayan" grubu barındırması nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir. TULIP (Perinatal Mortality Audit) sınıflandırması ise "temel neden", "hastalık mekanizması" ve "katkıda bulunan faktörler" olmak üzere üç düzeyli bir nedensellik hiyerarşisi sunmakta; özellikle perinatal denetim programlarında kullanılmaktadır.(12)

CODAC (Cause of Death and Associated Conditions) sistemi, hem anne hem de fetus açısından bütüncül bir değerlendirme yapan DSÖ destekli güncel bir şemadır. 2020 yılında ACOG ve SMFM iş birliğiyle hazırlanan kılavuzda, sınıflandırma sistemleri arasında ACOG'un etiyoloji tabanlı yaklaşımı ile ReCoDe'un kombinasyonu

önerilmekte; bu karma yaklaşımın hem klinik hem de epidemiyolojik açıdan en bilgilendirici sonuçları sağladığı vurgulanmaktadır.(6,12)

2.3. GÖRÜLME SIKLIĞI VE EPİDEMİYOLOJİ

Ölü doğum, küresel sağlık gündeminde giderek artan bir öneme sahip olmasına karşın pek çok ülkede yeterince kayıt altına alınamamaktadır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 2,0–2,6 milyon ölü doğum meydana gelmekte; bu olguların yaklaşık %98'i düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir. Bu rakam, ölü doğumun yalnızca tıbbi değil aynı zamanda küresel bir halk sağlığı sorunu olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.(2,14)

Ölü doğum hızı, bin canlı doğumdaki ölü doğum sayısı olarak tanımlanmaktadır (‰). Yüksek gelirli ülkelerde bu oran genellikle 2–5 ‰ iken Sahra-altı Afrika ve Güney Asya'da 20–30 ‰'e ulaşmaktadır. 2000–2021 yılları arasında küresel ölü doğum hızının yaklaşık %35 oranında azaldığı raporlanmış olsa da bu ilerleme hızı, Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri (SDG) çerçevesinde belirlenen 2030 hedeflerinin çok gerisinde kalmaktadır.(2,14)

Türkiye'de TÜİK verilerine göre ölü doğum hızı bin canlı doğumda 5–8 arasında seyretmektedir. Bu oran Avrupa ortalamasıyla (3,2 ‰) kıyaslandığında iyileştirmeye açık bir alanın varlığına işaret etmektedir. Özellikle kırsal alanlarda ve sağlık hizmetlerine erişimin kısıtlı olduğu bölgelerde bu oranın daha yüksek seyrettiği dikkat çekmektedir.(3)

Tablo 3. Farklı bölge ve ülkelerde ölü doğum hızları

Bölge / Ülke	Ölü Doğum Hızı (‰)	Kaynak
Küresel ortalama	13,9	UNICEF, 2021
Yüksek gelirli ülkeler	2,8 – 5,0	Lawn et al., 2016
Güney Asya	21,9	WHO, 2023
Sahra-altı Afrika	28,7	WHO, 2023
Türkiye	5 – 8	TÜİK, 2022
Avrupa ortalaması	3,2	Euro-Peristat, 2022

‰: Binde bir; TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu.

Gestasyonel yaş açısından değerlendirildiğinde ölü doğumların büyük çoğunluğunun 28. gebelik haftasından önce gerçekleştiği bilinmektedir. Bununla birlikte term ve post-term gebeliklerde de azımsanmayacak oranlarda fetal kayıp görülmekte; bu durum antenatal izlemin tüm gebelik boyunca titizlikle sürdürülmesinin önemini vurgulamaktadır. Preterm ölü doğumlar ise özellikle preeklampsi, ablasyo plasenta ve çoğul gebeliklerle yakın ilişki göstermektedir.(5,14)

2.4. ÖLÜ DOĞUM RİSK FAKTÖRLERİ

İntrauterin fetal kaybın risk faktörlerinin sistematik biçimde tanımlanması; risk altındaki gebelerin erken tespitini, uygun izlem protokollerinin uygulanmasını ve önlenebilir ölü doğumların azaltılmasını mümkün kılmaktadır. Risk faktörleri; maternal, obstetrik ve sosyodemografik kategoriler altında değerlendirilebilir.(5,6)

2.4.1. Maternal Risk Faktörleri

İleri maternal yaş (≥35 yaş), ölü doğum riskini 1,5–2 kat artıran bağımsız bir faktördür. Plasental aneuploidiler, mitokondriyal işlev bozukluğu ve vasküler hastalıklara yatkınlık bu ilişkinin temel mekanizmaları arasında sayılmaktadır. Obezite (BKİ ≥30 kg/m²), hem doğrudan hem de metabolik komorbiditeler (diyabet, hipertansiyon, uyku apnesi) aracılığıyla ölü doğum riskini 1,5–2,1 kat yükseltmektedir; bu artışın mekanizmasında inflamasyon, oksidatif stres ve uteroplasentar hipoperfüzyon rol oynamaktadır.(5,15)

Pregestasyonel diyabetes mellitus, özellikle glisemik kontrolü yetersiz olgularda ölü doğum riskini 2,5–4,7 kat artırmaktadır. Hipergliseminin tetiklediği oksidatif stres, endotelyal disfonksiyon ve kronik fetal hipoksi bu ilişkinin patofizyolojik temellerini oluşturmaktadır. Hipertansif hastalıklar ise uteroplasentar kan akımını bozarak fetal büyüme kısıtlılığına ve akut fetal kayba zemin hazırlamakta; bu grupta ölü doğum riski 2–4 kat artmış olarak bildirilmektedir.(5,15)

Antifosfolipid sendromu (AFS), fetal kayıpla en güçlü ilişkisi gösterilen otoimmün bozukluktur. AFS'de artmış tromboz eğilimi, trofoblast fonksiyon bozukluğu ve kompleman aktivasyonu İUFK'nın başlıca mekanizmalarıdır. Kalıtsal trombofililer arasında Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve protein C/S eksikliği de özellikle tekrarlayan fetal kayıp olgularında araştırılmalıdır.

Sigara kullanımı, karbonmonoksit ve nikotin aracılığıyla uteroplasentar kan akımını olumsuz etkilemekte; ölü doğum riskini 1,4–1,8 kat artırmaktadır.(6,15)

Maternal enfeksiyonlar; listeriozis, CMV, Toxoplasma gondii, parvovirüs B19, sifilis ve grup B streptokok başta olmak üzere hem doğrudan fetal hasar hem de inflamasyon aracılı mekanizmalarla fetal ölüme yol açabilmektedir. Enfeksiyona bağlı sistemik inflamasyonun aktive ettiği sitokin kaskadı, prostaglandin sentezi ve uterin kontraksiyonlar aracılığıyla preterm doğum ve fetal kayıba zemin hazırlamaktadır.(13,15)

2.4.2. Obstetrik Risk Faktörleri

Önceki ölü doğum öyküsü, sonraki gebelikte İUFK riskini en güçlü biçimde artıran faktörlerden biridir; tekrarlama riski 4–10 kat artmış olarak bildirilmektedir. Bu nedenle önceki ölü doğum öyküsü olan gebelerde perinatoloji uzmanı tarafından değerlendirilme ve yoğunlaştırılmış antenatal izlem ACOG tarafından güçlü biçimde önerilmektedir. İntrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) hem ölü doğumun bir nedeni hem de bağımsız bir risk faktörüdür; özellikle 10. persantilin altındaki fetüslerde bu risk dramatik biçimde artmaktadır.(5,6)

Çoğul gebelikler, tek gebeliğe kıyasla 3–4 kat artmış ölü doğum riski taşımaktadır; monokoryonik ikizlerde ikiz-ikiz transfüzyon sendromu (TTTS) nedeniyle bu risk daha da yüksektir. Plasenta previa ve ablasyo plasenta, akut uteroplasentar yetmezlik aracılığıyla ani fetal ölüme neden olabilmekte; vasa previa ise özellikle membran rüptürü sırasında fetal kanama riski nedeniyle ayrı bir önem taşımaktadır. Umbilikal kord anomalileri (velamentöz insersiyonu, gerçek kordon düğümü) de bu grupta değerlendirilen diğer önemli faktörlerdir.(5)

2.4.3. Sosyodemografik Risk Faktörleri

Düşük sosyoekonomik düzey, yetersiz antenatal bakım, düşük eğitim düzeyi ve sağlık hizmetlerine coğrafi erişim güçlüğü; ölü doğumla güçlü ilişki gösteren sosyal belirleyicilerdir. Bu faktörler birbirleriyle etkileşim içinde olup kümülatif bir risk profili oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ölü doğum yükünün orantısız biçimde yüksek olmasının temel nedeni bu sosyal determinanlardır. Düzenli antenatal bakımın sağlanması; risk faktörlerinin erken tespitini, bilinçli izlem protokollerinin

uygulanmasını ve önlenebilir ölü doğumların azaltılmasını mümkün kılmaktadır.(3,14)

Tablo 4. İntrauterin fetal kayıp için tanımlanmış başlıca risk faktörleri ve göreli riskleri

Kategori	Risk Faktörü	Göreli Risk (OR)
Maternal	İleri maternal yaş (>35 yaş)	1,6 – 2,0
Maternal	Obezite (BKİ ≥30 kg/m²)	1,5 – 2,1
Maternal	Pregestasyonel diyabetes mellitus	2,5 – 4,7
Maternal	Hipertansif hastalıklar / Preeklampsi	2,0 – 3,8
Maternal	Antifosfolipid sendromu	3,0 – 7,0
Maternal	Sigara kullanımı	1,4 – 1,8
Obstetrik	Önceki ölü doğum öyküsü	4,0 – 10,0
Obstetrik	İntrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK)	5,0 – 8,0
Obstetrik	Çoğul gebelik	3,0 – 4,0
Sosyal	Yetersiz antenatal bakım	2,0 – 3,0

OR: Odds ratio; BKİ: Beden kitle indeksi; İUGK: İntrauterin gelişme kısıtlılığı.

2.5. ÖLÜ DOĞUM NEDENLERİ

Ölü doğumun nedenlerini sistematik biçimde araştırmak; hem bireysel aile danışmanlığı hem de toplum düzeyinde önleme stratejileri açısından büyük önem taşımaktadır. Eğer neden tespit edilebilirse sonraki gebelik yönetimi buna göre kişiselleştirilebilir; tespit edilemezse ailenin yaşadığı belirsizlik ve suçluluk duyguları derinleşmektedir.(6,13)

2.5.1. Plasental Nedenler

Plasental patolojiler, İUFK'nın en sık tanımlanabilen nedenleri arasında yer almakta ve olguların %25–35'inden sorumlu tutulmaktadır. Ablasyo plasenta (plasenta dekolmanı), akut uteroplasentar yetmezlik yaratarak ani fetal ölüme yol açmakta; sıklıkla ağrılı kanama, uterin hipertonus ve yüksek maternal-fetal mortalite ile

karakterizedir. Kronik uteroplasentar yetmezlik ise kümülatif fetal hipoksi aracılığıyla daha sinsi bir klinik tablo sergilemekte; intrauterin gelişme kısıtlılığıyla birlikte sıkça görülmektedir.(5,13)

Masif perivillöz fibrin birikimi ve kronik histiyositik intervillözit, tekrarlayan fetal kayıpların önemli nedenleri arasındadır. Bu iki durum, standart patolojik değerlendirmede atlanabileceğinden plasenta incelemesinin kapsamlı ve deneyimli bir perinatal patolog tarafından yapılması son derece önemlidir. Plasenta previa, direkt fetal kayba nadiren yol açsa da maternal hemoraji ve erken doğum aracılığıyla perinatal sonuçları olumsuz etkilemektedir.(13)

2.5.2. Fetal Nedenler

Fetal anomaliler, İUFK olgularının yaklaşık %15–20'sinden sorumludur. Kromozomal anomaliler bu grup içinde önemli bir yer tutmakta; trizomi 18, 21, 13 ve monozomi X en sık görülen karyotip bozuklukları arasındadır. Yapısal anomaliler arasında kardiyak defektler, santral sinir sistemi malformasyonları ve genitoüriner anomaliler öne çıkmaktadır. Hidrops fetalis ise enfeksiyöz, kardiyak ve hematolojik pek çok nedenin ortak son yolu olarak İUFK ile yakından ilişkilidir; idiyopatik formlar dışında altta yatan etiyolojinin araştırılması kritik önem taşımaktadır.(5,13)

2.5.3. Umblikal Kord Anomalileri

Umblikal kord anomalileri, tanımlanabilen İUFK nedenlerinin yaklaşık %10–15'ini oluşturmaktadır. Gerçek kordon düğümü, uzun kordon, velamentöz insersiyonu ve vasa previa bu grupta en sık karşılaşılan durumlardır. Vasa previa, özellikle membran rüptürü sırasında fetal ölüme neden olabilen obstetrik bir acil durum olup prenatal tanı ve planlanmış sezaryen ile ilişkili perinatal mortalite büyük ölçüde önlenebilmektedir. Bu nedenle özellikle ikinci trimester ultrasonografide vasküler kordon yapılarının değerlendirilmesi rutin pratiğe dahil edilmelidir.(5)

2.5.4. Enfeksiyöz Nedenler

Enfeksiyona bağlı fetal kayıplar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir etiyolojik kategoriyi oluşturmakta; genel serilerde tüm İUFK olgularının yaklaşık %10–25'inden sorumlu tutulmaktadır. Parvovirüs B19, fetal eritroid öncül hücreleri

enfekte ederek aplastik anemi ve hidrops fetalis'e yol açmaktadır. Sitomegalovirus (CMV) ve Toxoplasma gondii ise primer maternal enfeksiyon durumlarında ciddi fetal nörolojik hasar ve ölüme neden olabilmektedir.(13,15)

Listeria monocytogenes, annede hafif grip benzeri bir tablo oluştururken fetüste ağır sepsis ve ölüme neden olabilen önemli bir patojendir. Konjenital sifilis günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemini korumaktadır. Koryoamniyonit ise hem erken membran rüptürü hem de fetal inflamatuar yanıt sendromu (FIRS) aracılığıyla preterm doğum ve fetal kayba zemin hazırlamaktadır. İUFK olgularında enfeksiyöz etiyolojinin kapsamlı biçimde araştırılması, tekrarlayan kayıpların önlenmesinde kritik bir adım niteliği taşımaktadır.(13)

2.5.5. Maternal Sistemik Hastalıklara Bağlı Nedenler

Diyabetes mellitus, özellikle kontrol altına alınamayan hiperglisemi varlığında makrozomi, polihidramnioz ve kronik uteroplasentar yetmezliğe yol açarak İUFK riskini artırmaktadır. Şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromu akut uteroplasentar yetmezlik aracılığıyla ani fetal ölüme neden olabilmektedir. Gebelikte akut yağlı karaciğer ve kolesistit gibi karaciğer patolojileri de fetal kayıpla ilişkilendirilmiştir. Tiroid hastalıkları, özellikle kontrolsüz hipotiroidizm ve Graves hastalığı, fetal büyüme ve gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir.(5,6)

2.5.6. Açıklanamayan İntrauterin Fetal Ölüm

Kapsamlı bir etiyolojik değerlendirmeye karşın İUFK olgularının %25–60'ında kesin bir neden tespit edilememektedir. Bu oran kullanılan sınıflandırma sistemine ve uygulanan tanısal protokolün kapsamına göre önemli ölçüde değişmektedir. Açıklanamayan ölü doğum kavramı, gerçek anlamda nedensiz olgularla yetersiz değerlendirilmiş olguların toplamını yansıtmakta; bu nedenle tanısal sürecin standardizasyonu büyük önem taşımaktadır.(6,13)

Son dönem araştırmalar, açıklanamayan olarak sınıflandırılan vakaların önemli bir bölümünde subklinik İUGK ve anormal plasenta bulgularının geriye dönük analizlerde tespit edilebildiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular; plasenta patoloji incelemesinin, karyotip analizinin ve kapsamlı maternal serolojik değerlendirmenin

tüm İUFK olgularında zorunlu olarak uygulanması gerektiğini desteklemektedir. (12,13)

2.6. ÖLÜ DOĞUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

İntrauterin fetal ölümün kapsamlı biçimde değerlendirilmesi; etiyolojik tanı, aile danışmanlığı ve sonraki gebeliğin planlanması açısından vazgeçilmez bir süreçtir. ACOG (2020), RCOG (2017) ve SMFM kılavuzları, İUFK olgularında standart bir değerlendirme protokolünün uygulanmasını önermektedir.(6,16)

2.6.1. Klinik ve Anamnestik Değerlendirme

Ayrıntılı obstetrik anamnez; önceki gebelik kayıpları, mevcut gebeliğin seyri, antenatal komplikasyonlar, sistemik hastalıklar, ilaç kullanımı, sigara-alkol öyküsü ve akrabalık durumunu kapsamalıdır. Fetal hareket kaybının başlangıç tarihi ile beraberindeki semptomların (kanama, ağrı, ateş) sorgulanması etiyolojik ipuçları sağlayabilir. Ultrasonografik değerlendirme ise kardiyak aktivitenin yokluğunun belgelenmesi yanı sıra fetal büyüme, anatomik anomaliler, amniyotik sıvı hacmi ve plasenta morfolojisi açısından kapsamlı biçimde yapılmalıdır.(5,6)

2.6.2. Laboratuvar Değerlendirmesi

ACOG 2020 kılavuzunda İUFK olgularında önerilen laboratuvar değerlendirmesi şu başlıkları kapsamaktadır: (1) Tam kan sayımı ve periferik yayma, (2) kan grubu ve Rh tayini ile indirekt Coombs testi, (3) Kleihauer-Betke testi veya fetal-maternal hemoraji değerlendirmesi için akım sitometrisi, (4) enfeksiyon serolojisi (CMV, parvovirüs B19, Toxoplasma, listeria, sifilis VDRL/TPHA, rubella), (5) antifosfolipid antikoru paneli (lupus antikoagülan, antikardiyolipin IgG/IgM, anti-β2-glikoprotein I IgG/IgM), (6) trombofili taraması (Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu, protein C/S aktivitesi, antitrombin III), (7) tiroid fonksiyon testleri ile TSH ve serbest T4, (8) açlık kan şekeri ve HbA1c.(6)

Biyokimyasal belirteçler açısından C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin sistemik inflamasyonu değerlendirmede kullanılan geleneksel testlerdir. Bununla birlikte son yıllarda rutin tam kan sayımından elde edilen inflamatuar indekslerin de İUFK değerlendirmesinde yer alması gerektiği savunulmaktadır. Bu indeksler

hemogram parametrelerinden hesaplanabilen, maliyetsiz ve pratik araçlar olarak klinik pratiğe girme potansiyeli taşımaktadır.(9,10)

2.6.3. Patolojik ve Genetik Değerlendirme

Fetal otopsi, İUFK etiyolojisinin aydınlatılmasında en değerli tanısal araçlardan biridir; olguların %25–40'ında tanıya katkı sağladığı bildirilmektedir. Kapsamlı bir fetal otopsi; dış görünüm değerlendirmesi, antropometrik ölçümler, organ ağırlıkları ve makroskopik-mikroskopik incelemeyi kapsamalıdır. Plasenta patolojisi, olguların %65–70'inde anlamlı bulgular ortaya koyduğundan her İUFK olgusunda zorunlu olarak uygulanmalıdır. Plasentanın ağırlık, morfometrik özellikleri, membranlar, kordon ve villöz doku mikroskopisi ayrıntılı biçimde raporlanmalıdır.(6,13)

Genetik değerlendirme kapsamında fetal doku veya amniyotik sıvıdan karyotip analizi, gerektiğinde array komparatif genomik hibridizasyon (array-CGH) ve tüm ekzom dizileme (WES) uygulanabilmektedir. ACOG kılavuzu tüm İUFK olgularında fetal karyotip analizi yapılmasını önermekte; buna ek olarak rutin array-CGH değerlendirmesini de desteklemektedir. Özellikle çoklu anomali veya tekrarlayan kayıp durumlarında daha ileri genetik testler kritik tanısal değer taşımaktadır.(6)

2.7. İNTRAUTERİN EX FETUSTA DOĞUM ŞEKLİ VE KLİNİK YÖNETİM

İntrauterin fetal ölüm tanısının ardından doğumun zamanlaması ve yöntemi, hem annenin fiziksel sağlığını hem de duygusal iyilik halini etkileyen kritik kararlar içermektedir. Tanı sonrası acil doğum genellikle gerekmemekte; ancak maternal koagulopati, enfeksiyon veya hemodinamik instabilite durumlarında ivedi doğum planlanmalıdır.(5,6)

2.7.1. Doğumun Zamanlaması

ACOG kılavuzuna göre İUFK sonrasında doğumun tanıdan itibaren en kısa sürede gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Tanı ile doğum arasında geçen sürenin uzaması, dissemine intravasküler koagülopati (DİK) riskini artırmaktadır; fetal ölümün üzerinden 4 haftadan fazla süre geçmesi durumunda bu risk belirgin biçimde

yükselmektedir. Maternal koagülopati olgularının yaklaşık %10–25'inde gelişebileceği bilinmektedir. Bu nedenle başvurudan doğuma kadar geçen sürede rutin koagülasyon parametrelerinin (PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer, trombosit sayımı) yakın takibi zorunludur.(6)

2.7.2. Vajinal Doğum ve İndüksiyon Yöntemleri

İntrauterin fetal kayıp olgularının büyük çoğunluğunda vajinal doğum tercih edilen ve önerilen yöntemdir. Gebelik haftası ve servikal olgunluğa göre farklı indüksiyon yöntemleri uygulanabilmektedir. İkinci trimester olgularda (20–28. haftalar) misoprostol tek başına ya da mifepriston ile kombine olarak yüksek etkinliği ve güvenilir profili nedeniyle ilk sırada tercih edilmektedir. Yüksek doz misoprostol protokolleri bu gebelik haftasında vajinal ve sublingual yollarla uygulanabilmektedir.(6,16)

Üçüncü trimester olgularda (≥28. haftalar) ise düşük doz misoprostol, oksitosin infüzyonu veya balon kateter ile mekanik servikal dilatasyon tek başına ya da kombine biçimde kullanılabilmektedir. RCOG kılavuzu, servikal olgunluğu değerlendirmede Bishop skoru kullanılmasını ve skora göre indüksiyon yönteminin seçilmesini önermektedir. Önceki uterin skar varlığında (sezaryen, miyomektomi) uterin rüptür riski nedeniyle yüksek doz prostaglandin kullanımından kaçınılmalı; kademeli düşük doz protokolleri tercih edilmelidir.(5,6,16)

2.7.3. Sezaryen Doğum

Sezaryen doğum İUFK olgularında rutin olarak önerilmemekte; ancak maternal endikasyonlar (plasenta previa, önceki klasik sezaryen, uterus rüptürü riski) veya başarısız vajinal doğum girişimi durumlarında uygulanmaktadır. Aile baskısı veya anksiyete tek başına sezaryen endikasyonu oluşturmamakla birlikte aileler bilgilendirme ve destekleme sürecine aktif olarak dahil edilmelidir. Sezaryen uygulanacak olgularda kanama riski ve sonraki gebeliğe ait komplikasyonlar konusunda kapsamlı danışmanlık yapılması gerekmektedir.(6)

2.7.4. Doğum Sonrası Değerlendirme ve Destek

Doğum sonrası dönemde etiyolojik değerlendirmenin tamamlanması, bulguların aile ile paylaşılması ve gelecek gebelikler için danışmanlık verilmesi gerekmektedir. Williams Obstetrics'te vurgulandığı üzere anne ve ailenin perinatal yas sürecine eşlik edebilmek için obstetri kliniğinin psikososyal destek birimleriyle koordineli çalışması büyük önem taşımaktadır. Maternal laktasyon baskılanması için kabergolin ve tromboembolizm profilaksisi de postpartum yönetimin ayrılmaz parçalarındandır.(5)

Sonraki gebelik öncesinde değiştirilebilir risk faktörlerinin (obezite, diyabet, hipertansiyon, sigara) kontrolü sağlanmalı; bulunan etiyolojiye yönelik spesifik tedaviler (antikoagülan, aspirin, folik asit) başlanmalıdır. ACOG kılavuzu, önceki İUFK öyküsü olan gebelerin perinatoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesini ve yoğunlaştırılmış antenatal izlem programına alınmasını önermektedir.(6)

2.8. Hemogram Kaynaklı Maternal İnflamatuar Belirteç İndeksleri

Sistemik inflamasyonu yansıtan biyokimyasal belirteçler arasında C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve interlökin-6 geniş çapta kullanılmakla birlikte bu testlerin rutin uygulaması maliyet ve laboratuvar altyapısı açısından kısıtlılıklar içermektedir. Buna karşılık rutin tam kan sayımı parametrelerinden türetilen inflamatuar oranlar; pratik, ucuz ve geniş ölçekte uygulanabilir alternatifler olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics'te de vurgulandığı üzere hematolojik parametreler, inflamasyonun sistem düzeyindeki yansımasını değerlendirmede önemli araçlar sunmaktadır.(8,10)

2.8.1. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO)

NLO, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmekte ve akut inflamatuar yanıtın en sık kullanılan hemogram temelli göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik gebelikte nötrofil sayısının artması ve lenfosit sayısının görece azalması nedeniyle NLO hafif yükselmektedir; bu durum gebelikteki immün tolerans mekanizmalarıyla doğrudan ilişkilidir. Patolojik inflamasyon durumlarında ise NLO bu fizyolojik artışın belirgin biçimde üzerine çıkmaktadır.

Literatürde NLO'nun preeklampsi, gestasyonel diyabet, preterm eylem ve plasenta dekolmanıyla anlamlı ilişki gösterdiği çok sayıda çalışmada ortaya konulmuştur.(9,10)

2.8.2. Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO)

TLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan ve hem inflamasyonu hem de trombosit aktivasyonunu birlikte yansıtan bileşik bir parametredir. Gebelikte trombosit işlev değişikliklerinin sık görülmesi, TLO'nun obstetrik patolojilerdeki değerini özellikle ön plana taşımaktadır. TLO'nun preeklampsi, İUGK ve gebelikte trombositopeniyle ilişkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Yüksek TLO değerleri, hem trombosit aktivasyonunun hem de lenfosit baskılanmasının eş zamanlı gerçekleştiğine işaret etmektedir.(9)

2.8.3. Monosit-Lenfosit Oranı (MLO)

MLO, immün sistemin doğuştan gelen (monosit) ve kazanılmış (lenfosit) kollarının göreceli dengesini yansıtmakta; monositlerin doku hasarı ve enfeksiyona yanıt olarak aktive olması nedeniyle kronik inflamatuar durumlarda değerli bir biyobelirteç haline gelmektedir. Obstetrik literatürde MLO, özellikle preterm doğum ve preeklampsi araştırmalarında kullanılmış; diğer inflamatuar indekslerle güçlü korelasyon gösterdiği belgelenmiştir.(9)

2.8.4. Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII)

SII, trombosit × nötrofil / lenfosit formülüyle hesaplanan ve ilk kez hepatoselüler karsinomda tanımlanan bileşik bir inflamatuar indekstir. İmmün sistemin üç temel bileşenini (trombosit, nötrofil, lenfosit) tek bir formülde bir araya getirerek hem akut hem de kronik inflamasyonun daha bütüncül biçimde değerlendirilmesine olanak tanımaktadır. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar, sepsis ve çeşitli obstetrik komplikasyonlarda SII'nin prognostik değeri araştırılmakta; elde edilen sonuçlar umut verici nitelik taşımaktadır.(8,10)

2.8.5. Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI)

SIRI, nötrofil × monosit / lenfosit formülüne dayanmakta olup hem nötrofil hem de monosit aktivasyonunu birlikte yansıtması bakımından SII'den

farklılaşmaktadır. Bu özellik, SIRI'yi özellikle kronik inflamatuar süreçlerin ve monositin önemli rol oynadığı durumların değerlendirilmesinde avantajlı kılmaktadır. İUFK olgularında SIRI üzerine yapılmış çalışmalar oldukça sınırlı olup bu indeksin potansiyel değerinin araştırılması mevcut tez çalışmasının önemli hedefleri arasındadır.(9,10)

Tablo 5. Çalışmada değerlendirilen inflamatuar indeksler, formülleri ve klinik önemi

İndeks	Formül	Klinik Önemi
NLO	Nötrofil / Lenfosit	Akut sistemik inflamasyonun en sık kullanılan hemogram göstergesi
TLO	Trombosit / Lenfosit	İnflamasyon ve trombosit aktivasyonunun bileşik göstergesi
MLO	Monosit / Lenfosit	Kronik inflamasyonun ve monosit aktivasyonunun göstergesi
SII	Trombosit × Nötrofil / Lenfosit	İmmün denge ve bütünleşik inflamasyon ölçütü
SIRI	Nötrofil × Monosit / Lenfosit	Kronik ve akut inflamasyonu birlikte yansıtır

NLO: Nötrofil-Lenfosit Oranı; TLO: Trombosit-Lenfosit Oranı; MLO: Monosit-Lenfosit Oranı; SII: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi; SIRI: Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ETİK ONAY

Bu çalışma Sancaktepe Şehit Prof.Dr.İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülen retrospektif Nisan 2019 – Nisan 2026 tarihleri arasını kapsayan , tek merkezli , kesitsel bir araştırmadır. Çalışma, Sancaktepe Şehit Prof.Dr.İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup etik kurul dosya numarası 193'tür. Tüm prosedür Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya, gebeliğin 20.haftası ve üzerinde intrauterin fetal kayıp (IUFK) tanısı alan ve ölü doğum bildirimi yapılmış toplam 141 gebe dahil edilmiştir. IUFK tanısı; ultrasonografik değerlendirmede fetal kardiyak aktivitenin izlenmemesi ile konulmuştur.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

-Gebeliğin 20.hastası ve üzerinde olup IUFK tanısı almış olmak

-Hastane kayıtlarında eksiksiz demografik , obstetrik ve laboratuvar verisi bulunmak

-Başvuru anında alınan tam kan sayımı sonuçlarının mevcut olması

Dışlama kriterleri ise aşağıdaki gibi belirlenmiştir :

-20.gebelik haftasından önce meydana gelen fetal kayıplar

-Fetosit yapılmış olan fetal kayıplar

-Bilinen hematolojik hastalığı bulunan olgular

-Başvuru anında tam kan sayımı eksik olan olgular

3.3. VERİ TOPLAMA

Hastaların demografik verileri (yaş, vücut kitle indeksi), obstetrik özellikleri (gravida, parite, abortus öyküsü, doğum şekli, gebelik haftası), başvuru şikayetleri, maternal komorbiditeler (diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi, COVID-19 öyküsü) ve

fetal biyometrik ölçümler (doğum ağırlığı, biparietal çap [BPD], abdominal çevre [AC], femur uzunluğu [FL]) hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi aracılığıyla retrospektif olarak elde edilmiştir.

Laboratuvar parametreleri olarak; hastaneye başvuru anında elde edilen ilk tam kan sayımı sonuçları kullanılmıştır. Bu parametreler; beyaz küre (WBC), nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayılarını kapsamaktadır. Biyokimyasal belirteçler olarak C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), fibrinojen ve D-dimer düzeyleri kaydedilmiştir.

Plasental patolojik inceleme tüm olgularda rutin olarak gerçekleştirilmiş; plasental hematom, inflamasyon ve kalsifikasyon varlığı patoloji raporlarından elde edilerek kayıt altına alınmıştır.

3.4. SİSTEMİK İNFLAMATUVAR İNDEKSLERİN HESAPLANMASI

Sistemik inflamatuvar indeksler, başvuru anındaki tam kan sayımı değerleri kullanılarak aşağıdaki formüller ile hesaplanmıştır:

- **Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO):** Nötrofil sayısı / Lenfosit sayısı
- **Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO):** Trombosit sayısı / Lenfosit sayısı
- **Monosit/Lenfosit Oranı (MLO):** Monosit sayısı / Lenfosit sayısı
- **Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII):** (Trombosit sayısı × Nötrofil sayısı) / Lenfosit sayısı
- **Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndeksi (SIRI):** (Nötrofil sayısı × Monosit sayısı) / Lenfosit sayısı

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, medyan (çeyrekler arası aralık [ÇAA]) ve gerekli durumlarda minimum–maksimum değerleri ile; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanıldı; ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal–Wallis testi uygulandı ve anlamlı bulunan çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik

değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile analiz edildi; beklenen hücre sayılarının düşük olduğu durumlarda Fisher'ın kesin testi tercih edildi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlarda etki büyüklüğü; Mann–Whitney U ve Kruskal–Wallis analizleri için **r** katsayısı, kategorik değişkenler için **Phi** katsayısı ile raporlandı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE OBSTETRİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya gebeliğin 20.haftası ve üzerinde intrauterin mort fetus tanısı alan toplam 141 gebe dahil edildi. Olguların demografik ve obstetrik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Olguların yaş ortalaması 29,4±6,3 yıl olup, medyan vücut kitle indeksi (VKİ) 26,3 (ÇAA: 23,9–28,6) kg/m² idi. Medyan parite ve yaşayan çocuk sayısı sırasıyla 1 (ÇAA: 0–2) ve 1 (ÇAA: 0–2) olarak bulundu.

Kan grubu dağılımında en sık 0 grubu (%40,4) görüldü; bunu A (%29,8), B (%20,6) ve AB (%9,2) grupları izledi. Gravida dağılımına göre olguların %27,7'si gravida 1, %30,5'i gravida 2, %18,4'ü gravida 3 ve %23,4'ü gravida 4 ve üzerindeydi.

Abortus öyküsü olguların %24,1'inde mevcutken, %75,9'unda abortus öyküsü bulunmamaktaydı. Doğum şekli değerlendirildiğinde olguların %65,2'si normal spontan doğum (NSD), %34,8'i ise sezaryen (CS) ile doğum yapmıştı.

Başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık başvuru nedeninin %39,7 ile rutin kontrol olduğu görüldü. Bunu sırasıyla bebek hareketlerinde azalma (%24,8), sancı (%19,1) ve vajinal kanama (%11,3) izledi. Su gelişi, senkop, travma ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi diğer başvuru nedenleri ise olguların %5,0'ını oluşturdu.

Obstetrik komplikasyonlar değerlendirildiğinde preeklampsi sıklığı %7,8 olarak saptanırken, eklampsi yalnızca bir olguda (%0,7) görüldü (Tablo 1).

Tablo 6. Olguların demografik ve obstetrik özellikleri

Değişken	Sonuç (Ortalama±SS, Medyan(IQR), n(%))
Yaş (yıl)	29.4 ± 6.3
BMI (kg/m²)	26.3 (23.9–28.6)
Parite	1 (0–2)
Yaşayan çocuk sayısı	1 (0–2)
Kan grubu	
0	57 (40.4)
A	42 (29.8)
B	29 (20.6)
AB	13 (9.2)
Gravida	

1	39 (27.7)
2	43 (30.5)
3	26 (18.4)
≥4	33 (23.4)
Abortus öyküsü	
Yok	107 (75.9)
Var	34 (24.1)
Doğum şekli	n (%)
NSD	92 (65.2)
CS	49 (34.8)
Şikayet	
Kontrol	56 (39.7)
BHA	35 (24.8)
Sancı	27 (19.1)
Kanama	16 (11.3)
Diğer	7 (5.0)
Preeklampsi	
Yok	130 (92.2)
Var	11 (7.8)
Eklampsi	
Yok	140 (99.3)
Var	1 (0.7)

(BMİ:Beden Kitle İndeksi; NSD:Normal Spontan Doğum; CS:Sezaryen; BHA:Bebek Hareketlerinde azalma)

4.2. FETAL VE GEBELİĞE AİT ÖZELLİKLER

Olguların fetal ve gebeliğe ait özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Medyan doğum ağırlığı 1800 (ÇAA: 900–2784) gram, medyan gebelik haftası ise 32 (ÇAA: 28–37) hafta olarak bulundu. Medyan biyometrik ölçümler sırasıyla BPD için 31 (ÇAA: 25–35), AC için 30 (ÇAA: 26–36) ve FL için 30 (ÇAA: 26–36) olarak saptandı. Olguların %4,3'ünde daha önce intrauterin fetal kayıp öyküsü bulunurken, %95,7'sinde böyle bir öykü mevcut değildi. Fetal cinsiyet dağılımı incelendiğinde olguların %53,2'sinin kadın, %46,8'inin erkek olduğu görüldü. Gebelik komplikasyonları değerlendirildiğinde oligohidramnios %14,9, polihidramnios ise %7,1 oranında saptandı. Prenatal tarama testleri incelendiğinde olguların %2,1'inde ikili test, %0,7'sinde üçlü test yapılmıştı. Ayrıntılı ultrasonografi uygulanma oranı

%4,3, oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanma oranı ise %2,8 olarak bulundu. (Tablo 2).

Tablo 7. Olguların Fetal ve Gebeliğe Ait Özellikleri

Değişken	Sonuç (Ortalama±SS, Medyan (ÇAA), n (%))
Doğum ağırlığı (g)	1800 (900–2784)
Gebelik haftası	32 (28–37)
BPD	31 (25–35)
AC	30 (26–36)
FL	30 (26–36)
Ex fetus öyküsü	
Yok	135 (95.7)
Var	6 (4.3)
Cinsiyet	
Kadın	75 (53.2)
Erkek	66 (46.8)
Oligohidramnios	
Yok	120 (85.1)
Var	21 (14.9)
Polihidramnios	
Yok	131 (92.9)
Var	10 (7.1)
İkili test	
Yapılmadı	138 (97.9)
Yapıldı	3 (2.1)
Üçlü test	
Yapılmadı	140 (99.3)
Yapıldı	1 (0.7)
Ayrıntılı ultrasonografi (AUSG)	
Yapılmadı	135 (95.7)
Yapıldı	6 (4.3)
OGTT	
Yapılmadı	137 (97.2)
Yapıldı	4 (2.8)

(BPD:Bipariyetal çap; AC:Abdominal çevre; FL:Femur uzunluğu; OGTT:Oral glukoz tolerans testi; SS:Standart sapma)

4.3. MATERNALKOMORBİDİTELER VE GEBELİK TAKİBİ

Maternal komorbiditeler ve gebelik takibine ilişkin özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir. Olguların medyan takip sayısı 0 (ÇAA: 0–4) olarak bulundu. Çalışma grubundaki gebelerin %18,4'ünde en az bir kronik hastalık mevcuttu.

Komorbid hastalıklar incelendiğinde diyabet sıklığı %7,8, hipertansiyon sıklığı %3,5 ve hipotiroidi sıklığı %3,5 olarak saptandı. Astım yalnızca bir olguda (%0,7) görüldü. Gebelerin %5,7'sinde COVID-19 enfeksiyonu öyküsü bulunduğu belirlendi (Tablo 3).

Tablo 8. Maternal Komorbiditeler ve Gebelik Takibine İlişkin Özellikler

Değişken	Sonuç (Medyan (ÇAA), n (%))
Takip sayısı	0 (0–4)
Kronik hastalık	
Yok	115 (81.6)
Var	26 (18.4)
Diyabet	
Yok	130 (92.2)
Var	11 (7.8)
Hipertansiyon	
Yok	136 (96.5)
Var	5 (3.5)
Hipotiroidi	
Yok	136 (96.5)
Var	5 (3.5)
Astım	
Yok	140 (99.3)
Var	1 (0.7)
COVID-19 öyküsü	
Yok	133 (94.3)
Var	8 (5.7)

4.4. MATERNAL LABORATUVAR PARAMETRELERİ VE İNFLAMATUVAR İNDEKSLER

Maternal laboratuvar parametreleri Tablo 4'te sunulmuştur. Medyan beyaz küre (WBC) değeri 12,5 (ÇAA: 10,2–15,5)×10^3/µL, nötrofil sayısı 9,53 (ÇAA: 7,44–

12,36)×10³/µL ve lenfosit sayısı 1,97 (ÇAA: 1,50–2,58)×10³/µL olarak bulundu. Medyan trombosit sayısı 249 (ÇAA: 193,5–291)×10³/µL idi.

İnflamatuvar indeksler incelendiğinde medyan NLO değeri 4,65 (ÇAA: 3,44–7,06), TLO değeri 126,58 (ÇAA: 92,31–166,71), MLO değeri 0,28 (ÇAA: 0,23–0,38), SII değeri 1209,02 (ÇAA: 778,87–1690,47) ve SIRI değeri 2,62 (ÇAA: 1,84–4,22) olarak saptandı.

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde medyan CRP düzeyi 9,4 (ÇAA: 3,05–21,10) mg/L, LDH düzeyi 259 (ÇAA: 210,5–347,5) U/L, fibrinojen düzeyi 406 (ÇAA: 326–494) mg/dL ve D-dimer düzeyi 2,5 (ÇAA: 1,49–3,77) mg/L olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 9. Maternal laboratuvar parametreleri

Değişken	Sonuç, Medyan (ÇAA)
WBC (×10³/µL)	12.5 (10.2–15.5)
Nötrofil (×10³/µL)	9.53 (7.44–12.36)
Lenfosit (×10³/µL)	1.97 (1.50–2.58)
Monosit (×10³/µL)	0.56 (0.47–0.68)
Trombosit (×10³/µL)	249 (193.5–291)
NLO	4.65 (3.44–7.06)
TLO	126.58 (92.31–166.71)
MLO	0.28 (0.23–0.38)
SII	1209.02 (778.87–1690.47)
SIRI	2.62 (1.84–4.22)
CRP (mg/L)	9.4 (3.05–21.10)
LDH (U/L)	259 (210.5–347.5)
Fibrinojen (mg/dL)	406 (326–494)
D-dimer (mg/L)	2.5 (1.49–3.77)

(WBC:Beyaz kan hücresi; NLO:Nötrofil/lenfosit oranı; TLO:Trombosit/lenfosit oranı; MLO:Monosit/lenfosit oranı; SII:Sistemik immun-ınflamasyon indeksi; SIRI:Sistemik inflamasyon yanıt indeksi; CRP:C-reaktif protein; LDH:Laktat dehidrogenaz)

4.5. PLASENTAL PATOLOJİ BULGULARI

Plasental patoloji bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir. Olguların %68,8'inde plasental hematom, %31,9'unda plasental inflamasyon ve %39,7'sinde plasental kalsifikasyon saptandı. Çalışma grubunun %79,4'ünde en az bir plasental patoloji

bulgusu mevcutken, olguların %20,6'sında herhangi bir plasental patoloji izlenmedi (Tablo 5).

Plasental patolojiler içerisinde en sık saptanan bulgu plasental hematom olup, bunu sırasıyla plasental kalsifikasyon ve plasental inflamasyon izledi.

Tablo 10. Plasental patoloji bulguları

Değişken	n (%)
Plasental hematom (n=141)	
Yok	44 (31.2)
Var	97 (68.8)
Plasental inflamasyon (n=141)	
Yok	96 (68.1)
Var	45 (31.9)
Plasental kalsifikasyon (n=141)	
Yok	85 (60.3)
Var	56 (39.7)
Herhangi bir plasental patoloji (n=141)	
Yok	29 (20.6)
Var	112 (79.4)

4.6. OBSTETRİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERE GÖRE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Obstetrik ve klinik özelliklere göre yapılan alt grup analizlerinde $p<0,20$ düzeyinde ilişki gösteren değişkenler Tablo 6'da sunulmuştur.

Obezite varlığı ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, obez bireylerde monosit düzeylerinin (0,53±0,23 vs. 0,61±0,24; p=0,188) ve MLO değerlerinin (0,28±0,10 vs. 0,33±0,15; p=0,173) daha düşük olduğu, CRP düzeylerinin ise daha yüksek olduğu (26,18±38,63 vs. 18,45±30,94; p=0,121) gözlenmiştir (Tablo 6). Ancak bu farklılıkların etki büyüklükleri düşük düzeydedir.

Abortus öyküsü bulunan gebelerde lenfosit düzeylerinin daha düşük (1,83±0,76 vs. 2,11±0,76; p=0,072), NLO (7,77±6,09 vs. 5,60±4,32; p=0,057), MLO (0,38±0,20 vs. 0,30±0,11; p=0,087), SIRI (4,69±3,68 vs. 3,21±2,62; p=0,071) ve D-dimer (8,49±11,75 vs. 4,25±6,68; p=0,107) değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Özellikle MLO, SIRI ve D-dimer için orta düzey etki

büyüklükleri dikkat çekmiştir (d=0,51–0,63). Bu bulgular abortus öyküsü bulunan gebelerde inflamatuvar ve trombotik aktivitenin artmış olabileceğine işaret etmektedir.

Doğum şekline göre yapılan değerlendirmede en belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Sezaryen ile doğum yapanlarda WBC (14,55±5,14 vs. 12,24±3,88; p=0,006), nötrofil (13,21±10,85 vs. 9,51±3,66; p=0,002), NLO (7,51±6,69 vs. 5,39±3,36; p=0,016), SII (1820,92±1721,42 vs. 1275,39±796,77; p=0,042) ve SIRI (4,55±3,96 vs. 3,04±2,10; p=0,032) değerlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 6). Bu değişkenlerin tamamında orta düzey etki büyüklükleri elde edilmiş olup (d=0,44–0,53), doğum şeklinin sistemik inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın fibrinojen düzeyi sezaryen grubunda daha düşük bulunmuştur (381,31±166,20 vs. 417,74±130,49; p=0,095).

Preeklampsi varlığı değerlendirildiğinde WBC (14,44±4,61 vs. 12,93±4,47; p=0,181), trombosit (270,09±118,70 vs. 244,35±81,84; p=0,136), CRP (30,61±33,24 vs. 18,97±32,38; p=0,071) ve LDH (310,56±119,81 vs. 292,82±121,97; p=0,181) değerlerinin preeklampsi grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 6). Bununla birlikte MLO değerleri daha düşük bulunmuştur (0,30±0,22 vs. 0,32±0,13; p=0,157). Özellikle CRP düzeylerindeki artış ve WBC yüksekliği preeklampside inflamatuvar aktivitenin arttığını destekleyen bir eğilim göstermiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, abortus öyküsü, doğum şekli ve preeklampsi varlığı ile ilişkili analizlerde inflamatuvar indeksler (NLO, SII, SIRI, MLO) ve akut faz belirteçlerinde belirgin eğilimler gözlenirken, doğum şekli değişkeni en güçlü ilişkileri göstermiştir. Obezite ile ilişkili farklılıklar ise daha sınırlı düzeyde kalmıştır (Tablo 6).

Tablo 11. Obstetrik ve klinik özelliklere göre inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması (p<0,20)

Grup değişkeni	Ort.±SS		p	Cohen's d
Obezite	**Yok (n=115)**	**Var (n=26)**		
Monosit	0.61±0.24	0.53±0.23	0.188	-0.36
MLO	0.33±0.15	0.28±0.10	0.173	-0.34
CRP	18.45±30.94	26.18±38.63	0.121	0.24
Abortus öyküsü	**Yok (n=107)**	**Var (n=34)**		
WBC	12.80±4.41	13.80±4.69	0.174	0.22
Nötrofil	10.64±7.87	11.29±4.75	0.172	0.09
Lenfosit	2.11±0.76	1.83±0.76	0.072	-0.37
NLO	5.60±4.32	7.77±6.09	0.057	0.45
MLO	0.30±0.11	0.38±0.20	0.087	0.63
SIRI	3.21±2.62	4.69±3.68	0.071	0.51
D-dimer	4.25±6.68	8.49±11.75	0.107	0.55
Doğum şekli	**NSD (n=92)**	**CS (n=49)**		
WBC	12.24±3.88	14.55±5.14	**0.006**	0.53
Nötrofil	9.51±3.66	13.21±10.85	**0.002**	0.53
NLO	5.39±3.36	7.51±6.69	**0.016**	0.44
SII	1275.39±796.77	1820.92±1721.42	**0.042**	0.45
SIRI	3.04±2.10	4.55±3.96	**0.032**	0.52
Fibrinojen	417.74±130.49	381.31±166.20	0.095	-0.25
Preeklampsi	**Yok (n=130)**	**Var (n=11)**		
WBC	12.93±4.47	14.44±4.61	0.181	0.34
Trombosit	244.35±81.84	270.09±118.70	0.136	0.30
MLO	0.32±0.13	0.30±0.22	0.157	-0.11
CRP	18.97±32.38	30.61±33.24	0.071	0.36
LDH	292.82±121.97	310.56±119.81	0.181	0.15

(WBC:Beyaz kan hücresi; NLO:Nötrofil/lenfosit oranı; TLO:Trombosit/lenfosit oranı; MLO:Monosit/lenfosit oranı; SII:Sistemik immun-ınflamasyon indeksi; SIRI:Sistemik inflamasyon yanıt indeksi; CRP:C-reaktif protein; LDH:Laktat dehidrogenaz; NSD:Normal spontan doğum; CS:Sezaryen)

4.7. ÇOKLU GRUP KARŞILAŞTIRMALARI

Tablo 7'de çeşitli klinik özelliklere göre inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması gösterilmiştir. Rh durumuna göre yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte Rh pozitif olgularda SIRI (p=0.073), SII (p=0.080), NLO (p=0.082) ve nötrofil (p=0.149) düzeylerinin daha yüksek olma

eğiliminde olduğu, buna karşılık LDH düzeylerinin Rh negatif olgularda daha yüksek olma eğiliminde olduğu görüldü (p=0.100).

BMI kategorilerine göre yapılan karşılaştırmalarda yalnızca CRP düzeylerinde sınırda anlamlı farklılık saptandı (p=0.051). Ortalama sıra değerleri incelendiğinde CRP düzeylerinin normal kilolu olgulardan fazla kilolu ve obez olgulara doğru artış eğilimi gösterdiği görüldü.

ABO kan gruplarına göre yapılan analizlerde yalnızca MLO açısından sınırda anlamlı bir grup farklılığı saptandı (p=0.075).

Başvuru şikâyetlerine göre yapılan analizlerde WBC (p=0.002), nötrofil (p=0.002), MLO (p=0.038), SIRI (p=0.011), LDH (p=0.007) ve fibrinojen (p<0.001) düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda yalnızca nötrofil düzeyleri açısından kontrol ve sancı grupları arasında anlamlı farklılık saptandı (Adj.p=0.032). Ayrıca LDH düzeylerinin kanama şikâyeti ile başvuran olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü (Adj.p=0.035). Fibrinojen düzeyleri açısından ise kanama ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptandı (Adj.p<0.001). WBC, MLO ve SIRI değişkenlerinde genel grup farklılığı bulunmasına rağmen Bonferroni düzeltmesi sonrasında anlamlı ikili karşılaştırma saptanmadı. Monosit düzeylerinde ise sınırda anlamlı farklılık gözlendi (p=0.057).

Sectio endikasyonlarına göre yapılan analizlerde WBC (p=0.004), nötrofil (p=0.003), SIRI (p=0.026) ve fibrinojen (p=0.040) düzeylerinde anlamlı farklılık saptanırken, MLO açısından sınırda anlamlı farklılık gözlendi (p=0.073). Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalarda plasenta anomalileri nedeniyle sezaryen uygulanan olgularda nötrofil düzeylerinin sezaryen uygulanmayan olgulara göre daha yüksek olduğu belirlendi (Adj.p=0.029). Benzer şekilde SIRI düzeyleri de plasenta anomalileri grubunda sezaryen uygulanmayan gruba göre daha yüksekti (Adj.p=0.009). Fibrinojen düzeyleri açısından plasenta anomalileri grubunun sezaryen uygulanmayan gruptan farklı olduğu saptandı (Adj.p=0.015). MLO açısından ise plasenta anomalileri ve geçirilmiş uterin cerrahi grupları arasında anlamlı farklılık bulundu (Adj.p=0.024).

Tablo 12. Klinik özelliklere göre inflamatuvar belirteçlerin çoklu grup karşılaştırmaları

Grup değişkeni (n=141)	Parametre	p	Anlamlı ikili karşılaştırma (Bonferroni düzeltmeli)
Rh durumu	SIRI	0.073	**Rh (+) > Rh (-) eğilimi**
	SII	0.080	**Rh (+) > Rh (-) eğilimi**
	NLO	0.082	**Rh (+) > Rh (-) eğilimi**
	LDH	0.100	**Rh (-) > Rh (+) eğilimi**
	Nötrofil	0.149	**Rh (+) > Rh (-) eğilimi**
BMI kategorisi	CRP	0.051	**Obez > Fazla kilolu > Normal (trend)**
ABO grubu	MLO	0.075	**Grup farkı eğilimi**
Başvuru şikayeti	WBC	0.002	Yok (tüm Adj.p>0.05)
	Nötrofil	0.002	**Kontrol – Sancı** (Adj.p=0.032)
	MLO	0.038	Yok (tüm Adj.p>0.05)
	SIRI	0.011	Yok (tüm Adj.p>0.05)
	LDH	0.007	**Kontrol – Kanama** (Adj.p=0.035)
	Fibrinojen	<0.001	**Kanama – Kontrol** (Adj.p<0.001)
	Monosit	0.057	-
Sectio endikasyonu	WBC	0.004	Bonferroni sonrası anlamlı çift yok
	Nötrofil	0.003	**Plasenta anomalileri > Sectio yok** (Adj.p=0.029)
	SIRI	0.026	**Plasenta anomalileri > Sectio yok** (Adj.p=0.009)
	Fibrinojen	0.040	**Plasenta anomalileri > Sectio yok** (Adj.p=0.015)
	MLO	0.073	**Plasenta anomalileri > Geçirilmiş uterin cerrahi** (Adj.p=0.024)

(WBC:Beyaz kan hücresi; NLO:Nötrofil/lenfosit oranı; TLO:Trombosit/lenfosit oranı; MLO:Monosit/lenfosit oranı; SII:Sistemik immun-ınflamasyon indeksi; SIRI:Sistemik inflamasyon yanıt indeksi; CRP:C-reaktif protein; LDH:Laktat dehidrogenaz; BMİ:Beden kitle indeksi; ABO:ABO kan grubu sistemi; Rh:Rhesus kan grubu sistemi)

4.8. DEKOLMAN VE OLİGOHİDRAMNİYOZA GÖRE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

Tablo 8'de inflamatuvar belirteçlerin çeşitli klinik ve obstetrik özelliklere göre karşılaştırılması sonucunda p<0,20 düzeyine ulaşan değişkenler gösterilmiştir. Term gebelik durumuna göre yapılan değerlendirmede yalnızca CRP düzeyi açısından sınırda anlamlılık saptanmıştır. Preterm gebelik grubunda CRP düzeyi term gebelik grubuna göre daha düşük bulunmuş olup (17,35±26,70 ve 26,49±43,93), etki büyüklüğü küçük düzeydedir (Z=-1,440; p=0,150; r=0,121).

Oligohidramniyoz varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda WBC, nötrofil, TLO, SII, fibrinojen ve D-dimer değişkenleri p<0,20 düzeyine ulaşmıştır. Oligohidramniyoz saptanan olgularda WBC (14,09±3,94'e karşı 12,86±4,56), nötrofil (11,28±4,11'e karşı 10,71±7,65), TLO (164,14±72,39'a karşı 128,59±54,12), SII (2041,17±1781,95'e karşı 1364,14±1076,19) ve fibrinojen düzeyleri (474,71±109,31'e karşı 392,89±146,65) daha yüksek bulunmuştur. Bu değişkenler arasında en yüksek etki büyüklüğü fibrinojen (r=0,224) ve SII (r=0,203) için gözlenmiştir. Buna karşın D-dimer düzeyi oligohidramniyoz grubunda daha düşük bulunmuştur (2,19±1,04'e karşı 5,81±9,08; Z=-1,622; p=0,105; r=0,137).

Dekolman varlığına göre yapılan analizlerde en belirgin farklılıklar saptanmıştır. Dekolman grubunda WBC (15,89±4,56'ya karşı 12,60±4,32), nötrofil (13,24±4,23'e karşı 10,42±7,53), monosit (0,76±0,31'e karşı 0,57±0,22), NLO (8,59±4,84'e karşı 5,74±4,78), MLO (0,446±0,139'a karşı 0,297±0,128), SIRI (5,86±2,53'e karşı 3,21±2,82), LDH (409,21±221,06'ya karşı 285,80±126,23) ve D-dimer (6,14±9,40'a karşı 5,20±8,44) değerleri daha yüksek bulunmuştur. Buna karşılık lenfosit (1,80±0,75'e karşı 2,08±0,76), trombosit (197,89±86,11'e karşı 253,90±82,65) ve fibrinojen düzeyleri (246,63±109,05'e karşı 429,75±133,38) daha düşük saptanmıştır. Dekolman ile ilişkili değişkenler arasında en yüksek etki büyüklüğü fibrinojen (r=0,430), SIRI (r=0,396) ve MLO (r=0,372) için belirlenmiştir. SII değişkeni de p<0,20 düzeyine ulaşmış olmakla birlikte etki büyüklüğü düşük düzeydedir (r=0,109).

Abdominal ultrasonografi (AUSG) uygulanma durumuna göre yapılan değerlendirmede yalnızca lenfosit ve MLO değişkenleri p<0,20 düzeyine ulaşmıştır. AUSG yapılan olgularda lenfosit düzeyi daha düşük bulunurken (1,59±0,26'ya karşı 2,06±0,77), MLO açısından gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (0,309±0,050'ye karşı 0,315±0,140). Ancak her iki değişken için de etki büyüklüğü düşük düzeydedir (lenfosit için r=0,135, MLO için r=0,130).

Ex fetus öyküsüne göre yapılan analizde ise yalnızca MLO değişkeni p<0,20 düzeyine ulaşmıştır. Ex fetus öyküsü bulunan olgularda MLO değeri bulunmayanlara göre daha düşük saptanmıştır (0,223±0,045'e karşı 0,322±0,140; Z=-2,196; p=0,028; r=0,185). Buna karşılık cinsiyet, polihidramniyoz, ikili test sonucu, üçlü test sonucu ve OGTT yapılma durumuna göre yapılan karşılaştırmalarda incelenen inflamatuvar

belirteçlerin hiçbirinde p<0,20 düzeyinde farklılık saptanmamıştır. Ayrıca Tablo 8'de yer almayan diğer değişkenlerde de istatistiksel olarak anlamlı veya sınırda anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Tablo 13. Klinik ve obstetrik özelliklere göre inflamatuvar belirteçlerin karşılaştırılması (Mann–Whitney U analizi)

Değişken (n=141)			**Z**	**p**	**r**
Term Durumu	**Preterm (n=102)**	**Term (n=39)**			
CRP	17,35±26,70	26,49±43,93	-1,440	0,150	0,121
Oligohidramniyoz	**Yok (n=120)**	**Var (n=21)**			
WBC	12,86±4,56	14,09±3,94	-1,428	0,153	0,120
Notrofil	10,71±7,65	11,28±4,11	-1,407	0,159	0,118
TLO	128,59±54,12	164,14±72,39	-1,980	**0,048**	0,167
SII	1364,14±1076,19	2041,17±1781,95	-2,415	**0,016**	0,203
Fibrinojen	392,89±146,65	474,71±109,31	-2,664	**0,008**	0,224
D DİMER	5,81±9,08	2,19±1,04	-1,622	0,105	0,137
Dekolman	**Yok (n=122)**	**Var (n=19)**			
WBC	12,60±4,32	15,89±4,56	-3,218	**0,001**	0,271
Notrofil	10,42±7,53	13,24±4,23	-3,481	**<0,001**	0,293
Lenfosit	2,08±0,76	1,80±0,75	-1,676	0,094	0,141
Monosit	0,57±0,22	0,76±0,31	-2,754	**0,006**	0,232
Trombosit	253,90±82,65	197,89±86,11	-2,213	**0,027**	0,186
NLO	5,74±4,78	8,59±4,84	-3,490	**<0,001**	0,294
MLO	0,297±0,128	0,446±0,139	-4,420	**<0,001**	0,372
SII	1438,98±1246,47	1631,88±1077,98	-1,292	0,196	0,109
SIRI	3,21±2,82	5,86±2,53	-4,698	**<0,001**	0,396
LDH	285,80±126,23	409,21±221,06	-2,895	**0,004**	0,244
Fibrinojen	429,75±133,38	246,63±109,05	-5,111	**<0,001**	0,430
D DİMER	5,20±8,44	6,14±9,40	-2,666	**0,008**	0,225
AUSG	**Yapılmadı (n=135)**	**Yapıldı (n=6)**			
Lenfosit	2,06±0,77	1,59±0,26	-1,604	0,109	0,135
MLO	0,315±0,140	0,309±0,050	-1,542	0,123	0,130
Ex Fetus Öyküsü	**Yok (n=135)**	**Var (n=6)**			
MLO	0,322±0,140	0,223±0,045	-2,196	**0,028**	0,185

(WBC:Beyaz kan hücresi; NLO:Nötrofil/lenfosit oranı; TLO:Trombosit/lenfosit oranı; MLO:Monosit/lenfosit oranı; SII:Sistemik immun-ınflamasyon indeksi; SIRI:Sistemik inflamasyon yanıt indeksi; CRP:C-reaktif protein; LDH:Laktat dehidrogenaz)

4.9. FETAL BİYOMETRİ İLE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER ARASINDAKİ KORELASYONLAR

Fetal biyometrik ölçümler ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir ve tablo 9'da sunulmuştur.

Fetal ağırlık ile fibrinojen düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf düzeyde bir korelasyon saptanmıştır (r=0,217; p=0,010). Buna karşın fetal ağırlık ile WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, NLO, TLO, MLO, SII, SIRI, CRP, LDH ve D-dimer düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir (p>0,05).

Gebelik haftası ile fibrinojen düzeyi arasında anlamlı, pozitif yönlü ve zayıf düzeyde korelasyon bulunmuştur (r=0,239; p=0,004). Gebelik haftası ile diğer inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Ultrasonografik biyometrik ölçümler incelendiğinde, abdominal çevre (AC) ile fibrinojen düzeyi arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür (r=0,207; p=0,014). Benzer şekilde femur uzunluğu (FL) ile fibrinojen düzeyi arasında da pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptanmıştır (r=0,179; p=0,033).

Bipariyetal çap (BPD) ile hiçbir inflamatuvar belirteç arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte BPD ile D-dimer düzeyi arasında sınırda anlamlı pozitif bir ilişki eğilimi gözlenmiştir (r=0,155; p=0,066).

CRP düzeyi ile fetal ağırlık (r=0,127; p=0,134), gebelik haftası (r=0,117; p=0,166), abdominal çevre (r=0,110; p=0,195) ve femur uzunluğu (r=0,135; p=0,110) arasında zayıf pozitif korelasyon eğilimleri bulunmasına rağmen bu ilişkiler istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmada incelenen fetal demografik ve biyometrik parametreler arasında anlamlı ilişki gösteren tek inflamatuvar belirteç fibrinojen olmuş; fetal ağırlık, gebelik haftası, abdominal çevre ve femur uzunluğu arttıkça fibrinojen düzeylerinde de artış eğilimi gözlenmiştir. Diğer hematolojik inflamasyon göstergeleri (WBC, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, NLO, TLO, MLO, SII, SIRI), CRP, LDH ve D-dimer ile fetal ölçümler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 14. Fetal biyometrik ölçümler ile inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyonlar

Fetal değişken (n=141)	Parametre	Spearman rho (r)	p
Ağırlık	CRP	0,127	0,134
	Fibrinojen	0,217	**0,010**
	D-dimer	0,108	0,204
Gebelik haftası	Fibrinojen	0,239	**0,004**
BPD	D-dimer	0,155	0,066
AC	CRP	0,110	0,195
	Fibrinojen	0,207	**0,014**
FL	CRP	0,135	0,110
	Fibrinojen	0,179	**0,033**

(BPD:Bipariyetal çap; AC:Abdominal çevre; FL:Femur uzunluğu; CRP:C-reaktif protein)

4.10. MATERNAL KOMORBİDİTELER İLE FETAL DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Tablo 10'da maternal komorbiditeler ile fetal demografik değişkenler arasındaki ilişkiler incelendiğinde, kronik hastalık varlığı ile fetal demografik özelliklerin büyük çoğunluğu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bununla birlikte kronik hastalık öyküsü olan gebelerde **polihidramniyoz** görülme sıklığı daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı (%15,4 vs. %5,2; χ^2=3,327; p=0,068; Phi=0,154). Benzer şekilde **OGTT yapılma durumu** da kronik hastalık varlığı olan grupta daha yüksek oranda gözlenmesine rağmen anlamlı düzeye ulaşmadı (%7,7 vs. %1,7; χ^2=2,727; p=0,099; Phi=0,139). Ex fetus öyküsü, fetal cinsiyet, oligohidramniyoz, ikili test, üçlü test ve abdominal ultrasonografi yapılma durumu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tüm p>0,20).

Maternal diyabet varlığı ile fetal demografik değişkenlerin karşılaştırılmasında **polihidramniyoz** sıklığının diyabeti olan gebelerde anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (%27,3 vs. %5,4; χ^2=7,374; p=0,007; Phi=0,229). Ayrıca **OGTT yapılma durumu** diyabet grubunda daha yüksek oranda görülmekle birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (%9,1 vs. %2,3; χ^2=1,693; p=0,193; Phi=0,110). Diyabet ile ex fetus öyküsü, fetal cinsiyet, oligohidramniyoz, ikili test, üçlü test ve abdominal ultrasonografi yapılma durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tüm p>0,20).

Hipertansiyon varlığı değerlendirildiğinde, hipertansiyonu olan gebelerde **oligohidramniyoz** görülme sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (%60,0 vs. %13,2; χ^2=8,321; p=0,004; Phi=0,243). Ayrıca **OGTT yapılma durumu** da hipertansiyon grubunda daha yüksek oranda bulundu (%20,0 vs. %2,2; χ^2=5,540; p=0,019; Phi=0,198). Ex fetus öyküsü, fetal cinsiyet, polihidramniyoz, ikili test, üçlü test ve abdominal ultrasonografi yapılma durumu açısından anlamlı farklılık gözlenmedi (tüm p>0,20).

Hipotiroidi ve astım varlığı ile incelenen fetal demografik değişkenlerin hiçbiri arasında anlamlı veya sınırda anlamlı ilişki saptanmadı (tüm p>0,20).

COVID-19 öyküsü olan gebelerde **OGTT yapılma oranı** COVID-19 öyküsü olmayan gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (%25,0 vs. %1,5; χ^2=15,114; p<0,001; Phi=0,327). Buna karşılık ex fetus öyküsü, fetal cinsiyet, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, ikili test, üçlü test ve abdominal ultrasonografi yapılma durumu ile COVID-19 öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı (tüm p>0,20).

Tablo 15. Maternal komorbiditeler ile fetal demografik değişkenler arasındaki ilişkiler

Değişken (n=141)	**Yok n (%)**	**Var n (%)**	**χ^2**	**p**	**Phi**
COVİD (n=8)					
OGTT yapılma durumu	2/133 (%1,5)	2/8 (%25,0)	15,114	**<0,001**	**0,327**
Hipertansiyon (n=5)					
Oligohidramniyoz	18/136 (%13,2)	3/5 (%60,0)	8,321	**0,004**	**0,243**
OGTT yapılma durumu	3/136 (%2,2)	1/5 (%20,0)	5,540	**0,019**	**0,198**
Diyabet (n=11)					
Poli	7/130 (5,4)	3/11 (27,3)	7,374	**0,007**	**0,229**
OGTT yapılma durumu	3/130 (2,3)	1/11 (9,1)	1,693	0,193	0,110
Kronik hastalık (n=26)					
Polihidramniyoz	6/115 (5,2)	4/26 (15,4)	3,327	0,068	0,154
OGTT yapılma durumu	2/115 (1,7)	2/26 (7,7)	2,727	0,099	0,139

(OGTT:Oral glukoz toerans testi)

4.11. MATERNAL KOMORBİDİTELERE GÖRE FETAL BİYOMETRİK ÖLÇÜMLER

Maternal komorbiditelere göre fetal biyometrik ölçümlerin karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir. Kronik hastalığı bulunan gebelerde fetal ağırlık, abdominal çevre (AC) ve femur uzunluğu (FL) değerleri kronik hastalığı olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kronik hastalık varlığı olan grupta fetal ağırlık ortalaması 2345,96±1192,29 g iken kronik hastalığı olmayan grupta 1829,29±1052,99 g olarak saptanmıştır (p=0,045, r=0,169). Benzer şekilde AC ölçümü kronik hastalığı olan gebelerde 32,85±5,75, olmayanlarda 30,35±5,33 (p=0,034, r=0,178) ve FL ölçümü sırasıyla 32,69±5,42 ve 30,04±5,29 olarak bulunmuştur (p=0,020, r=0,196). Gebelik haftası ve BPD ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p>0,05).

Diyabeti bulunan gebelerde fetal ağırlık ortalaması diyabeti olmayan gebelere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (2740,82±1344,89 g'ye karşı 1855,49±1047,57 g; p=0,030, r=0,183). Diyabet varlığına göre gebelik haftası, BPD, AC ve FL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (tüm p>0,05).

Hipertansiyon varlığına göre fetal ağırlık, gebelik haftası, BPD, AC ve FL ölçümleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (tüm p>0,05). Bununla birlikte hipertansiyonu olan gebelerde tüm biyometrik ölçümlerin ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hipotiroidi varlığına göre fetal ağırlık, gebelik haftası, BPD, AC ve FL ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (tüm p>0,05). Benzer şekilde astım varlığı ve COVID-19 öyküsüne göre de değerlendirilen tüm fetal biyometrik ölçümler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (tüm p>0,05).

Etki büyüklükleri incelendiğinde anlamlı bulunan ilişkilerin tamamının küçük düzeyde etki büyüklüğüne sahip olduğu görülmüştür (r=0,169–0,196).

Tablo 16. Maternal komorbiditelere göre fetal biyometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Değişken (n=141)	Grup	Ağırlık (g)	Gebelik haftası	BPD	AC	FL
Kronik hastalık	Yok (n=115)	1829.29±1052.99	31.97±5.10	29.59±5.29	30.35±5.33	30.04±5.29
	Var (n=26)	2345.96±1192.29	33.23±5.40	31.69±5.49	32.85±5.75	32.69±5.42
	p	**0.045**	0.227	0.067	**0.034**	**0.020**
	r	0.169	0.102	0.155	0.178	0.196
Diyabet	Yok (n=130)	1855.49±1047.57	32.06±5.15	29.75±5.30	30.56±5.36	30.29±5.31
	Var (n=11)	2740.82±1344.89	33.82±5.23	32.64±5.68	33.73±6.28	33.36±5.75
	p	**0.030**	0.262	0.087	0.072	0.062
	r	0.183	0.094	0.144	0.152	0.157
Hipertansiyon	Yok (n=136)	1901.24±1083.34	32.09±5.16	29.88±5.37	30.72±5.45	30.39±5.35
	Var (n=5)	2559.00±1330.04	35.20±4.82	32.60±5.18	33.20±6.22	34.40±5.60
	p	0.196	0.171	0.284	0.363	0.112
	r	0.109	0.115	0.090	0.077	0.134
Hipotiroidi	Yok (n=136)	1920.17±1095.00	32.14±5.11	29.96±5.35	30.78±5.47	30.47±5.36
	Var (n=5)	2044.00±1189.43	33.80±6.83	30.60±6.35	31.60±6.27	32.20±6.76
	p	0.746	0.454	0.717	0.721	0.461
	r	0.027	0.063	0.031	0.030	0.062
Astım	Yok (n=140)	1927.95±1097.33	32.23±5.17	29.97±5.39	30.80±5.50	30.51±5.41
	Var (n=1)	1450.00	28.00	31.00	32.00	33.00
	p	0.731	0.396	0.902	0.806	0.667
	r	0.029	0.071	0.010	0.021	0.036
COVID-19 öyküsü	Yok (n=133)	1946.60±1104.22	32.29±5.20	30.00±5.40	30.89±5.53	30.60±5.42
	Var (n=8)	1558.13±887.70	30.63±4.44	29.63±5.07	29.50±4.57	29.38±5.13
	p	0.338	0.322	0.820	0.467	0.503
	r	0.081	0.083	0.019	0.061	0.056

(BPD:Bipariyetal çap; AC:Abdominal çevre; FL:Femur uzunluğu)

4.12. FETAL BİYOMETRİK ÖLÇÜMLER ARASI KORELASYONLAR

Fetal ölçümler arasındaki Spearman korelasyonları **Tablo 12**'de gösterilmiştir. Ağırlık ile gebelik haftası, BPD, AC ve FL arasında çok güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla r=0,909; r=0,917; r=0,952; r=0,950; tümü p<0,001). Gebelik haftası ile BPD, AC ve FL arasındaki korelasyonlar da güçlü ve pozitiftir (sırasıyla r=0,857; r=0,908; r=0,919; tümü p<0,001). Benzer şekilde BPD ile AC ve FL arasında

da güçlü pozitif ilişki izlenmiştir (r=0,917 ve r=0,929; p<0,001). AC ile FL arasında en yüksek korelasyonlardan biri saptanmış olup ilişki çok güçlü düzeydedir (r=0,948; p<0,001).

Bu bulgular, fetal biyometrik parametrelerin birbiriyle uyumlu şekilde arttığını ve ölçümler arasında yüksek derecede doğrusal olmayan pozitif ilişki bulunduğunu göstermektedir.

Tablo 17. Fetal biyometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar

Değişken (n=141)		**Ağırlık**	**Gebelik haftası**	**BPD**	**AC**	**FL**
Ağırlık	**r**	1				
	p					
Gebelik haftası	**r**	0,909	1			
	p	(<0,001)				
BPD	**r**	0,917	0,857	1		
	p	(<0,001)	(<0,001)			
AC	**r**	0,952	0,908	0,917	1	
	p	(<0,001)	(<0,001)	(<0,001)		
FL	**r**	0,950	0,919	0,929	0,948	1
	p	(<0,001)	(<0,001)	(<0,001)	(<0,001)	

(BPD:Bipariyetal çap; AC:Abdominal çevre; FL:Femur uzunluğu;

4.13. FETAL DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLERE GÖRE BİYOMETRİK ÖLÇÜMLER

Fetal demografik değişkenlerin cinsiyet, dış fetüs öyküsü, oligohidramniyoz ve polihidramniyoz durumuna göre karşılaştırılması **Tablo 13**'te yer almaktadır. Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada kız ve erkek fetüsler arasında ağırlık, gebelik haftası, BPD, AC ve FL açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü p>0,05). Etki büyüklükleri de çok düşüktü (r=0,003–0,056). Benzer şekilde ex fetus öyküsü olan ve olmayan olgular arasında da bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmadı (tümü p>0,05; r=0,001–0,080). Oligohidramniyoz varlığına göre karşılaştırmada da ağırlık ve fetal biyometrik ölçümlerde anlamlı farklılık izlenmedi (tümü p>0,05; r=0,040–0,100). Polihidramniyoz grubunda ağırlık daha yüksek görünmekle birlikte, ağırlık,

gebelik haftası, BPD, AC ve FL için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü p>0,05; r=0,048–0,153).

Tablo 18. Fetal demografik değişkenlere göre fetal biyometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Değişken	Grup	Ağırlık (g)	Gebelik haftası	BPD	AC	FL
Cinsiyet	**Kız** (n=75)	1954.41±1121.46	32.23±5.28	29.96±5.51	30.92±5.55	30.81±5.49
	Erkek (n=66)	1890.64±1069.80	32.17±5.06	30.00±5.24	30.68±5.43	30.21±5.30
	p	0.758	0.950	0.972	0.877	0.504
	r	0.026	0.005	0.003	0.013	0.056
Ex fetus öyküsü	**Yok** (n=135)	1907.54±1097.90	32.19±5.19	29.93±5.41	30.71±5.47	30.47±5.43
	Var (n=6)	2307.50±1015.90	32.33±4.76	31.00±4.52	33.00±5.66	32.00±4.52
	p	0.405	0.996	0.664	0.341	0.539
	r	0.070	0.001	0.037	0.080	0.052
Oligohidramniyoz	**Yok** (n=120)	1959.39±1126.34	32.10±5.16	30.22±5.33	30.99±5.56	30.61±5.47
	Var (n=21)	1725.52±884.71	32.76±5.26	28.62±4.97	29.76±4.97	30.10±5.01
	p	0.530	0.603	0.235	0.347	0.636
	r	0.053	0.044	0.100	0.079	0.040
Polihidramniyoz	**Yok** (n=131)	1883.76±1078.27	32.12±5.21	29.76±5.30	30.58±5.43	30.35±5.36
	Var (n=10)	2459.00±1219.28	33.20±4.59	32.90±5.72	33.80±5.55	32.90±5.51
	p	0.112	0.568	0.070	0.082	0.148
	r	0.134	0.048	0.153	0.147	0.122

(BPD:Bipariyetal çap; AC:Abdominal çevre; FL:Femur uzunluğu;

4.14. FETAL KATEGORİK DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İLİŞKİLER

Tablo 14'te fetal kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Cinsiyet ile oligohidramniyoz varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (χ^2=0,752; p=0,386; Phi=0,073). Kız fetüslerde oligohidramniyoz oranı %17,3 iken erkek fetüslerde %12,1 olarak bulunmuştur. Buna karşılık polihidramniyoz sıklığı cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermiştir (χ^2=4,762; p=0,029; Phi=0,184). Polihidramniyoz erkek fetüslerde (%12,1), kız fetüslere (%2,7) göre daha yüksek oranda izlenmiştir. Ancak etki büyüklüğü düşük düzeydedir.

Ex fetus öyküsüne göre yapılan değerlendirmede oligohidramniyoz sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (χ^2=1,097; p=0,295;

Phi=0,088). Ex fetus öyküsü olmayan olguların %15,6'sında oligohidramniyoz mevcutken, ex fetus öyküsü olan olgularda oligohidramniyoz izlenmemiştir. Benzer şekilde polihidramniyoz sıklığı da ex fetus öyküsüne göre farklılık göstermemiştir (χ^2=0,872; p=0,350; Phi=0,079). Polihidramniyoz oranı ex fetus öyküsü olmayan grupta %6,7, olan grupta ise %16,7 olarak saptanmıştır.

Cinsiyet dağılımı açısından ex fetus öyküsü olan ve olmayan olgular arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (χ^2=0,457; p=0,499; Phi=0,057). Ex fetus öyküsü olmayan grupta kız ve erkek fetüs oranları sırasıyla %52,6 ve %47,4 iken, ex fetus öyküsü olan grupta bu oranlar %66,7 ve %33,3 olarak belirlenmiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, fetal kategorik değişkenler arasında yalnızca **cinsiyet ile polihidramniyoz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak düşük düzeyde bir ilişki** saptanmış, diğer karşılaştırmalarda anlamlı ilişki izlenmemiştir (Tablo 14).

Tablo 19. Fetal kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler

Değişkenler		**Grup 1 n (%)**	**Grup 2 n (%)**	**χ^2**	**p**	**Phi**
		Cinsiyet				
		Kız	**Erkek**			
Oligohidramniyo	**Yok (n=120)**	62/75 (%82,7)	58/66 (%87,9)	0,752	0,386	0,073
	Var (n=21)	13/75 (%17,3)	8/66 (%12,1)			
Polihidramniyoz	**Yok (n=131)**	73/75 (%97,3)	58/66 (%87,9)	4,762	**0,029**	0,184
	Var (n=10)	2/75 (%2,7)	8/66 (%12,1)			
		Ex fetus öyküsü				
		Yok	**Var**			
Oligohidramniyo	**Yok (n=120)**	114/135 (%84,4	6/6 (%100,0)	1,097	0,295	0,088
	Var (n=21)	21/135 (%15,6)	0/6 (%0,0)			
Polihidramniyoz	**Yok (n=131)**	126/135 (%93,3)	5/6 (%83,3)	0,872	0,350	0,079
	Var (n=10)	9/135 (%6,7)	1/6 (%16,7)			
Cinsiyet	**Kız (n=75)**	71/75 (%94,7)	4/6 (%66,7)	),457	0,499	0,057
	Erkek (n=66)	64/66 (%97,0)	2/6 (%33,3)			

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gebeliğin 20. haftası ve üzerinde intrauterin mort fetus (İUMF) tanısı alan 141 olgunun maternal tam kan sayımından elde edilen inflamatuvar indeksleri — nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) ve sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) — ile koagülasyon ve akut faz belirteçleri kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir.

141 İUFK olgusunun medyan gebelik haftası 32, medyan doğum ağırlığı 1800 g olarak saptanmış; olguların %79,4'ünde en az bir plasental patoloji — en sık plasental hematom (%68,8) — belgelenmiştir. Hemogram kaynaklı inflamatuvar indeksler incelendiğinde medyan NLO 4,65, SII 1209 ve SIRI 2,62 olarak belirlenmiş; bu değerler normal gebelik referans aralıklarının üzerinde seyretmiştir. Plasental dekolman varlığında NLO, MLO ve SIRI en güçlü yükselişi gösterirken fibrinojen ve trombosit değerleri belirgin biçimde düşmüş; oligohidramniyozlu olgularda ise TLO, SII ve fibrinojen anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Fetal biyometrik ölçümlerle korelasyon analizinde yalnızca fibrinojen anlamlı pozitif ilişki göstermiş; NLO, SII ve SIRI gibi saf hematolojik indekslerin fetal büyümeden bağımsız, daha çok akut obstetrik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür.

Bulgular hem iç tutarlılık hem de mevcut literatür açısından incelendiğinde, hemogram kaynaklı bu indekslerin İUFK olgularını klinik bağlamda tanımlamada anlamlı katkı sağladığı görülmektedir.

5.1. DEMOGRAFİK VE OBSTETRİK ÖZELLİKLER

Çalışma grubunun yaş ortalaması 29,4 ± 6,3 yıl olarak saptanmış olup bu değer, literatürde bildirilen İUFK kohortlarıyla uyumludur. Flenady ve ark.(15) yüksek gelirli ülkelerde ileri anne yaşının İUFK için bağımsız bir risk faktörü olduğunu vurgularken, çalışmamızdaki görece genç yaş ortalaması düşük ve orta gelirli ülke popülasyonlarıyla örtüşmekte ve ülkemizin demografik yapısını yansıtmaktadır. Medyan VKİ değerinin 26,3 kg/m² ile fazla kilolu sınırına yakın olması, obezitenin İUFK riskini iki katına çıkardığına dair epidemiyolojik bulgularla(5) örtüşmektedir; ancak obezite ile inflamatuvar indeksler arasındaki ilişki çalışmamızda istatistiksel

anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum, olgu sayısının obez alt grubunda görece sınırlı kalmasıyla açıklanabilir.

Abortus öyküsü olgularımızın %24,1'inde saptanmıştır. Abortus öyküsü bulunan gebelerde NLO, MLO, SIRI ve D-dimer değerlerinin yüksek seyretmesi — her ne kadar istatistiksel eşik değere tam ulaşmasa da — tekrarlayan gebelik kayıplarında kronik inflamatuvar ve trombotik bir zemin bulunduğunu destekler niteliktedir. Nitekim Sak ve ark.(17) SIRI ve SII'nin tekrarlayan gebelik kayıplarında kontrol grubuna kıyasla belirgin biçimde yüksek olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda doğum şeklinin inflamatuvar yanıt üzerinde en güçlü etkiyi gösteren değişken olduğu belirlenmiştir; sezaryen ile doğuran olgularda WBC, nötrofil, NLO, SII ve SIRI değerleri spontan vajinal doğum grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (tüm $p < 0,05$). Bu bulgu, cerrahi travmanın ve postoperatif inflamatuvar yanıtın doğum sırasında alınan hemogram parametrelerini doğrudan etkilediği biçiminde yorumlanabilir. Benzer şekilde, plasenta anomalisi nedeniyle gerçekleştirilen sezaryenlerde nötrofil ve SIRI değerlerinin diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde yüksek olması, bu endikasyonun hem cerrahi stres hem de altta yatan plasental patolojiye bağlı inflamatuvar aktivasyonu bir arada yansıtabileceğine işaret etmektedir.

5.2. MATERNAL İNFLAMATUVAR İNDEKSLER: GENEL DEĞERLENDİRME

İntrauterin fetal kayıp sürecinde maternal inflamatuvar yanıtın hem bir neden hem de bir sonuç olarak ortaya çıkabileceği bilinmektedir.(4)Çalışmamızda elde edilen medyan NLO değeri 4,65 olup bu değer, normal gebelik referans aralığının(18) üst sınırını belirgin biçimde aşmakta ve İUFK olgularındaki sistemik inflamatuvar aktivasyonu destekler niteliktedir. Benzer şekilde medyan SIRI değeri (2,62) ve SII değeri (1209), preterm doğum ile ilgili çalışmalarda anlamlı bulunan kesim değerlerinin üzerinde seyretmiştir.(9)

NLO ile ilgili literatür incelendiğinde, Hai ve ark.(19) gebelikle ilişkili komplikasyonlarda NLO'nun inflamasyon düzeyini yansıtan erişilebilir bir biyobelirteç olduğunu vurgulamıştır. Kırat(20)ise prematür doğum olgularında SIRI ve AISI değerlerinin term gruba kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmiş; bu

indekslerin preterm doğum ile neonatal yoğun bakım ihtiyacını öngörmede kullanılabileceğine dikkat çekmiştir. Çalışmamızdaki yüksek medyan SIRI değerleri, İUFK sürecinde benzer bir inflamatuvar aktivasyon mekanizmasının söz konusu olduğunu düşündürmektedir.

MLO değerleri ele alındığında, dekolman varlığında belirgin yükselme gözlenmiş (0,446 vs. 0,297; $p < 0,001$); monosit-lenfosit oranının plasental patolojiyle olan bu ilişkisi, monosit aktivasyonunun plasental hasar ve iskemi süreçlerindeki patogenetik rolüyle uyumludur. Bu bağlamda Wang ve ark.(21) preeklampsi olgularında MLO'nun NLO ile birlikte artış gösterdiğini ve iki indeks birlikte değerlendirildiğinde diagnostik doğruluğun (AUC = 0,78) tek bir indeks kullanımına kıyasla belirgin biçimde arttığını bildirmiştir.

5.3. PLASENTAL DEKOLMAN VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

Çalışmamızda plasental dekolman varlığı, inflamatuvar indekslerle en güçlü ilişkiyi gösteren klinik değişken olmuştur. Dekolman grubunda WBC, nötrofil, monosit, NLO, MLO ve SIRI değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken (tüm $p < 0,05$), lenfosit, trombosit ve fibrinojen düzeyleri belirgin biçimde düşük seyretmiştir. Bu bulgu birkaç açıdan değerlendirilebilir.

Birincisi, plasental dekolmanın kendisi güçlü bir inflamatuvar tetikleyicidir. Plasental ayrışmayla birlikte dökülen doku faktörü ve tromboplastin, maternal koagülasyon sistemini aktive ederek tüketim koagülopatisine — ve buna bağlı fibrinojen düşüklüğüne — zemin hazırlar.(22) Çalışmamızda dekolman grubunda fibrinojen medyanının 246 mg/dL'ye gerilemiş olması (dekolman olmayan grupta 430 mg/dL), bu koagülopatik sürecin somut bir yansıması olarak yorumlanabilir. Atallah ve ark.(22)İUFK ile seyreden plasental dekolman olgularında fibrinojen düzeylerinin hastaneye başvuruda ciddi maternal komplikasyonları öngörmede değerli olduğunu göstermiş; fibrinojen < 3 g/L saptanan gebelerde masif transfüzyon ve histerektomi riskinin dramatik biçimde arttığını bildirmiştir.

İkincisi, dekolmanla ilişkili NLO yüksekliği plasental inflamasyon çalışmalarıyla örtüşmektedir. Şener ve ark.(23) plasental dekolmanın evresi ilerledikçe NLO değerlerinin giderek arttığını göstermiş ve bu yükselişi artan kanama ve inflamasyona bağlamıştır.

Üçüncüsü, D-dimer düzeylerinin dekolman grubunda yüksek seyretmesi (6,14 vs. 5,20 mg/L; p = 0,008) ve bunun fibrinojen düşüklüğüyle aynı anda gözlemlenmesi, tüketim koagülopatisini işaret eden klasik bir hematolojik tabloyu yansıtmaktadır. Bu bulgular klinisyene dekolmanlı İUFK olgusunda fibrinojen ve D-dimer düzeylerinin rutin takibinin önemini bir kez daha hatırlatmaktadır.

5.4. OLİGOHİDRAMNİYOZ VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

Oligohidramniyoz saptanan olgularda TLO (164 vs. 129; p = 0,048), SII (2041 vs. 1364; p = 0,016) ve fibrinojen (474 vs. 393 mg/dL; p = 0,008) değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bu ilişki, azalmış amniyotik sıvının maternal inflamatuvar aktivite ile bağlantısını destekler niteliktedir.

Oligohidramniyozun İUFK ile olan anatomik ilişkisi iyi tanımlanmış olmakla birlikte, bu komplikasyondaki maternal inflamasyon düzeyini hemogram indeksleri üzerinden değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıda kalmaktadır. Zhu ve ark.(18) yüksek WBC düzeylerinin oligohidramniyoz ile anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızdaki SII ve fibrinojen yüksekliği, oligohidramniyozun arkasında yatan utero-plasental yetersizlik ve inflamasyon eksenini desteklemektedir. Klinisyen açısından bakıldığında, SII ve fibrinojenin oligohidramniyozun kötü prognozunu öngörmede destekleyici birer biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülebilir.

5.5. FİBRİNOJEN VE FETAL BİYOMETRİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmamızda fetal ağırlık, gebelik haftası, abdominal çevre ve femur uzunluğu ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan tek inflamatuvar/koagülasyon belirteci fibrinojen olmuştur (r değerleri 0,179–0,239 arasında). Bu pozitif korelasyonun birkaç olası mekanizması bulunmaktadır.

Birincisi, fibrinojen gebelik ilerledikçe fizyolojik olarak artış gösteren bir akut faz reaktanıdır; üçüncü trimesterde 450–500 mg/dL düzeyine ulaşabilmektedir.(24) Bu nedenle daha ileri gebelik haftasındaki ve dolayısıyla daha büyük fetüslü olgularda fibrinojen düzeylerinin de daha yüksek olması beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda gebelik haftası ile fibrinojen arasındaki korelasyon (r = 0,239; p = 0,004) bu fizyolojik ilişkiyi teyit etmektedir.

İkincisi, fibrinojenin plasental ağırlık ve boyutuyla pozitif ilişkili olduğuna dair veriler literatürde mevcuttur;Fuse ve ark.(25) normal gebelikte ikinci ve üçüncü trimester arasında koagülasyon belirteçleri ile tahmini fetal ağırlık arasındaki ilişkiyi incelemiş ve fibrinojen düzeylerinin fetal büyümeyle paralel seyrettiğini bildirmiştir. Çalışmamızdaki bulgu bu gözlemle örtüşmekte; fibrinojenin utero-plasental büyüme süreçleriyle ilişkili bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Öte yandan NLO, SII, SIRI gibi salt hematolojik inflamasyon indekslerinin fetal biyometriyle anlamlı korelasyon göstermemesi, bu indekslerin plasental büyüme süreçlerinden ziyade akut inflamatuvar olaylara — örneğin dekolman ve enfeksiyöz patolojilere — daha duyarlı olduğuna işaret etmektedir.

5.6. PLASENTAL PATOLOJİ BULGULARI

Çalışmamızda olgularının %79,4'ünde en az bir plasental patoloji saptanmış; en sık karşılaşılan bulgular sırasıyla plasental hematom (%68,8), kalsifikasyon (%39,7) ve inflamasyon (%31,9) olmuştur. Bu yüksek plasental patoloji oranı, İUFK olgularının heterojen etiyolojisini yansıtmakla birlikte, plasental yetersizlik ve inflamasyonun İUFK'da merkezi bir rol oynadığını teyit etmektedir.(3,4)

Plasental inflamasyon varlığı ile maternal hematolojik inflamatuvar indeksler arasındaki ilişki ayrıca analiz edilmemiş olsa da dekolman ve sezaryen grubundaki yüksek inflamatuvar indeks değerleri, ağır plasental patolojinin sistemik maternal inflamasyon üzerindeki yansımasını dolaylı biçimde ortaya koymaktadır. Nitekim Kim ve ark.(26) yerleşik koryoamniyonit ve plasental inflamasyonun maternal nötrofil aktivasyonunu belirgin biçimde artırdığını bildirmiş; Lee ve ark.(27) ise akut histolojik koryoamniyonit ilerledikçe maternal NLO değerlerinin düzenli biçimde yükseldiğini ve amniyonitin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir.

5.7. BAŞVURU ŞİKAYETİNE GÖRE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER

Başvuru şikayetine göre yapılan analizde WBC, nötrofil, MLO, SIRI, LDH ve fibrinojen düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bonferroni düzeltmesi sonrasında en belirgin fark nötrofil düzeyleri açısından kontrol ile sancı

grupları arasında (Adj.p = 0,032) ve fibrinojen düzeyleri açısından kanama ile kontrol grupları arasında (Adj.p < 0,001) izlenmiştir.

Sancı ile başvuran olgularda nötrofil yüksekliği beklenen bir bulgudur; uterus kontraksiyonları ve fetal kaybın ardından yoğunlaşan inflamatuvar kaskad, nötrofil aktivasyonunu artırmaktadır. Kanama şikayetiyle başvuran grupta fibrinojenin belirgin biçimde yüksek seyretmesi ise aktif kanama sürecinde koagülasyon sisteminin reaktif aktivasyonunu ve fibrinojenin akut faz reaktanı olarak hızla yükselişini yansıtmaktadır. Bu bulgu, fibrinojenin hem koagülasyon hem de inflamasyon biyobelirteci olarak çift işlevli rolünü öne çıkarmaktadır.(28)

5.8. MATERNAL KOMORBİDİTELER VE FETAL BİYOMETRİ

Kronik hastalığı bulunan gebelerde fetal ağırlık, abdominal çevre ve femur uzunluğu değerleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, kronik hastalığın büyük bölümünü oluşturan diyabet grubundan kaynaklanıyor olabilir; nitekim diyabetli olgularda fetal ağırlık ortalaması 2741 g olup diyabeti olmayanlara (1855 g) kıyasla belirgin şekilde yüksektir (p = 0,030). Diyabete bağlı makrozominin gebelik haftasından bağımsız olarak fetal ağırlığı artırdığı iyi bilinmektedir.(5)

Hipertansiyonlu olgularda oligohidramniyoz sıklığının anlamlı düzeyde yüksek bulunması (%60 vs. %13,2; p = 0,004), kronik hipertansiyonun utero-plasental kan akımını azaltarak amniyotik sıvı üretimini kısıtladığını destekler niteliktedir. COVID-19 öyküsüyle OGTT yapılma oranı arasındaki beklenmedik ilişki ise COVID-19'dan etkilenen gebelerde daha yoğun antenatal izlem ve metabolik takip yapıldığına işaret etmektedir; bu durum tanısal önyargı (surveillance bias) ile açıklanabilir.

5.9. LİTERATÜRLE GENEL KARŞILAŞTIRMA VE ÇALIŞMANIN ÖZGÜN KATKISI

Yıldız(9) İUFK olgularında NLO ve TLO'nun klinik önemini sistematik derleme düzeyinde ele almış; bu indekslerin inflamatuvar sürecin bir yansıması olarak kullanılabileceğini vurgulamıştır. Çalışmamız, bu gözlemi daha kapsamlı bir indeks seti — MLO, SII ve SIRI dahil — ile ve daha geniş bir kohortta test etmekte; ek olarak

dekolman, oligohidramniyoz ve başvuru şikayeti gibi klinik değişkenlerle inflamatuvar indeksler arasındaki ilişkileri analiz etmektedir.

SII ve SIRI'nin gebelik kaybı bağlamındaki kullanımına ilişkin sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ağaoğlu ve ark.(17) SIRI ve SII'nin tekrarlayan gebelik kayıplarında kontrol grubuna kıyasla belirgin biçimde yüksek olduğunu ve SIRI ≥ 1,57 kesim değerinin tekrarlayan kayıpları %80 duyarlılıkla öngörebildiğini bildirmiştir. Doğru Ş. ve ark.(29)ise antifosfolipid sendromlu gebelerde SII ve SIRI'nin fetal büyüme kısıtlılığı ve ölü doğumu öngörmedeki değerini göstermiş; ölü doğum için SIRI ≥ 1,23 kesim değerinin %83 duyarlılık ve %89 özgüllük sunduğunu ortaya koymuştur. Bu veriler, SII ve SIRI değerlerimizin —medyan 1209 ve 2,62 sırasıyla— yüksek risk profilini yansıttığı şeklinde yorumlanabilir.

MLO ile ilgili olarak literatür daha heterojendir. Wang ve ark.(21) preeklampside MLO'nun artış gösterdiğini ve NLO ile birlikte kullanıldığında diagnostik doğruluğu (AUC = 0,78) önemli ölçüde yükselttiğini bildirmiştir. Çalışmamızda MLO'nun özellikle dekolman varlığında güçlü şekilde yükseldiği görülmüş; bu bulgu monosit aktivasyonunun plasental hasarla ilişkili inflamatuvar kaskaddaki rolünü desteklemektedir.

5.10. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında görece geniş tek merkez çalışması(n = 141), beş ayrı hematolojik inflamasyon indeksinin aynı anda değerlendirilmesi ve istatistiksel açıdan etki büyüklüklerinin sistematik biçimde raporlanması sayılabilir. Ayrıca dekolman, oligohidramniyoz ve plasental patoloji gibi klinik alt grupların ayrıca analiz edilmesi, indekslerin bağımsız bir bağlamda nasıl davrandığını anlamamıza katkı sağlamıştır.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın retrospektif tasarımı, nedensellik ilişkisi kurmayı güçleştirmektedir; hemogram değerlerinin İUFK tanısı konulduğundaki anlık durumu yansıtması, inflamatuvar değişimlerin zaman içindeki seyrini takip etmeyi olanaksız kılmaktadır. Kontrol grubu olarak sağlıklı gebelerin dahil edilmemesi, indeks değerlerinin normalden sapma miktarını doğrudan değerlendirmeyi sınırlandırmaktadır. Öte yandan enfeksiyöz etiyoloji, fetal anomali ve açıklanamayan İUFK gibi alt etiyolojik

gruplar arasında inflamatuvar profillerin ayrı ayrı karşılaştırılamamış olması, bulgularımızın etiyoloji bazlı yorumlanmasını kısıtlamaktadır. Bu sınırlılıklar, ilerleyen çalışmalarda prospektif ve kontrol gruplu bir tasarımla giderilmelidir.

6. SONUÇ

Bu retrospektif çalışmada, gebeliğin 20. haftası ve üzerinde intrauterin fetal kayıp (İUFK) tanısı alan 141 olgu incelenerek maternal sistemik inflamatuvar belirteç indekslerinin klinik ve obstetrik özelliklerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular aşağıda özetlenmiştir:

- Çalışma grubunda medyan gebelik haftası 32, medyan doğum ağırlığı 1800 g olup olguların büyük çoğunluğunda (%79,4) en az bir plasental patoloji bulgusu saptanmış; plasental hematom (%68,8) en sık görülen patoloji olmuştur.
- Sezaryen ile doğum yapan olgularda NLR, SII ve SIRI değerleri normal spontan doğuma kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu bulgu, sezaryen endikasyonu oluşturan obstetrik komplikasyonların inflamatuvar yükü artırabileceğine işaret etmektedir.
- Plasental dekolman varlığında en kapsamlı ve en güçlü inflamatuvar yanıt gözlenmiştir. Dekolman grubunda WBC, nötrofil, monosit, NLO, MLO ve SIRI değerleri anlamlı olarak yüksek, fibrinojen ve trombosit değerleri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır. En yüksek etki büyüklükleri fibrinojen ($r=0,430$), SIRI ($r=0,396$) ve MLO ($r=0,372$) için belirlenmiştir.
- Oligohidramniyoz varlığında TLO, SII ve fibrinojen düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, amniyotik sıvı azalmasının sistemik inflamatuvar aktivasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- Başvuru şikayetine göre yapılan karşılaştırmada kanama ile başvuran grupta fibrinojen düzeyleri rutin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($Adj.p<0,001$). Sancı ile başvuranlarda ise nötrofil değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular başvuru nedeninin inflamatuvar profille ilişkili olduğuna işaret etmektedir.
- Abortus öyküsü bulunan olgularda MLO ve SIRI değerlerinde yükselme eğilimi gözlenmiş; ancak bu farklılıklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Orta düzey etki büyüklükleri (Cohen's d: 0,51–0,63) tekrarlayan

gebelik kayıplarında kronik inflamatuvar zemin hipotezini destekler niteliktedir.

- Fetal biyometrik ölçümler ile inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon analizinde yalnızca fibrinojen anlamlı ilişki göstermiştir. Fibrinojen ile doğum ağırlığı (r=0,217), gebelik haftası (r=0,239), AC (r=0,207) ve FL (r=0,179) arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyonlar saptanmıştır.
- Maternal komorbiditeler değerlendirildiğinde diyabetik gebelerde fetal ağırlığın, hipertansif gebelerde oligohidramniyoz sıklığının, COVID-19 öyküsü olan gebelerde ise OGTT yapılma oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Fetal cinsiyet ile polihidramniyoz arasında anlamlı ancak düşük düzeyde ilişki saptanmış; polihidramniyoz erkek fetüslerde daha sık gözlenmiştir (p=0,029; Phi=0,184).

Genel değerlendirme: Bu çalışmadan elde edilen bulgular, İUFK olgularında maternal sistemik inflamatuvar belirteç indekslerinin — özellikle SIRI, MLO ve NLO'nun — klinik olarak anlamlı obstetrik komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Plasental dekolman, dekolmanla ilişkili inflamatuvar parametreler açısından en güçlü prediktif faktör olarak öne çıkmaktadır. Fibrinojen, fetal biyometrik ölçümlerle ilişki gösteren tek belirteç olması nedeniyle fetal büyüme ve plasental işlev değerlendirmesinde ek bir gösterge olarak kullanılabilir. Bu sonuçlar, İUFK olgularında rutin tam kan sayımından hesaplanan inflamatuvar indekslerin klinik değerlendirmeye katkı sağlayabileceğini desteklemekte; ancak bulgular prospektif ve daha geniş örneklemli çalışmalarla doğrulanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. ICD-10:International Statistical Classification of Diseases and Related Health. 10th bs. Geneva; 2019.
2. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, vd. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. The Lancet. Şubat 2016;387(10018):587-603. doi:10.1016/S0140-6736(15)00837-5
3. Türkiye İstatistik Kurumu(TÜİK). Doğum İstatistikleri Bülteni [İnternet]. Ankara; 2022. Erişim adresi: https://www.tuik.gov.tr
4. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, vd. Stillbirths: recall to action in high-income countries. The Lancet. Şubat 2016;387(10019):691-702. doi:10.1016/S0140-6736(15)01020-X
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Spong CY, Hoffman BL, vd., editörler. Williams obstetrics. 26th edition. New York: McGraw Hill Medical; 2022. 1 s. (McGraw-Hill's AccessMedicine).
6. Management of Stillbirth: Obstetric Care Consensus No, 10. Obstet Gynecol. Mart 2020;135(3):e110-32. doi:10.1097/AOG.0000000000003719
7. Arakawa M, Hasegawa K, Funatsu K. Application of the novel molecular alignment method using the Hopfield Neural Network to 3D-QSAR. J Chem Inf Comput Sci. 2003;43(5):1396-402. doi:10.1021/ci030005q PubMed PMID: 14502472.
8. Rifai N, Horvath AR, Wittwer C, Tietz NW, editörler. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Sixth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2018. 1867 s.
9. Yıldız,A. Nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranının intrauterin fetal ölümlerde klinik önemi: Sistematik bir derleme. Türk Jinekoloji Ve Obstet Derneği Derg. 2022;19(2):98-105.
10. Hu B, Yang XR, Xu Y, Yun-Fan Sun, Sun C, Guo W, vd. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 01 Aralık 2014;20(23):6212-22. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
11. Frøen JF, Gordijn SJ, Abdel-Aleem H, Bergsjø P, Betran A, Duke CW, vd. Making stillbirths count, making numbers talk - Issues in data collection for stillbirths. BMC Pregnancy Childbirth. Aralık 2009;9(1):58. doi:10.1186/1471-2393-9-58
12. Flenady V, Frøen JF, Pinar H, Torabi R, Saastad E, Guyon G, vd. An evaluation of classification systems for stillbirth. BMC Pregnancy Childbirth. Aralık 2009;9(1):24. doi:10.1186/1471-2393-9-24
13. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. BMJ. 12 Kasım 2005;331(7525):1113-7. doi:10.1136/bmj.38629.587639.7C

14. Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, vd. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. Lancet Glob Health. Şubat 2016;4(2):e98-108. doi:10.1016/S2214-109X(15)00275-2
15. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, vd. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Nisan 2011;377(9774):1331-40. doi:10.1016/S0140-6736(10)62233-7
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth (Green-top Guideline No.55 [İnternet]. London; 2017. Erişim adresi: https://www.rcog.org.uk
17. Agaoglu Z, Tanacan A, Ipek G, Peker A, Ozturk Agaoglu M, Sahin D. Systemic Inflammation Response Index and Systemic Immune-inflammation Index for Prediction of Pregnancy Loss: a Case–control Study. Reprod Sci. Haziran 2024;31(6):1565-72. doi:10.1007/s43032-024-01506-x
18. Zhu J, Li Z, Deng Y, Lan L, Yang J. Comprehensive reference intervals for white blood cell counts during pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 05 Ocak 2024;24(1):35. doi:10.1186/s12884-023-06227-8
19. Hai L, Hu ZD. The clinical utility of neutrophil to lymphocyte ratio in pregnancy related complications: a mini-review. J Lab Precis Med. Ocak 2020;5:1-1. doi:10.21037/jlpm.2019.10.03
20. Kırat S. The Effect of Systemic Inflammation on Newborns: The Prognostic Value of the Aggregate Systemic Inflammation Index (AISI) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI). Diagnostics. 17 Haziran 2025;15(12):1544. doi:10.3390/diagnostics15121544
21. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu J yue, Zhang L li, Tao YM, vd. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. J Reprod Immunol. Nisan 2019;132:29-34. doi:10.1016/j.jri.2019.02.001
22. Atallah A, Piccin G, Dubernard G, Abdul-Hay MJ, Cortet M, Huissoud C. Fibrinogen for the prediction of severe maternal complications in placental abruption with fetal death after 24 weeks of gestation. Int J Gynecol Obstet. Mart 2023;160(3):900-5. doi:10.1002/ijgo.14417
23. Sener S, Uysal G, Adiguzel C, Okcu NT. Analysis of maternal fetal outcomes and complete blood count parameters according to the stages of placental abruption: a retrospective study. Eur J Med Res. 18 Haziran 2025;30(1):489. doi:10.1186/s40001-025-02778-y
24. Manten GTR, Franx A, Sikkema JM, Hameeteman TM, Visser GHA, De Groot PG, vd. Fibrinogen and high molecular weight fibrinogen during and after normal pregnancy. Thromb Res. Ocak 2004;114(1):19-23. doi:10.1016/j.thromres.2004.04.008
25. Fuse Y, Mukai H, Nagae T, Mochida T. [Blood coagulation and fibrinolysis activities during normal pregnancy and fetal growth--study based on estimated fetal body weight]. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. Eylül 1991;43(9):1201-8. PubMed PMID: 1919180.
26. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. Am J Obstet Gynecol. Ekim 2015;213(4):S29-52. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.040
27. Lee JH, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Maternal Blood: A Clue to Suspect Amnionitis. J Clin Med. 17 Haziran 2021;10(12):2673. doi:10.3390/jcm10122673

28. Póka R, Damjanovich P, Károlyi P, Miszti-Blasius K, Kerényi A, Kappelmayer J. Fibrinogen levels in pregnancy have a prognostic role in preeclampsia and in massive obstetric haemorrhage. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Kasım 2016;206:259. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.027
29. Doğru Ş, Ezveci H, Yaman FK, Metin ÜS, Acar A. Role of the Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Immune-Response Index in the Prediction of Adverse Outcomes in Pregnant Women With Antiphospholipid Syndrome. Am J Reprod Immunol. Ocak 2025;93(1):e70032. doi:10.1111/aji.70032