T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İKİNCİ TRİMESTERDE İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN FETAL GELİŞİM KISITLILIĞINI (FGK) VE DUKTUS VENOZUS DİYASTOLİK AKIM KAYBINI (DAK) ÖN GÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Rümeysa SÜLEYMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İKİNCİ TRİMESTERDE İNFLAMATUAR İNDEKSLERİN FETAL GELİŞİM KISITLILIĞINI (FGK) VE DUKTUS VENOZUS DİYASTOLİK AKIM KAYBINI (DAK) ÖN GÖRMEDEKİ ROLÜ

Dr. Rümeysa SÜLEYMAN

Tez Danışmanı: Pakizer Banu KILIÇOĞLU DANE

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Eğitim kliniğimizin kurumsal standartlarını belirleyen ve akademik disipliniyle bizlere liderlik eden Başhekimimiz ve eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim Polat'a;

Cerrahi pratiğimizin oluşmasında sadece bir eğitmen değil, aynı zamanda bir yol gösterici olarak yanımızda olan, tecrübesini cömertçe paylaşarak mesleki yeterliliğimizi şekillendiren kıymetli hocam Prof. Dr. Berna Aslan'a;

Bu çalışmanın akademik bir metne dönüşme sürecindeki titiz yönlendirmeleri, metodolojik katkıları ve yapıcı eleştirileriyle yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane'ye;

Klinik eğitimimin her aşamasında farklı yetkinlik alanlarıyla ufkumu genişleten hocalarım Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Barış Kaya, Doç. Dr. Hakan Erenel, Doç. Dr. İlkbâl Temel Yüksel, Doç. Dr. Gülhan Güneş Elçi, Doç. Dr. Mustafa Can Sivas, Dr. Öğr. Üyesi Gözde Şahin'e;

Tez verilerinin anlamlı bir bütüne dönüşmesindeki profesyonel analizleri ve katkıları için Doç. Dr. Ayşe Süleyman'a;

Mesleğin zorlu anlarını paylaşılan anılara dönüştüren tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik uzmanlarımıza;

Varlıklarıyla en büyük desteğim olan annem Fatma Temel, babam Hasan Fehmi Temel ve abilerim Mehmet Emin Temel ve Mustafa Emre Temel'e;

Bana zamanın hem değerini hem de ne kadar hızlı geçtiğini her gün yeniden öğreten biricik kızım Ahsen Süleyman'a ve sevgili eşim Kanullah Süleyman'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rümeysa Süleyman

Ocak 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **v**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

KISALTMALAR ..... **vii**

ÖZET ..... **ix**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. SGA & FGA AYRIMI 3

2.1.1. Delphi Prosedürü 4

2.1.1.1. Erken başlangıçlı FGR (Early FGR) 4

2.1.1.2. Geç başlangıçlı FGR (Late FGR) 5

2.1.2. SMFM ve ACOG Yaklaşımları 6

2.2. FGR PATOFİZYOLOJİSİ 6

2.2.1. Defektif Trofoblast İnvazyonu ve Spiral Arter Remodeling 6

2.2.2. Oksidatif Stres ve İnflamatuar Kaskad 7

2.3. SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLER VE HEMATOLOJİK BELİRTEÇLER 8

2.3.1. NLR 8

2.3.2. PLR 9

2.3.3. SII 9

2.3.4. Diğer İndeksler (MLR, SIRI, PIV) 10

2.3.4.1. Monosit /lenfosit oranı (MLR) 10

2.3.4.2. Sistemik inflamatuar yanıt indeksi *(Systemic inflammatory response index; SIRI)* 10

2.3.4.3. Pan-immün-inflamasyon değeri *(Pan-immune-inflammation value; PIV)* 10

2.4. FETAL HEMODİNAMİK ADAPTASYON VE DUKTUS VENOSUS 10

2.4.1. Arteriyel Redistribüsyon *(Brain Sparing Effect)* 10

2.4.2. Venöz Dolaşım ve Duktus Venosus 11

2.5. İNFLAMATUAR İNDEKSLER VE DUKTUS VENOSUS ARASINDAKI İLİŞKİ 12

2.5.1. Patofizyolojik Bağlantı 12

2.5.2. Güncel Çalışma Bulguları 13

2.6. KLİNİK YÖNETİM VE DOĞUM ZAMANLAMASI 13

3. GEREÇ VE YÖNTEM 15

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI, ORTAMI VE ETİK KURUL ONAYI 15

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE GRUP TANIMLAMALARI 15

3.3. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 16

3.4. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME VE TANISAL KRİTERLER 17

3.5. VERİ TOPLAMA VE LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ 17

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 18

4. BULGULAR 19

5. TARTIŞMA 29

6. SONUÇ 37

7. KAYNAKLAR 39

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Erken başlangıçlı FGR tanı kriterleri (32. haftadan önce) 5

Tablo 2. Geç başlangıçlı FGR tanı kriterleri (32. hafta ve sonrası) 5

Tablo 3. FGR yönetiminde doppler bulgularına göre risk sınıflandırması 14

Tablo 4. Çalışma gruplarına göre demografik ve maternal karakteristiklerin karşılaştırılması ve post-hoc analiz sonuçları 19

Tablo 5. Çalışma gruplarına göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması ve post-hoc analiz sonuçları 20

Tablo 6. Çalışma gruplarına göre sistemik inflamasyon indekslerinin karşılaştırılması ve post-hoc analiz sonuçları 21

Tablo 7. Tüm çalışma grubunda klinik parametreler ve inflamasyon indeksleri arasındaki korelasyon analizi 22

Tablo 8. Duktus venosusta akım kaybını ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin tanısal performansı 23

Tablo 9. DAK gelişimini öngörmede bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi 27

Tablo 10. FGR gelişimini öngörmede bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi 27

Tablo 11. FGR'li olgularda DAK gelişimini öngören bağımsız risk faktörleri (Gebelik haftası dışlanmış model) 28

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Duktus venosus akım kaybı olanları ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin ROC eğrileri 24

Şekil 2. DAK grubunu FGR grubundan ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin ROC eğrileri. 25

Şekil 3. FGR grubunu AGA'dan ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin ROC eğrileri 26

KISALTMALAR

AC : Abdominal Circumference (Karın Çevresi)

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

AEDF : Absent End-Diastolic Flow (Diyastol Sonu Akım Kaybı)

AGA : Appropriate for Gestational Age (Gebelik Yaşına Uygun)

AUC : Area Under Curve (Eğri Altında Kalan Alan)

BMI : Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

BPD : Biparietal Diameter (Biparietal Çap)

CPR : Cerebroplacental Ratio (Serebroplasental Oran)

DAK : Duktus Venosus Akım Kaybı

DV : Duktus Venosus

EFW : Estimated Fetal Weight (Tahmini Fetal Ağırlık)

FGR : Fetal Growth Restriction (Fetal Büyüme Kısıtlılığı)

FL : Femur Length (Femur Uzunluğu)

GA : Güven Aralığı

Hb : Hemoglobin

HC : Head Circumference (Baş Çevresi)

Hct : Hematokrit

IG : İmmatür Granülosit

ISUOG : International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

IUGR : Intrauterine Growth Restriction (İntrauterin Gelişme Geriliği)

LMR : Lenfosit/Monosit Oranı

LPR : Lenfosit/Trombosit Oranı

MCA : Middle Cerebral Artery (Orta Serebral Arter)

MLR : Monosit/Lenfosit Oranı

MPR : Monosit/Trombosit Oranı

NLR : Nötrofil/Lenfosit Oranı

OR : Odds Ratio (Rölatif Risk)

PI : Pulsatilite İndeksi

PIV : Pan-İmmün-İnflamasyon Değeri

PLR : Trombosit/Lenfosit Oranı

REDF : Reverse End-Diastolic Flow (Ters Diyastolik Akım)

ROC : Receiver Operating Characteristic

SGA : Small for Gestational Age (Gebelik Haftasına Göre Küçük)

SII : Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

SIRI : Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi

SMFM : Society for Maternal-Fetal Medicine

UA : Umbilikal Arter

WBC : White Blood Cell (Beyaz Küre)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ikinci trimester maternal hemogram parametrelerinden türetilen sistemik inflamatuar indekslerin (NLR, PLR, SII, LPR vb.); duktus venosus akım kaybı (DAK) ile komplike olmuş ağır fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), izole FGR ve sağlıklı gebelikler (AGA) arasındaki düzeylerini karşılaştırmak ve bu indekslerin DAK gelişimini öngörmedeki prognostik değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2021-2025 yılları arasında takip edilen toplam 371 gebe (142 DAK, 119 izole FGR ve 110 AGA) retrospektif kohort tasarımında incelendi. Katılımcıların ikinci trimester hemogram verileri, sistemik inflamasyon indeksleri ve Doppler ultrasonografi bulguları analiz edildi. Tanısal performans ROC analizi ile, bağımsız risk faktörleri ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: DAK grubunda maternal hemoglobin (medyan 11.9 g/dL) ve lenfosit sayısı (2.18 x10^9/L), FGR ve AGA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$). Klasik inflamatuar belirteçlerin (NLR ve PLR) aksine, Lenfosit/Trombosit Oranı (LPR), DAK grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunan ve DAK varlığı ile pozitif korelasyon gösteren tek parametre oldu. ROC analizinde LPR > 9.30 kesme değerinin DAK'ı öngörmede anlamlı olduğu belirlendi (AUC=0.639, $p<0.001$). Çok değişkenli regresyon analizinde, gebelik haftasından bağımsız olarak yüksek LPR (OR=1.2) ve yüksek maternal hemoglobin düzeyi (OR=1.5), DAK gelişimi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlandı.

Sonuç: Duktus venosus akım kaybı ile seyreden ağır FGR olguları, sistemik maternal lenfositoz ve hemokonsantrasyon ile karakterize özgün bir immünolojik fenotipe sahiptir. LPR, fetal dekompansasyonun ve asidozun habercisi olan DAK'ı öngörmede NLR ve PLR'den daha üstün, yeni ve bağımsız bir belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: Fetal büyüme kısıtlılığı, Duktus venosus, Enflamasyon, Lenfosit/Trombosit oranı, Hemoglobin.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to compare the levels of systemic inflammatory indices derived from second-trimester maternal hemogram parameters (NLR, PLR, SII, LPR, etc.) among severe fetal growth restriction (FGR) complicated by ductus venosus flow loss (DAK), isolated FGR, and healthy pregnancies (AGA), and to determine their prognostic value in predicting DAK development.

Material and Method: A total of 371 pregnant women (142 DAK, 119 isolated FGR, and 110 AGA) followed up at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between 2021 and 2025 were analyzed in a retrospective cohort design. Second-trimester hemogram data, systemic inflammation indices, and Doppler ultrasound findings of the participants were analyzed. Diagnostic performance was evaluated using ROC analysis, and independent risk factors were assessed via multivariate logistic regression analysis.

Results: Maternal hemoglobin (median 11.9 g/dL) and lymphocyte count (2.18 $x10^9$/L) were found to be significantly higher in the DAK group compared to the FGR and AGA groups ($p<0.001$). Unlike classical inflammatory markers (NLR and PLR), the Lymphocyte-to-Platelet Ratio (LPR) was the only parameter found to be significantly higher in the DAK group and positively correlated with the presence of DAK. ROC analysis indicated that an LPR cut-off value of > 9.30 was significant in predicting DAK (AUC=0.639, $p<0.001$). In multivariate regression analysis, high LPR (OR=1.2) and high maternal hemoglobin levels (OR=1.5) were identified as independent risk factors for DAK development, independent of gestational age.

Conclusion: Severe FGR cases presenting with ductus venosus flow loss exhibit a unique immunological phenotype characterized by systemic maternal lymphocytosis and hemoconcentration. LPR is a novel and independent marker superior to NLR and PLR in predicting DAK, which heralds fetal decompensation and acidosis.

Keywords: Fetal growth restriction, Ductus venosus, Inflammation, Lymphocyte-to-platelet ratio, Hemoglobin.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal büyüme kısıtlılığı (*Fetal growth restriction; FGR*), fetüsün genetik büyüme potansiyeline ulaşamamasını ifade eder. Tüm gebeliklerin %5-10'unu etkileyen bu patoloji, sadece artmış perinatal mortalite ve morbidite (asfiksi, nekrotizan enterokolit, nörolojik sekeller) ile değil, aynı zamanda erişkin dönemde kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskinde artışla da ilişkilendirilmektedir.

FGR patofizyolojisinin merkezinde, yetersiz trofoblastik invazyon ve spiral arterlerin fizyolojik dönüşümünün bozulması sonucu gelişen "plasental yetmezlik" yer almaktadır. Bu süreç, sadece lokal bir uteroplasental perfüzyon bozukluğu ile sınırlı kalmayıp, maternal dolaşımda proinflamatuar sitokinlerin artışı ve endotel disfonksiyonu ile karakterize sistemik bir inflamatuar yanıta yol açmaktadır.

Klinik yönetimde en kritik aşama, büyüme kısıtlılığı olan fetüsler arasında, hipoksinin derinleştiği ve fetal asidoz riskinin arttığı olguları ayırt edebilmektir. Bu ayrımda "altın standart" yöntem, *Duktus venosus (DV)* Doppler ultrasonografisidir. Duktus venosus akımında bozulma (akım kaybı veya ters akım - DAK), fetal hemodinamik dekompansasyonun ve yaklaşmakta olan intrauterin ölümün en güçlü habercisidir. Ancak Doppler ultrasonografi ileri düzey uzmanlık gerektiren, operatör bağımlı ve anlık hemodinamik durumu yansıtan bir yöntemdir. Bu nedenle, plasental hasarın şiddetini ve yaklaşmakta olan fetal dekompansasyonu öngörebilecek, kolay ulaşılabilir ve objektif biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda, hemogram parametrelerinden türetilen Nötrofil /Lenfosit Oranı *(Neutrophile/ Lymphocyte Ratio; NLR)*, Trombosit /Lenfosit Oranı *(Platelet/ Lymphocyte Ratio; PLR)* ve Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi *(SII)* gibi belirteçlerin, sistemik inflamasyon derecesini yansıttığı gösterilmiştir. Mevcut literatürde bu belirteçlerin FGR varlığı ile ilişkisi araştırılmış olsa da, hastalığın şiddeti (doppler bulgularının ağırlığı) ile korelasyonu ve özellikle ağır DAK olgularını öngörmedeki prognostik değeri henüz netlik kazanmamıştır.

Bu çalışmanın temel amacı, ikinci trimester maternal hemogram parametrelerinden türetilen inflamatuar belirteçlerin, ağır fetal büyüme kısıtlılığı

(duktus venosus akım kaybı; DAK), izole FGR ve sağlıklı gebelikler *(Appropriate for Gestational Age; AGA)* arasındaki düzeylerini karşılaştırmaktır.

Bu temel amaç doğrultusunda çalışmanın spesifik hedefleri şunlardır:

1. NLR, PLR, MLR, SII ve SIRI gibi inflamatuar indekslerin, izole FGR olgularını sağlıklı gebelerden ayırt etmedeki tanısal performansını ROC analizi ile belirlemek.
2. Söz konusu belirteçlerin, kötü perinatal sonuçların ve fetal asidozun habercisi olan DAK durumunu öngörmedeki prognostik gücünü ve "hastalık şiddeti" ile ilişkisini ortaya koymak.
3. Klinik kullanım için, FGR ve DAK riskini öngörmede en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip optimal kesim (cut-off) değerlerini saptamak.
4. Maternal demografik özellikler ve diğer karıştırıcı faktörler kontrol edildiğinde, inflamatuar belirteçlerin ağır FGR gelişimi için bağımsız birer risk faktörü olup olmadığını çok değişkenli analizlerle test etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Perinatoloji pratiğinde FGR veya eski adıyla intrauterin gelişme geriliği *(Intrauterine Growth Restriction; IUGR)*, perinatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Fetüsün genetik büyüme potansiyeline ulaşamaması durumu olarak tanımlanan FGR, sadece intrauterin dönemde değil, neonatal süreçte ve hatta yetişkinlik hayatında kalıcı sağlık sorunlarına yol açabilen kompleks bir patolojidir (1). Geleneksel olarak fetal büyümenin değerlendirilmesinde ultrasonografik biyometri ve tahmini fetal ağırlık *(Estimated Fetal Weight, EFW)* ölçümleri temel alınsa da, son yıllarda yapılan moleküler ve klinik çalışmalar, FGR'nin sadece "küçük bir fetüs" olmaktan öte, plasental yetmezlik zemininde gelişen sistemik bir sendrom olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sendromun patofizyolojisinde plasental invazyon defektleri, vasküler remodeling başarısızlığı, oksidatif stres ve maternal sistemik immün aktivasyon (inflamasyon) önemli rol oynamaktadır (2,3).

Duktus venosus akım bozuklukları, fetal hipoksinin asidoza evrildiği ve miyokardiyal dekompansasyonun başladığı kritik eşiği temsil eder. DV akımının bozulması (a-dalgası kaybı veya ters akım), intrauterin ölüm riskinin en güçlü prediktörüdür (4). Ancak Doppler bulgularının bozulması genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Bu nedenle henüz Doppler bulguları bozulmadan veya FGR kliniği oturmadan önce, plasental hasarın boyutunu ve fetal risk durumunu yansıtabilecek erken, non-invaziv ve kolay erişilebilir belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda maternal hemogram parametrelerinden türetilen nötrofil/lenfosit oranı (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR), trombosit/lenfosit oranı (Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (Systemic Immune-Inflammation Index, SII) gibi inflamatuar indeksler, FGR patogenezindeki sistemik inflamasyonu yansıtma potansiyelleri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir (5-7).

2.1. SGA & FGA AYRIMI

Obstetrik literatürde uzun yıllar boyunca "gebelik haftasına göre küçük" *(Small for Gestational Age; SGA)* ve "fetal büyüme kısıtlılığı" (FGR) terimleri birbirinin

yerine kullanılmıştır. Ancak güncel konsensüsler, bu iki durumun prognoz ve yönetim açısından birbirinden kesin çizgilerle ayrılması gerektiğini vurgulamaktadır (8,9).

SGA: İstatistiksel bir tanımdır. Genellikle EFW veya karın çevresinin *(Abdominal Circumference; AC)* popülasyon tabanlı referans eğrilerinde 10. persentilin altında olmasını ifade eder. SGA grubundaki fetüslerin bir kısmı (%50-70), genetik potansiyeli nedeniyle küçük olan ancak plasental fonksiyonları normal, sağlıklı fetüslerden (konstitüsyonel küçük) oluşur. Bu grupta perinatal morbidite riski, normal büyüyen fetüslerden anlamlı derecede yüksek değildir (10).

FGR: Patolojik bir süreci ifade eder. Plasental yetmezlik gibi bir sebebe bağlı olarak fetüs genetik büyüme potansiyeline ulaşamaz. FGR tanısı alan fetüsler, 10. persentilin üzerinde olsalar bile (örneğin büyüme eğrisinde ciddi düşüş gösterenler), hipoksi ve intrauterin ölüm riski altındadır (1).

Bu ayrımın yapılamaması, sağlıklı SGA bebeklerin gereksiz yere erken doğurtulmasına (iatrojenik prematürite) veya 10. persentil üzerinde olan ancak büyümesi duraklamış FGR'li bebeklerin gözden kaçırılmasına (önlenebilir ölü doğum) neden olabilmektedir (11).

2.1.1. Delphi Prosedürü

FGR tanısındaki heterojeniteyi gidermek amacıyla 2016 yılında "Delphi Prosedürü" kullanılarak uluslararası bir uzlaşı metni yayınlanmıştır (12). Bu konsensüs, FGR'yi gebelik haftasına göre "erken" ve "geç" başlangıçlı olarak iki fenotipe ayırır. Bu ayrım, hastalığın patofizyolojisi, klinik seyri ve Doppler bulgularındaki farklılıklar nedeniyle kritiktir.

2.1.1.1. Erken başlangıçlı FGR (Early FGR)

Genellikle 32. gebelik haftasından önce tanı konulur. Bu fenotipte plasental patoloji (maternal vasküler perfüzyon bozukluğu) oldukça ağırdır. Sıklıkla preeklampsi ile birliktelik gösterir. İmmatürite nedeniyle fetal hipoksiye tolerans daha yüksektir; ancak Doppler'de umbilikal arterde akım kaybı belirgindir (12).

Tanı için aşağıdaki kriterlerden en az biri sağlanmalıdır:

Tablo 1. Erken başlangıçlı FGR tanı kriterleri (32. haftadan önce)

Kriter Tipi	**Parametreler**
Tek başına yeterli *(Solitary)*	1. AC < 3. persentil 2. EFW < 3. persentil 3. Umbilikal arterde (UA) diyastol sonu akım kaybı *(Absent end-diastolic flow; AEDF)*
Katkı sağlayan *(Contributory)*	Aşağıdaki iki kriterin kombinasyonu: 1. AC veya EFW < 10. persentil 2. UA-PI > 95. persentil veya uterin arter PI > 95. persentil

Kaynak: Gordijn ve ark., 2016 (12)

2.1.1.2. Geç başlangıçlı FGR (Late FGR)

Otuz ikinci gebelik haftasından sonra ortaya çıkar. Plasental hasar genellikle histopatolojik olarak daha hafiftir; ancak fetüsün artan metabolik ihtiyacını karşılamada yetersiz kalır. Bu grupta umbilikal arter Doppler bulguları genellikle normaldir, ancak serebral redistribüsyon (beyin koruma etkisi) tipiktir. Geç FGR, ölü doğumların en sık nedenlerinden biridir; çünkü tanı konulması zordur (13).

Tanı için aşağıdaki kriterlerden en az biri veya kombine kriterler sağlanmalıdır:

Tablo 2. Geç başlangıçlı FGR tanı kriterleri (32. hafta ve sonrası)

Kriter Tipi	**Parametreler**
Tek başına yeterli *(Solitary)*	1. AC < 3. persentil 2. EFW < 3. persentil
Katkı sağlayan *(Contributory)*	Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi: 1. AC veya EFW < 10. persentil 2. Büyüme eğrisinde > 2 kartil (50 persentil) düşüş 3. Serebroplasental oran (CPR) < 5. persentil veya UA-PI > 95. persentil

Kaynak: Gordijn ve ark., 2016 (12)

2.1.2. SMFM ve ACOG Yaklaşımları

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) ve *Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM),* klinik pratikte sadeliği korumak adına FGR tanısı için öncelikli olarak EFW veya AC'nin 10. persentilin altında olmasını kullanmaktadır. Ancak SMFM, ciddi FGR (EFW < 3. persentil) ile daha hafif formlar (3-10. persentil) arasındaki risk farkını kabul eder (14). *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)* ise Delphi kriterlerini tamamen benimseyerek Doppler parametrelerinin tanısal sürece entegrasyonunu güçlü bir şekilde önermektedir (4).

Yapılan validasyon çalışmalarında, Delphi kriterlerinin olumsuz neonatal sonuçları öngörmede geleneksel yöntemlere göre daha yüksek bir prediktif değere sahip olduğu, ancak SGA vakalarını yakalamada daha düşük sensitiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (15).

2.2. FGR PATOFİZYOLOJİSİ

FGR'nin etiyolojisi multifaktöryel olup maternal (hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, malnütrisyon), fetal (kromozomal anomaliler, enfeksiyonlar) ve plasental nedenleri içerir. Ancak FGR vakalarının büyük çoğunluğu, özellikle preeklampsi ile ilişkili olanlar uteroplasental yetmezlik zemininde gelişir (16).

2.2.1. Defektif Trofoblast İnvazyonu ve Spiral Arter Remodeling

Normal bir gebelikte implantasyonun erken aşamalarında ekstravillöz sitotrofoblastlar *(Extravillous Cytotrophoblast; EVT)*, maternal desiduayı ve myometriumun iç üçte birlik kısmını invaze eder. Bu hücreler, maternal spiral arterlerin duvarındaki musküler ve elastik tabakayı yıkarak yerine fibrinoid materyal biriktirir. Bu süreç *"spiral arter remodeling"* olarak adlandırılır. Sonuç olarak, dar çaplı, yüksek dirençli ve vazokonstriktörlere duyarlı spiral arterler; geniş çaplı, düşük dirençli ve yüksek debili damarlara dönüşür. Bu dönüşüm, intervillöz boşluğa sürekli ve bol miktarda kan akışını güvence altına alır (17).

FGR patogenezinde bu invazyon süreci yetersizdir (shallow invasion, yüzeyel invazyon). Sitotrofoblastlar myometriyal segmentlere ulaşamaz. Spiral arterler dar, yüksek dirençli ve maternal vazomotor kontrole duyarlı hâlde kalır. Sonuç olarak (18):

- Plasental iskemi: İntervillöz boşluğa gelen kan akımı azalır ve düzensizleşir (iskemi-reperfüzyon hasarı).
- Yüksek hızda akım: Dar damarlardan yüksek basınçla gelen kan villöz ağaca mekanik hasar verir *(shear stress).*
- Villöz hasar: Villuslarda fibrin birikimi, enfarktlar ve matürasyon defektleri gelişir.

2.2.2. Oksidatif Stres ve İnflamatuar Kaskad

Plasental iskemi ve hipoksi, sinsityotrofoblastların mitokondriyal fonksiyonlarını bozar ve reaktif oksijen türlerinin *(Reactive Oxygen Species; ROS - süperoksit anyonu, hidrojen peroksit)* üretimini artırır. Normal gebelikte artan ROS, antioksidan sistemlerle dengelenirken, FGR'de antioksidan kapasite yetersiz kalır ve "oksidatif stres" tablosu gelişir (19).

Oksidatif stres aşağıdaki patolojik süreçleri tetikler (20,21):

1. Sinsityotrofoblast apoptozu: Programlanmış hücre ölümü hızlanır.
2. İnflamatuar mediyatör salınımı: Hasarlı plasentadan maternal dolaşıma proinflamatuar sitokinler *(TNF-α, IL-6, IL-1β)*, anti-anjiyojenik faktörler *(sFlt-1, çözünür Endoglin)* ve sinsityal mikropartiküller *(Syncytiotrophoblast Microparticles, STBM)* salınır.
3. Endotel disfonksiyonu: Dolaşıma katılan bu faktörler, yaygın maternal endotel hasarına yol açar. Endotel disfonksiyonu, vazokonstriksiyonu artırarak hipertansiyona ve organ perfüzyon bozukluğuna (böbrek, karaciğer) neden olur.

Bu tablo, FGR'nin sadece lokal bir uterin sorun olmadığını, maternal sistemik bir inflamatuar hastalık *(Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu, Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS)* olduğunu göstermektedir (22).

2.3. SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLER VE HEMATOLOJİK BELİRTEÇLER

Plasental kaynaklı sistemik inflamasyon, maternal hematopoetik sistemde belirgin değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, hemogram parametrelerine yansır ve FGR'nin öngörülmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilir.

2.3.1. NLR

Subklinik inflamasyonun en güçlü ve en sık çalışılan belirteçlerinden biridir. İki farklı immünolojik sürecin dengesini yansıtır:

- Nötrofili, inflamasyonun aktif kolunu temsil eder. Plasental iskemi ve hasar, maternal serumda Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör *(Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF)*, IL-6 ve TNF-α düzeylerini artırır (23). G-CSF, kemik iliğinden nötrofil üretimini ve periferik kana salınımını uyarır. Ayrıca nötrofillerin fonksiyonel kapasitesini (fagositoz, oksidatif patlama) artırır (24). Hipoksi ve strese yanıt olarak artan endojen kortizol, nötrofillerin damar duvarından (marjinal havuz) dolaşıma geçmesini sağlar (demarjinasyon) ve nötrofil apoptozunu geciktirir. Bu durum, periferik kanda nötrofil sayısının artmasına neden olur (25).

- Lenfopeni immün regülasyon ve stres yanıtına bağlı ortaya çıkar. Artan kortizol seviyeleri, lenfositlerde apoptozu indükler ve lenfopoezi baskılar (26). Normal gebelikte fetusun reddini önlemek için T-regülatör hücreler artarken, FGR ve preeklampsi gibi durumlarda Th1/Th2 dengesi Th1 (proinflamatuar) lehine bozulur ve toplam lenfosit sayısı azalır (27).

Yapılan çalışmalar, FGR'li gebelerde (özellikle ikinci trimesterde) NLR düzeylerinin sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Örneğin, 2025 yılında yayınlanan retrospektif bir analizde, FGR grubunda NLR değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve NLR > 3.91 kesim değerinin FGR

tanısı için orta düzeyde duyarlılık sağladığı bildirilmiştir (5). Başka bir çalışmada ise NLR için kesim değeri ≥ 4.79 olarak bulunmuş ve %85.7 spesifite ile FGR tanısını desteklediği rapor edilmiştir (28).

2.3.2. PLR

PLR, hem inflamasyonu hem de protrombotik durumu yansıtan bir indekstir. İnflamasyonun erken evrelerinde artan IL-6 seviyeleri, karaciğerde Trombopoietin *(Thrombopoietin, TPO)* sentezini uyararak megakaryosit proliferasyonunu artırır. Bu durum "reaktif trombositoz"a yol açar (29). Ancak inflamasyonun şiddetlenmesi ve endotel hasarının yaygınlaşmasıyla birlikte trombosit aktivasyonu ve agregasyonu artar. Trombositlerin hasarlı endotel yüzeylerinde tüketilmeye başlamasıyla trombosit sayısı düşebilir (trombositopeni). Bu nedenle FGR ve preeklampside trombosit sayıları, hastalığın evresine göre değişkenlik gösterebilir (30). Bazı çalışmalar, FGR ve preeklampsi olgularında PLR'nin yükseldiğini ve bu yüksekliğin hastalığın şiddeti ile korele olduğunu bildirmektedir. Özellikle neonatal yoğun bakım ihtiyacı olan FGR vakalarında PLR'nin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (28). Ancak ağır preeklampsi zemininde gelişen FGR vakalarında trombosit yıkımına bağlı olarak PLR'nin düştüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (31).

2.3.3. SII

SII; nötrofil, trombosit ve lenfosit sayılarını tek bir formülde birleştiren, son yıllarda popülaritesi artan entegre bir indekstir (32):

SII = (Trombosit sayısı × Nötrofil sayısı) / Lenfosit sayısı

SII, inflamasyon (nötrofil), tromboz (trombosit) ve immün regülasyon (lenfosit) olmak üzere patogenezin üç ana ayağını kapsar. Yüksek SII değeri güçlü bir inflamatuar yanıtı, artmış pıhtılaşma eğilimini ve bozulmuş immün toleransı yansıtır (33). Güncel literatür (2024-2025), SII'nın FGR'yi öngörmede NLR ve PLR'den daha üstün olabileceğini öne sürmektedir. Ankara Etlik Şehir Hastanesi verilerine göre, ikinci trimesterde SII > 896 veya SII > 918 değerleri, FGR gelişimi ile anlamlı derecede ilişkilidir (5). Ayrıca SII yüksekliğinin olumsuz neonatal sonuçlar (Yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı, düşük APGAR skoru) ve preeklampsi şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (34).

2.3.4. Diğer İndeksler (MLR, SIRI, PIV)

2.3.4.1. Monosit /lenfosit oranı (MLR)

Monositler, doku makrofajlarına dönüşerek plasental yatakta sitokin salınımını (TNF-α, IL-1) yönetir. Yüksek MLR, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi, gebelik komplikasyonlarında da endotel hasarı ile ilişkilendirilmiştir (5).

2.3.4.2. Sistemik inflamatuar yanıt indeksi *(Systemic inflammatory response index; SIRI)*

[(Nötrofil × Monosit) / Lenfosit] formülü ile hesaplanır. Nötrofil ve monosit aktivasyonunu birlikte değerlendirdiği için kronik düşük dereceli inflamasyonu göstermede hassas olabilir. FGR vakalarında SIRI düzeylerinin yüksek olduğu ve fetal büyüme geriliğinin derecesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (28).

2.3.4.3. Pan-immün-inflamasyon değeri *(Pan-immune-inflammation value; PIV)*

[(Nötrofil × Trombosit × Monosit) / Lenfosit] formülü ile hesaplanır. Tüm hücresel elemanları içeren bu indeksin, özellikle kanser prognozunda kullanıldığı bilinmekle birlikte, obstetrikteki kullanımı henüz yenidir ve FGR ile ilişkisine dair veriler sınırlıdır (5).

2.4. FETAL HEMODİNAMİK ADAPTASYON VE DUKTUS VENOSUS

Plasental yetmezlik durumunda fetüs, sınırlı oksijen ve besin kaynaklarını en verimli şekilde kullanabilmek için kardiyovasküler sisteminde bir dizi adaptasyon mekanizmasını devreye sokar. Bu adaptasyonun temel amacı, hayati organların (beyin, kalp, sürrenal bezler) perfüzyonunu korumaktır.

2.4.1. Arteriyel Redistribüsyon *(Brain Sparing Effect)*

Fetal hipoksinin ilk belirtisi, periferik vasküler direncin artmasıdır. Plasental villöz damarların kaybı veya spiral arterlerin darlığı UA direncini artırır. Doppler ultrasonografide bu durum, UA pulsatilite indeksinin (PI) artması, ilerleyen evrelerde diyastolik akımın kaybı (AEDF) veya tersine dönmesi *(Reverse End-Diastolic Flow; REDF)* olarak izlenir. AEDF, plasental vasküler yatağın %60-70'inin fonksiyon dışı kaldığını gösterir (4).

Buna karşılık, fetal beyin damarları vazodilatasyona uğrar. Orta serebral arter *(Middle Cerebral Artery, MCA)* direnci düşer. Bu fenomen "beyin koruma etkisi" *(Brain sparing effect)* olarak adlandırılır. MCA-PI'nın düşmesi ve serebroplasental oranın *(Cerebroplacental Ratio; CPR = MCA-PI / UA-PI)* < 1 veya < 5. persentil olması, geç FGR'nin en hassas bulgusudur (35).

2.4.2. Venöz Dolaşım ve Duktus Venosus

Fetal venöz sistem, hemodinamik bozulmanın son kalesidir. DV, UV ile inferior vena kava *(Inferior Vena Cava, IVC)* arasında yer alan, karaciğer parankimini bypass ederek oksijenli kanı doğrudan kalbe ulaştıran bir şanttır.

Normal koşullarda umbilikal ven kanının %20-30'u DV üzerinden geçerken, geri kalanı portal sinüslere dağılır. Ancak hipoksi ve stres durumunda adrenerjik uyarı ile DV sfinkteri genişler ve şant oranı %70'e kadar çıkabilir. DV'den geçen kanın hızı yüksektir (akselerasyon) ve bu kan, sağ atriyumda *crista dividens* sayesinde foramen ovaleye yönlendirilerek sol atriuma, oradan da sol ventrikül ve aort yoluyla koroner damarlar ve beyne ulaştırılır (36).

DV akım trasesi trifaziktir ve kalp siklusunu yansıtır (37):

- S-dalgası (sistolik): Ventriküler sistol sırasında öne doğru yüksek hızlı akım.
- D-dalgası (diyastolik): Erken diyastolde ventriküler doluşa bağlı akım.
- a-dalgası (atriyal kontraksiyon): Atriyal sistol sırasında oluşan akım. Bu fazda kan hızı düşer ancak normalde ileri yöndedir.

FGR ilerledikçe ve fetal asidoz geliştikçe DV akım formu bozulur. Bu bozulmanın iki ana mekanizması vardır (38):

- Art yük (afterload) artışı: Plasental direncin aşırı artması (UA-PI artışı), sistemik vazokonstriksiyon ile birleşerek fetal kalbin önündeki yükü artırır. Sağ ventrikül, artan basınca karşı kan pompalamakta zorlanır.

- Miyokardiyal yetmezlik: Kronik hipoksi ve asidoz, miyokard metabolizmasını bozar. Kalp kasının gevşeme yeteneği azalır ve diyastolik disfonksiyon gelişir.

Sonuç olarak atriyal kontraksiyon sırasında (a-dalgası), sağ ventriküldeki diyastol sonu basınç o kadar yükselir ki, sağ atriyum basıncı DV basıncını aşar. Bu durumda DV'den kalbe doğru olan akım durur *(Absent a-wave, a-dalgası kaybı)* veya geriye kaçar *(Reverse a-wave, ters a-dalgası)*. DV a-dalgasında ters akım görülmesi, fetal ölüm riskinin %40-100 arasında olduğunu gösterir ve genellikle acil doğum endikasyonudur. Bir hafta içinde perinatal ölüm olasılığı çok yüksektir (4).

2.5. İNFLAMATUAR İNDEKSLER VE DUKTUS VENOSUS ARASINDAKI İLİŞKİ

2.5.1. Patofizyolojik Bağlantı

Maternal sistemik inflamasyon ile fetal venöz Doppler bozulması arasındaki ilişki, şu mekanizmalarla açıklanabilir:

- Plasental hasar: Maternal kanda saptanan yüksek NLR ve SII değerleri, plasental yataktaki inflamasyonun ve vasküler hasarın şiddeti ile doğru orantılıdır (2). Plasental hasar ne kadar şiddetliyse (villus kaybı), UA-PI (art yük, afterload) o kadar yüksektir. Yüksek afterload, DV a-dalgası kaybının temel nedenlerinden biridir. Dolayısıyla yüksek inflamatuar indeksler, dolaylı olarak yüksek plasental direnci ve DV bozulma riskini işaret eder.

- Sitokinlerin doğrudan kardiyotoksik etkisi: Maternal dolaşımdaki proinflamatuar sitokinler (IL-6, TNF-α) plasentayı geçebilir veya plasenta tarafından fetal dolaşıma salınabilir. Fetal İnflamatuar Yanıt Sendromu *(Fetal Inflammatory Response Syndrome, FIRS)* hakkında yapılan çalışmalarda, yüksek sitokin düzeylerinin fetal miyokard üzerinde depresif etki yarattığı, kontraktiliteyi ve kompliyansı bozduğu gösterilmiştir (39). Bu miyokardiyal disfonksiyon, DV akımının bozulmasını hızlandırır.

- Endotel disfonksiyonu ve mikro-tromboz: Maternal yüksek PLR ve SII, plasental mikrodolaşımda trombüs oluşumunu ve infarktları tetikleyebilir.

Bu durum fonksiyonel plasental alanı daha da azaltarak fetal hipoksiyi derinleştirir. Hipoksinin derinleşmesi DV şant mekanizmasının kapasitesini zorlar ve nihayetinde iflas etmesine neden olur (40).

2.5.2. Güncel Çalışma Bulguları

Literatürdeki veriler hipotezimizi destekler niteliktedir:

- Doppler ve lökositoz: Şiddetli preeklampsi ve FGR vakalarında, anormal UA Doppler bulgularına (DV bozulmasının öncüsü) sahip olan gebelerin, normal Doppler bulgularına sahip olanlara göre daha yüksek maternal lökosit ve nötrofil sayılarına sahip olduğu gösterilmiştir (41).

- İnflamasyon ve neonatal sonuçlar: Yüksek PLR ve NLR değerlerinin, düşük APGAR skorları ve asidoz (kordon kanı pH düşüklüğü) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (42). Fetal asidoz, DV a-dalgası kaybının fizyolojik temelidir. Dolayısıyla asidozu öngören bir belirtecin (NLR/PLR), asidozun Doppler yansıması olan DV bozulmasını da öngörmesi beklenir.

- Makine öğrenmesi ile entegrasyon: 2024 yılında yapılan bir çalışmada, SII ve nötrofil yüzdesi /albümin oranı *(Neutrophil percentage albumin ratio; NPAR)* gibi inflamatuar belirteçlerin Doppler parametreleri ile birlikte kullanıldığında, FGR tanısının ve olumsuz sonuçların öngörülmesinde tanısal doğruluğu artırdığı (AUC > 0.85) rapor edilmiştir (43).

2.6. KLİNİK YÖNETİM VE DOĞUM ZAMANLAMASI

FGR yönetimindeki temel ikilem, prematürite riskleri ile intrauterin ölüm riski arasındaki dengenin kurulmasıdır. Güncel kılavuzlar (ISUOG, SMFM), yönetim stratejilerini Doppler bulgularına dayandırmaktadır (4).

- UA AEDF: Genellikle 34. haftadan sonra doğum önerilir. O zamana kadar yakın takip (haftada 2-3 kez) ve kortikosteroid uygulaması yapılır.

- UA REDF: Perinatal mortalite riski çok yüksektir. 30-32. haftadan sonra doğum düşünülür.

- Duktus venosus (DV) ters a-dalgası: Fetal ölüm riskinin en yüksek olduğu durumdur. ISUOG ve TRUFFLE çalışması sonuçlarına göre 26-28. haftadan sonra DV bozukluğu saptandığında doğum kararı verilmelidir. Ancak 32. haftadan önce prematürite riskleri de göz önünde bulundurulmalıdır (44).

Tez konusu bağlamında, maternal inflamatuar indekslerin (NLR, SII) bu yönetim algoritmasına entegre edilmesi potansiyel bir yeniliktir. Eğer yüksek indeksler DV bozulmasını erken öngörmeyi başarırsa, bu hastalar "yüksek riskli" olarak sınıflandırılıp daha sık Doppler takibine alınabilir ve kortikosteroid uygulaması için ideal zamanlama *(rescue steroids)* daha hassas bir şekilde belirlenebilir.

Tablo 3. FGR yönetiminde doppler bulgularına göre risk sınıflandırması

Doppler Bulgusu	**Fizyolojik Mekanizma**	**Risk Düzeyi**	**Önerilen Yönetim (ISUOG/SMFM)**
UA PI > 95.p	Plasental direnç artışı (başlangıç)	Düşük /orta	Haftalık takip >37 hafta doğum
CPR < 5.p	Beyin koruma	Orta (Geç FGR için kritik)	Haftada 1-2 takip İndüksiyon düşünülebilir
UA AEDF	Plasental alan %60 kaybı	Yüksek	2-3 günde bir takip 34. hafta doğum
UA REDF	Plasental alan %70+ kaybı	Çok Yüksek	Hastaneye yatış 30-32. hafta doğum
DV Ters a-dalgası	Fetal asidoz ve kalp yetmezliği	Kritik (Ölümcül)	Acil doğum (Viyabilite sınırına göre)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI, ORTAMI VE ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Nisan 2021 ile 30 Nisan 2025 tarihleri arasında takip edilen gebelerin tıbbi kayıtlarının geriye dönük (retrospektif) olarak taranmasıyla gerçekleştirildi. Çalışma, vaka-kontrol tasarımında planlandı ve Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak yürütüldü.

Çalışma protokolü için Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar No: 2025-189, Tarih: 09.07.2025). Retrospektif tasarım gereği katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmasına gerek duyulmamış; ancak tüm veriler 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu (KVKK) kapsamında gizlilik ilkelerine uygun olarak işlenmiş ve kodlanarak anonim hale getirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU VE GRUP TANIMLAMALARI

Çalışmaya, belirtilen tarih aralığında kliniğimize başvuran, 18-40 yaş aralığında, tekiz gebeliği olan ve çalışma kriterlerini karşılayan toplam 371 gebe dahil edildi. Katılımcılar, klinik tanıları, fetal biyometrik ölçümleri ve Doppler ultrasonografi bulgularına göre üç farklı gruba ayrıldı:

- **Grup 1 (DAK grubu / Ağır FGR, n=142):** Duktus venosus Doppler ultrasonografisinde patolojik akım (a-dalgası kaybı veya ters a-dalgası) saptanan ve ağır fetal büyüme kısıtlılığı tanısı alan gebelikler bu gruba dahil edildi. Duktus venosus akım bozukluğu, atriyal kontraksiyon sırasındaki a-dalgasının kaybolması (absent) veya negatif yönde (reversed) olması şeklinde tanımlandı.

- **Grup 2 (İzole FGR grubu, n=119):** Duktus venosus akımı normal (pozitif a-dalgası) olan ancak FGR tanısı alan gebelikler bu gruba alındı. Bu grupta fetal biyometrik ölçümler ve/veya EFW gebelik haftasına göre 10. persentilin altında saptandı.

- **Grup 3 (Kontrol / AGA grubu, n=110):** Gebelik haftasına göre uyumlu büyüme gösteren (10-90. persentil aralığında), herhangi bir Doppler patolojisi olmayan, maternal ve fetal komplikasyon gelişmeyen sağlıklı gebelikler kontrol grubu olarak belirlendi.

3.3. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildeydi:

- 18-40 yaş arası maternal yaş
- Tekiz gebelik
- Güvenilir son adet tarihi veya ilk trimester ultrasonografisi ile doğrulanmış gebelik haftası (CRL ölçümü)
- İkinci trimester hemogram verilerinin ve detaylı Doppler ultrasonografi kayıtlarının mevcut olması

Sonuçları etkileyebilecek potansiyel karıştırıcı faktörleri elimine etmek amacıyla dışlama kriterleri şu şekildeydi:

- Çoğul gebelikler
- Bilinen fetal kromozomal veya yapısal anomaliler
- Pregestasyonel diyabet
- Kronik hipertansiyon
- Otoimmün hastalıklar
- Hematolojik hastalıklar
- Erken membran rüptürü
- Aktif infeksiyon bulgusu
- Son 3 ayda kan transfüzyonu öyküsü
- Hemogram parametrelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı

3.4. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME VE TANISAL KRİTERLER

Tüm ultrasonografik değerlendirmeler, yüksek çözünürlüklü renkli Doppler ultrasonografi cihazı ve 3.5-5 MHz konveks transdüser kullanılarak, maternal-fetal tıp alanında en az 5 yıl deneyimli uzman hekimler tarafından yapıldı.

- Fetal biyometri: Biparietal çap *(Biparietal diameter; BPD)*, baş çevresi *(Head circumference; HC)*, abdominal çevre *(Abdominal circumference; AC)* ve femur uzunluğu *(Femur length; FL)* standart tekniklerle ölçüldü. Tahmini EFW, Hadlock formülü kullanılarak hesaplandı. FGR; EFW veya AC değerinin gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olması olarak tanımlandı.
- Duktus venosus Doppler tekniği: Ölçümler, fetusun hareketsiz olduğu dönemde, duktus venosusun isthmus bölgesinden, <30° insonasyon açısı ile gerçekleştirildi. Atriyal kontraksiyon sırasındaki akım (a-dalgası); pozitif (normal), absent (kayıp) veya reversed (ters akım) olarak sınıflandırıldı. Analiz için en az 3 ardışık ve kaliteli dalga formu kullanıldı.

3.5. VERİ TOPLAMA VE LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Demografik veriler (yaş, gravida, parite), fiziksel ölçümler (boy, kilo) ve obstetrik özellikler hastane veri tabanından kaydedildi. Vücut Kitle İndeksi *(Body-mass index; BMI)* [Ağırlık (kg) / Boy² (m²)] formülü ile hesaplandı.

Maternal venöz kan örnekleri, ikinci trimesterde, sabah saatlerinde (08:00-10:00) ve açlık durumunda antekübital venden K2-EDTA'lı tüplere alındı. Tam kan sayımı *(Complete blood count; CBC)* analizleri, otomatik hematoloji analizörü kullanılarak yapıldı. Sistemik inflamatuar yanıtı değerlendirmek için aşağıdaki indeksler mutlak hücre sayıları üzerinden hesaplandı:

- NLR (Nötrofil /Lenfosit Oranı): Nötrofil / Lenfosit
- PLR (Trombosit /Lenfosit Oranı): Trombosit / Lenfosit
- MLR (Monosit /Lenfosit Oranı): Monosit / Lenfosit
- SII (Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi): [(Trombosit × Nötrofil) / Lenfosit]
- SIRI (Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi): [(Nötrofil × Monosit) / Lenfosit]

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0* paket programı ile gerçekleştirildi.

- Normallik ve tanımlayıcı istatistikler: Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Verilerin çoğunluğu normal dağılım göstermediğinden, tanımlayıcı istatistikler medyan ve çeyrekler arası aralık [IQR: 25-75. persentil] olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu.

- Grup karşılaştırmaları: Üç grup arasındaki (DAK, FGR, AGA) sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Anlamlı farklılık saptanan değişkenler için, farkın kaynağını belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı ve tip I hatayı önlemek için Bonferroni düzeltmesi ($p<0.0167$ anlamlı kabul edildi) uygulandı.

- ROC analizi: Hemogram parametrelerinin ve inflamatuar indekslerin tanısal performansını belirlemek için ROC *(Receiver Operating Characteristic)* eğrisi analizi yapıldı. Her parametre için Eğri Altında Kalan Alan *(Area Under Curve; AUC)*, sensitivite, spesifite hesaplandı ve optimal kesim değerleri Youden indeksi (Sensitivite + Spesifite - 1) maksimize edilerek belirlendi.

- Çok değişkenli regresyon: Bağımsız risk faktörlerini belirlemek için Çok Değişkenli Lojistik Regresyon analizi (Geriye Dönük Eleme Yöntemi - *Backward LR*) uygulandı. DAK öngörü modelinde, gebelik haftası değişkeninin gruplar arasında tam ayrışma *(complete separation)* yaratması nedeniyle, bu değişken model dışında bırakılarak biyolojik inflamatuar yanıtın net değerlendirilmesi sağlandı.

- Anlamlılık düzeyi: Tüm analizlerde (Bonferroni düzeltmesi yapılanlar hariç) $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 371 gebe değerlendirmeye alındı. Çalışma popülasyonunun %38.3'ünü (n=142) DAK grubu, %32.1'ini (n=119) FGR grubu ve %29.6'sını (n=110) sağlıklı kontrol (AGA) grubu oluşturdu.

Grupların demografik ve maternal karakteristikleri Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Doğum haftası, maternal ağırlık ve BMI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p<0.001, p<0.001 ve p=0.001). Post-hoc analizlerde; gebelik haftasının her üç grup arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü (p<0.001). Anne yaşı açısından DAK grubu (Medyan: 29.0), FGR grubuna (Medyan: 27.0) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0.034). BMI ve Ponderal indeks değerlerinde ise FGR ve AGA grupları arasında anlamlı farklılık izlendi (sırasıyla p<0.001 ve p=0.002).

Tablo 4. Çalışma gruplarına göre demografik ve maternal karakteristiklerin karşılaştırılması ve post-hoc analiz sonuçları

Değişken	DAK (n=142)	FGR (n=119)	AGA (n=110)	p değeri†	Post-hoc (Mann-Whitney U)‡		
					DAK-FGR	DAK-AGA	FGR-AGA
Anne Yaşı (yıl)	29.00 (25.00–35.00)	27.00 (25.00–30.00)	27.00 (25.00–31.00)	**0.034**	**0.034***	**0.279**	**1.000**
Gravida	2.00 (1.00–3.00)	2.00 (1.00–3.00)	2.00 (1.00–3.00)	**0.283**	—	—	—
Parite	0.00 (0.00–2.00)	1.00 (0.00–2.00)	1.00 (0.00–2.00)	**0.092**	—	—	—
Anne Yaşı (yıl)	29.00 (25.00–35.00)	27.00 (25.00–30.00)	27.00 (25.00–31.00)	**0.034**	**0.034***	**0.279**	**1.000**
Gebelik Haftası	28.50 (26.57–31.00)	37.29 (37.00–38.21)	39.43 (38.71–40.14)	**<0.001**	**<0.001*****	**<0.001*****	**<0.001*****
Kilo (kg)	74.00 (67.00–83.00)	71.00 (62.50–80.00)	78.00 (70.00–88.00)	**<0.001**	**0.142**	**0.038***	**<0.001*****
Boy (m)	1.60 (1.57–1.65)	1.60 (1.58–1.65)	1.61 (1.60–1.65)	**0.355**	—	—	—
BMI (kg/m²)	28.90 (26.56–31.60)	27.77 (24.49–30.92)	30.30 (27.10–33.46)	**0.001**	**0.195**	**0.066**	**<0.001*****
Ponderal İndeks	17.86 (16.24–19.87)	17.58 (15.26–19.15)	18.58 (16.69–20.68)	**0.003**	**0.180**	**0.260**	**0.002****

DAK: Duktus venosus akım kaybı *(Ductus venosus flow loss)*, FGR: Fetal büyüme kısıtlılığı *(Fetal growth restriction)*, AGA: Gebelik yaşına uygun *(Appropriate for gestational age)*, BMI: Vücut kitle indeksi *(Body mass index)*

Veriler ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur.

† Kruskal-Wallis testi

‡ Bonferroni-adjusted p-values; *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

İkinci trimester maternal hemogram parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmuştur. Eritrosit parametreleri incelendiğinde; hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p<0.001). DAK grubu, medyan 11.9 g/dL hemoglobin ve %35.2 hematokrit düzeyleri ile AGA grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek değerlere sahipti (p<0.001). İnflamatuar hücre serileri değerlendirildiğinde; lenfosit sayısı ve yüzdesi DAK grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001). Spesifik olarak DAK grubunda medyan lenfosit sayısı 2.18 x10⁹/L iken, bu değer FGR grubunda 1.90 x10⁹/L ve AGA grubunda 1.86 x10⁹/L olarak ölçüldü. Monosit sayısı açısından ise DAK grubu, FGR grubuna göre anlamlı yüksekliğe sahipti (p=0.007).

Tablo 5. Çalışma gruplarına göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması ve post-hoc analiz sonuçları

Değişken	DAK (n=142)	FGR (n=119)	AGA (n=110)	p değeri†	Post-hoc (Mann-Whitney U)‡		
					DAK-FGR	DAK-AGA	FGR-AGA
WBC (10⁹/L)	10.15 (8.64–12.32)	9.79 (8.07–11.25)	9.72 (8.43–11.38)	**0.052**	—	—	—
Nötrofil (10⁹/L)	7.06 (5.73–8.97)	7.07 (5.87–8.46)	6.98 (6.04–8.62)	**0.877**	—	—	—
Lenfosit (10⁹/L)	2.18 (1.78–2.60)	1.90 (1.58–2.25)	1.86 (1.58–2.12)	**<0.001**	**<0.001*** **	**<0.001*** **	**1.000**
Monosit (10⁹/L)	0.66 (0.52–0.82)	0.58 (0.49–0.68)	0.62 (0.52–0.73)	**0.009**	**0.007****	**0.401**	**0.462**
Nötrofil (%)	69.45 (65.80–75.70)	73.40 (69.70–77.50)	73.05 (70.00–76.60)	**0.001**	**0.003****	**0.004****	**1.000**
Lenfosit (%)	22.25 (17.40–25.70)	19.10 (16.10–22.30)	18.60 (16.50–21.40)	**<0.001**	**0.004****	**0.001****	**1.000**
Monosit (%)	6.40 (5.30–7.70)	5.90 (5.20–6.90)	6.15 (5.40–7.00)	**0.085**	—	—	—
Hb (g/dL)	11.90 (11.20–12.80)	11.50 (10.90–12.20)	11.30 (10.80–12.00)	**<0.001**	**0.028***	**<0.001*** **	**0.190**
Hct (%)	35.20 (33.40–37.60)	34.30 (32.50–36.40)	33.50 (32.20–35.30)	**<0.001**	**0.041***	**<0.001*** **	**0.173**
Trombosit (10⁹/L)	236.00 (198.00–281.00)	246.00 (215.50–282.50)	236.00 (208.00–284.00)	**0.371**	—	—	—

DAK: Duktus venosus akım kaybı *(Ductus venosus flow loss)*, FGR: Fetal büyüme kısıtlılığı *(Fetal growth restriction)*, AGA: Gebelik yaşına uygun *(Appropriate for gestational age)*, BMI: Vücut kitle indeksi *(Body-mass index)*, WBC: Beyaz küre sayısı *(White blood cell count)*, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit *(Hematocrit)*. Veriler ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Pastel renkli hücreler gruplar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir.

† Kruskal-Wallis testi

‡ Bonferroni-adjusted p-values; *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

Sistemik inflamasyon indekslerine ilişkin analizler Tablo 6'da özetlenmiştir. Çalışmanın en dikkat çekici bulgusu olarak; NLR, PLR ve LPR değerlerinde DAK grubu, hem FGR hem de AGA gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ayrışmıştır (p<0.001). DAK grubunda medyan NLR (3.38) ve PLR (114.48) değerleri, diğer gruplara kıyasla belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır. SII açısından da DAK grubu (838.15), FGR (1004.32, p=0.003) ve AGA (689.81, p=0.013) gruplarından anlamlı farklılık göstermiştir. MLR ve LMR indekslerinde ise istatistiksel anlamlılık sadece DAK ve AGA grupları arasında gözlenmiştir (her iki parametre için p=0.013). İmmatür granülosit (IG) yüzdesi açısından DAK ve AGA grupları arasında sınırda anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0.049). SIRI, PIV ve fibrinojen değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6. Çalışma gruplarına göre sistemik inflamasyon indekslerinin karşılaştırılması ve post-hoc analiz sonuçları

Değişken	DAK (n=142)	FGR (n=119)	AGA (n=110)	p değeri†	Post-hoc (Mann-Whitney U)‡		
					DAK-FGR	DAK-AGA	FGR-AGA
IG (%)	0.60 (0.40–0.70)	0.65 (0.50–0.80)	0.70 (0.55–1.05)	**0.035**	**0.160**	**0.049***	**1.000**
NLR	3.38 (2.85–4.20)	3.82 (2.90–4.74)	3.70 (3.55–5.41)	**<0.001**	**0.003****	**0.001****	**1.000**
PLR	114.48 (87.70–143.75)	133.67 (113.15–153.08)	128.10 (107.00–153.24)	**<0.001**	**<0.001*****	**0.001****	**1.000**
MLR	0.29 (0.22–0.41)	0.25 (0.24–0.26)	0.36 (0.29–0.43)	**0.017**	**0.587**	**0.013***	**0.374**
SII	838.15 (672.60–1162.43)	1004.32 (495.48–1513.15)	689.81 (630.49–1092.53)	**0.001**	**0.003****	**0.013***	**1.000**
SIRI	2.31 (1.61–3.03)	1.67 (1.45–1.90)	2.37 (1.82–2.70)	**0.182**	—	—	—
PIV	556.04 (411.29–720.63)	426.50 (247.74–605.26)	411.74 (363.68–542.82)	**0.159**	—	—	—
LMR	3.43 (2.46–4.47)	3.95 (3.80–4.10)	2.82 (2.35–3.45)	**0.017**	**0.587**	**0.013***	**0.374**
LPR	8.81 (7.08–10.50)	8.38 (4.77–11.99)	8.79 (7.05–9.71)	**<0.001**	**<0.001*****	**0.001****	**1.000**
MPR	2.90 (2.32–3.84)	2.09 (1.25–2.92)	3.07 (2.24–3.45)	**0.010**	**0.011***	**0.119**	**1.000**

DAK: Duktus venosus akım kaybı *(Ductus venosus flow loss)*, FGR: Fetal büyüme kısıtlılığı *(Fetal growth restriction)*, AGA: Gebelik yaşına uygun *(Appropriate for gestational age)*, IG: İmmatür granülosit *(Immature granulocyte)*, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı *(Neutrophil-to-lymphocyte ratio)*, PLR: Trombosit-lenfosit oranı *(Platelet-to-lymphocyte ratio)*, MLR: Monosit-lenfosit oranı *(Monocyte-to-lymphocyte ratio)*, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi *(Systemic immune-inflammation index)*, SIRI: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi *(Systemic inflammation response index)*, PIV: Pan-immün-inflamasyon değeri *(Pan-immune-inflammation value)*, LMR: Lenfosit-monosit oranı *(Lymphocyte-to-monocyte ratio)*, LPR: Lenfosit-trombosit oranı *(Lymphocyte-to-platelet ratio)*, MPR: Monosit-trombosit oranı *(Monocyte-to-platelet ratio)*
Veriler ortanca (Q1–Q3) olarak sunulmuştur. Pastel renkli hücreler gruplar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir.
† Kruskal-Wallis testi, ‡ Bonferroni-adjusted p-values; *** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05

Tüm çalışma popülasyonunu kapsayan Spearman korelasyon analizi sonuçları Tablo 7'de verilmiştir. Gebelik haftası ile NLR (r=0.204, p<0.001), PLR (r=0.264, p<0.001), SII (r=0.206, p<0.001), MLR (r=0.158, p=0.002) ve IG (r=0.144, p=0.006) değerleri arasında pozitif yönlü; LMR (r=-0.158, p=0.002), LPR (r=-0.264, p<0.001) ve MPR (r=-0.152, p=0.004) değerleri arasında ise negatif yönlü anlamlı ilişki izlenmiştir.

Maternal hemoglobin (Hb) düzeyi ile PLR (r=-0.231, p<0.001) ve SII (r=-0.132, p=0.011) arasında negatif; LPR (r=0.231, p<0.001) ve MPR (r=0.166, p=0.001) arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Hematokrit düzeyi PLR ile negatif (r=-0.158, p=0.002), LPR (r=0.158, p=0.002) ve MPR (r=0.151, p=0.004) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Anne yaşı, BMI ve Ponderal indeks değerleri ile çalışılan inflamatuar indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 7. Tüm çalışma grubunda klinik parametreler ve inflamasyon indeksleri arasındaki korelasyon analizi

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1. Gebelik Haftası	1.000												
2. Anne Yaşı	r=-0.158 p=0.002	1.000											
3. BMI	r=0.049 p=0.353	r=0.196 p<0.001	1.000										
4. Hb (g/dL)	r=-0.230 p<0.001	r=0.121 p=0.020	r=0.071 p=0.181	1.000									
5. Hct (%)	r=-0.213 p<0.001	r=0.134 p=0.010	r=0.081 p=0.125	r=0.900 p<0.001	1.000								
6. IG (%)	r=0.144 p=0.006	r=0.095 p=0.067	r=0.022 p=0.680	r=-0.048 p=0.361	r=-0.057 p=0.270	1.000							
7. NLR	r=0.204 p<0.001	r=0.026 p=0.615	r=-0.008 p=0.887	r=-0.060 p=0.247	r=-0.046 p=0.379	r=0.296 p<0.001	1.000						
8. PLR	r=0.264 p<0.001	r=-0.020 p=0.702	r=-0.008 p=0.876	r=-0.231 p<0.001	r=-0.158 p=0.002	r=0.004 p=0.937	r=0.552 p<0.001	1.000					
9. MLR	r=0.158 p=0.002	r=-0.030 p=0.568	r=-0.015 p=0.772	r=-0.081 p=0.121	r=-0.028 p=0.588	r=0.291 p<0.001	r=0.572 p<0.001	r=0.298 p<0.001	1.000				
10. SII	r=0.206 p<0.001	r=-0.018 p=0.723	r=-0.009 p=0.863	r=-0.132 p=0.011	r=-0.074 p=0.153	r=0.228 p<0.001	r=0.816 p<0.001	r=0.758 p<0.001	r=0.412 p<0.001	1.000			
11. LMR	r=-0.158 p=0.002	r=0.030 p=0.569	r=0.015 p=0.772	r=0.081 p=0.121	r=0.028 p=0.589	r=-0.291 p<0.001	r=-0.572 p<0.001	r=-0.298 p<0.001	r=-1.000 p<0.001	r=-0.412 p<0.001	1.000		
12. LPR	r=-0.264 p<0.001	r=0.020 p=0.702	r=0.008 p=0.876	r=0.231 p<0.001	r=0.158 p=0.002	r=-0.004 p=0.937	r=-0.552 p<0.001	r=-1.000 p<0.001	r=-0.298 p<0.001	r=-0.758 p<0.001	r=0.298 p<0.001	1.000	
13. MPR	r=-0.152 p=0.003	r=0.001 p=0.987	r=0.000 p=0.996	r=0.166 p=0.001	r=0.151 p=0.004	r=0.233 p<0.001	r=0.020 p=0.707	r=-0.563 p<0.001	r=0.537 p<0.001	r=-0.287 p<0.001	r=-0.537 p<0.001	r=0.563 p<0.001	1.000

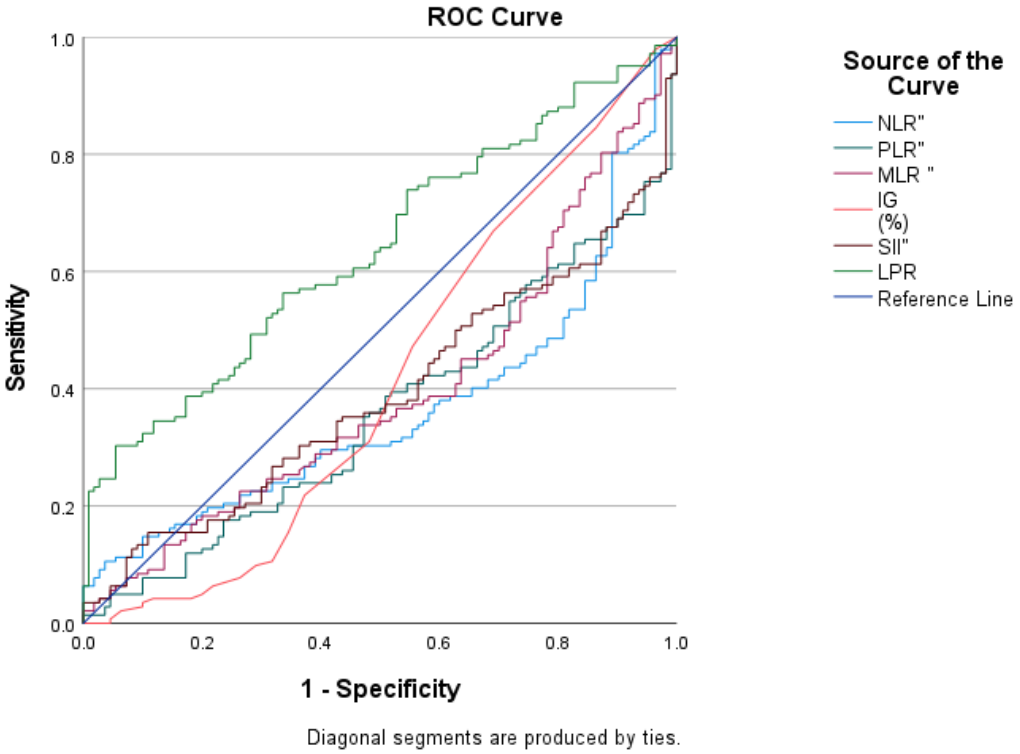
BMI: Vücut kitle indeksi *(Body mass index)* Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit *(Hematocrit)*, IG: İmmatür granülosit *(Immature granulocyte)*, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı *(Neutrophil-to-lymphocyte ratio)*, PLR: Trombosit-lenfosit oranı *(Platelet-to-lymphocyte ratio)*, MLR: Monosit-lenfosit oranı *(Monocyte-to-lymphocyte ratio)*, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi *(Systemic immune-inflammation index)*, LMR: Lenfosit-monosit oranı *(Lymphocyte-to-monocyte ratio)*, LPR: Lenfosit-trombosit oranı *(Lymphocyte-to-platelet ratio)*, MPR: Monosit-trombosit oranı *(Monocyte-to-platelet ratio)*

Duktus venosusta akım kaybı olanları sağlıklı kontrollerden ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin tanısal performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 8, Şekil 1). Analiz sonuçlarına göre, LPR, DAK tanısı için istatistiksel olarak anlamlı pozitif öngörü değerine sahip tek parametre olarak saptanmıştır (AUC=0.639, %95 GA: 0.572–0.706, p<0.001). Youden indeksi ile belirlenen >9.30 kesme değerinin, DAK varlığını %43.7 duyarlılık ve %74.5 özgüllük ile öngördüğü belirlenmiştir. Buna karşılık, diğer sistemik inflamasyon indeksleri (NLR, PLR, SII) DAK grubu ile negatif yönlü (ters) bir ilişki sergilemiştir. Referans çizgisinin altında kalan ROC eğrileri (Şekil 1), bu parametrelerin DAK grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu ve düşük değerlerin tanısal nitelik taşıdığını göstermektedir. NLR < 3.50 değeri (AUC=0.366, p<0.001) %59.9 duyarlılık ve %65.5 özgüllük sağlarken; PLR < 120.0 değeri (AUC=0.361, p<0.001) %56.3 duyarlılık ve %64.5 özgüllük ile DAK için anlamlı birer belirteç olarak bulunmuştur. Benzer şekilde SII değerinin < 750 olması da DAK varlığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde öngörmektedir (p=0.003). MLR ve IG (%) parametreleri gruplar arasında anlamlı fark gösterse de (p<0.05), tanısal ayrım güçleri diğer indekslere göre daha sınırlı bulunmuştur.

Tablo 8. Duktus venosusta akım kaybını ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin tanısal performansı

Değişken	AUC (%95 GA)	P değeri	Kesme değeri (Cut-off)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	İlişki yönü
LPR	0.639 (0.572–0.706)	<0.001	> 9.30	43.7	74.5	Pozitif
NLR	0.366 (0.296–0.435)	<0.001	< 3.50	59.9	65.5	Negatif
PLR	0.361 (0.294–0.428)	<0.001	< 120.0	56.3	64.5	Negatif
SII	0.390 (0.321–0.459)	0.003	< 750	52.8	66.4	Negatif
MLR	0.396 (0.326–0.466)	0.005	—	—	—	Negatif
IG (%)	0.416 (0.343–0.489)	0.023	—	—	—	Negatif

AUC: Eğri Altında Kalan Alan *(Area Under the Curve)*; GA: Güven Aralığı *(Confidence Interval)*, DAK: Duktus venosus akım kaybı *(Ductus venosus flow loss),* LPR: Lenfosit/Trombosit oranı *(Lymphocyte-to-platelet ratio)*, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı *(Neutrophil-to-lymphocyte ratio)*, PLR: Trombosit/Lenfosit oranı *(Platelet-to-lymphocyte ratio)*, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi *(Systemic immune-inflammation index),* MLR: Monosit/Lenfosit oranı *(Monocyte-to-lymphocyte ratio)*, IG: İmmatür granülosit *(Immature granulocyte)*
Pozitif: Belirlenen değerin (9.30) üzerindeki değerler DAK tanısı ile ilişkilidir.
Negatif: Belirlenen değerlerin (örn. 3.50) altındaki değerler DAK tanısı ile ilişkilidir (Ters ilişki).
Kesme değerleri Youden İndeksi (Duyarlılık + Özgüllük - 1) kullanılarak belirlenmiştir.

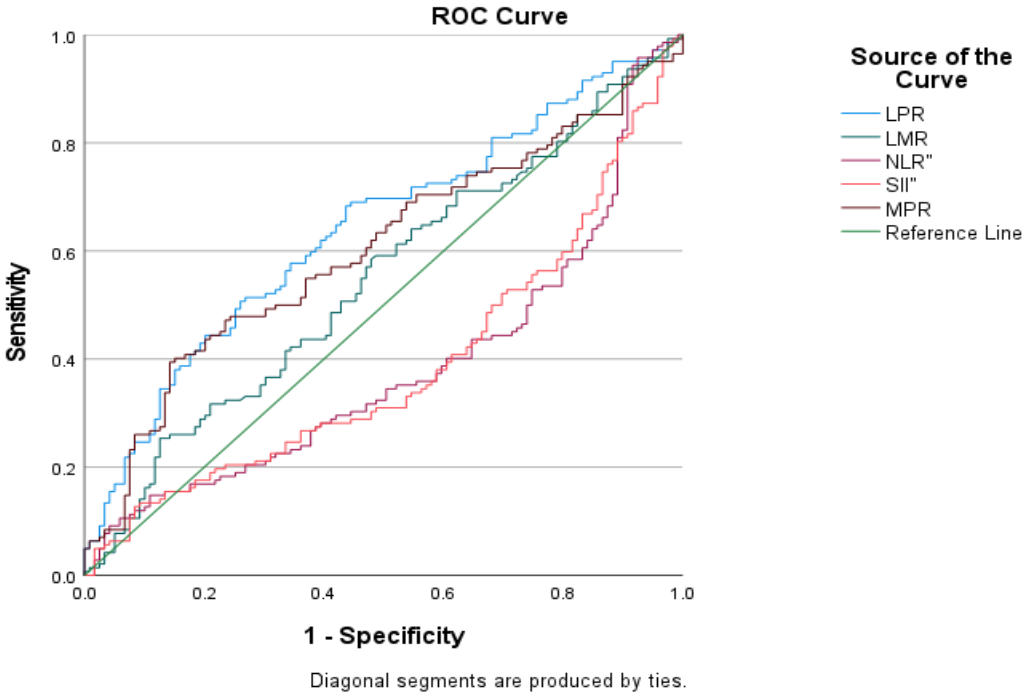


Şekil 1. Duktus venosus akım kaybı olanları ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin ROC eğrileri

Mavi referans çizgisi, ayırt ediciliğin olmadığı durumu (AUC=0.50) göstermektedir. LPR: Lenfosit/Trombosit oranı *(Lymphocyte-to-platelet ratio)*, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı *(Neutrophil-to-lymphocyte ratio)*, PLR: Trombosit/Lenfosit oranı *(Platelet-to-lymphocyte ratio)*, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi *(Systemic immune-inflammation index),* MLR: Monosit/Lenfosit oranı *(Monocyte-to-lymphocyte ratio)*, IG: İmmatür granülosit *(Immature granulocyte)*, ROC: Alıcı işletim karakteristiği *(Receiver Operating Characteristic)*

Duktus venosusta akım kaybı olanlar ve FGR arasında sistemik inflamasyon indekslerinin performansını değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde; LPR (AUC=0.640, %95 GA: 0.573–0.707, p<0.001) ve MPR (AUC=0.603, %95 GA: 0.535–0.672, p=0.004) değerlerinin DAK grubunda FGR grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Buna karşılık, NLR (AUC=0.383, %95 GA: 0.314–0.452, p=0.001) ve SII (AUC=0.387, %95 GA: 0.318–0.456, p=0.002) düzeylerinin DAK grubunda FGR grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ve negatif yönlü ayırt edicilik sağladığı saptanmıştır. LMR değerinin ise iki grubu ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı bir tanısal performansı bulunmamıştır (AUC=0.547, p=0.188). Kesme değerleri incelendiğinde; DAK grubunda FGR grubuna göre yüksek saptanan LPR için belirlenen >8.62 kesme değerinin, DAK tanısını %52.1 duyarlılık ve %68.9 özgüllük ile öngördüğü tespit

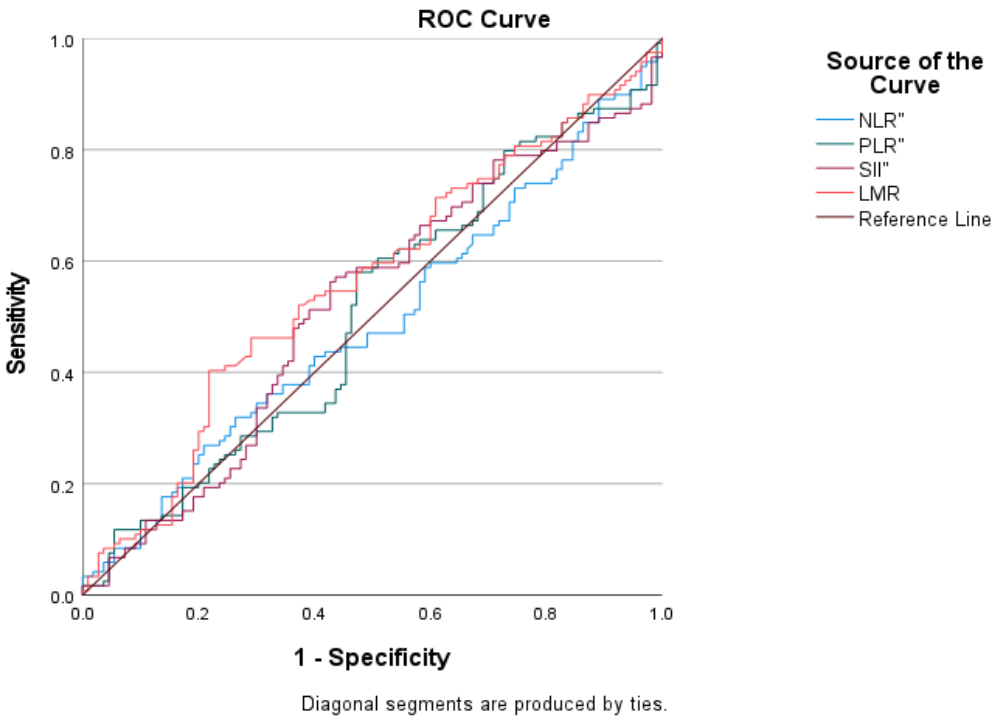
edilmiştir. Negatif yönlü ilişki gösteren NLR için belirlenen <3.50 kesme değerinin ise %59.9 duyarlılık ve %62.2 özgüllük sağladığı belirlenmiştir. Şekil 2'de ROC analizi gösterildi.



Şekil 2. DAK grubunu FGR grubundan ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin ROC eğrileri.

LPR ve MPR eğrilerinin (referans çizgisinin üzerinde) DAK lehine pozitif; NLR ve SII eğrilerinin (referans çizgisinin altında) ise negatif öngörü değerini göstermek
DAK: Duktus venosus akım kaybı *(Ductus venosus flow loss)*, FGR: Fetal büyüme kısıtlılığı *(Fetal growth restriction)*, LPR: Lenfosit/Trombosit oranı *(Lymphocyte-to-platelet ratio)*, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı *(Neutrophil-to-lymphocyte ratio)*, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi *(Systemic immune-inflammation index),* MPR: Monosit/Trombosit oranı *(Monocyte-to-platelet ratio)*, ROC: Alıcı işletim karakteristiği *(Receiver Operating Characteristic)*, AUC: Eğri altında kalan alan *(Area Under Curve)*

Akım kaybı gelişmemiş FGR grubu ile sağlıklı kontrol grubunu ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin tanısal performansı ROC analizi ile Şekil 3'te gösterildi. Yapılan analiz sonucunda; NLR (AUC=0.489, p=0.773), PLR (AUC=0.506, p=0.875), SII (AUC=0.519, p=0.611) ve LMR (AUC=0.560, p=0.118) parametrelerinin hiçbirinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ayırt edicilik saptanmamıştır (p>0.05).



Şekil 3. FGR grubunu AGA'dan ayırt etmede sistemik inflamasyon indekslerinin ROC eğrileri

FGR: Fetal büyüme kısıtlılığı *(Fetal growth restriction)*, AGA: Gebelik yaşına uygun *(Appropriate for gestational age)*, PLR: Trombosit/ Lenfosit oranı *(Platelet-to-lymphocyte ratio)*, NLR: Nötrofil/Lenfosit oranı *(Neutrophil-to-lymphocyte ratio)*, SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi *(Systemic immune-inflammation index),* LMR: Lenfosit/Monosit oranı *(Lymphocyte-to-monocyte ratio)*, ROC: Alıcı işletim karakteristiği *(Receiver Operating Characteristic)*, AUC: Eğri altında kalan alan *(Area Under Curve)*

Duktus venosus akım kaybına etki eden bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi *(Backward Stepwise)* uygulanmıştır. Gebelik haftasının yarattığı güçlü karıştırıcı etki dışlanarak; anne yaşı, BMI, maternal hemoglobin düzeyi ve inflamatuar indeksleri (LPR, NLR) içeren bir model oluşturulmuştur (Tablo 9). Analiz sonucunda NLR modelden elenirken; LPR (p=0.002), Hemoglobin (p=0.001) ve BMI (p=0.001) DAK gelişimi ile ilişkili bağımsız parametreler olarak saptanmıştır. Özellikle LPR düzeyindeki her 1 birimlik artışın, diğer faktörlerden bağımsız olarak DAK riskini 1.2 kat (OR=1.2, %95 GA: 1.1–1.3) artırdığı belirlenmiştir. Ayrıca maternal hemoglobin yüksekliği (OR=1.5, %95 GA: 1.2–2.0) pozitif yönlü, BMI yüksekliği ise (OR=0.9, %95 GA: 0.9–1.0) negatif yönlü bağımsız risk faktörleri olarak modelde kalmıştır.

Tablo 9. DAK gelişimini öngörmede bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişken	B	Wald	P Değeri	Odds Ratio (OR)	%95 GA
LPR	0.2	9.6	**0.002**	**1.2**	1.1 – 1.3
Hb (g/dL)	0.4	10.6	**0.001**	**1.5**	1.2 – 2.0
BMI	-0.1	10.4	**0.001**	**0.9**	0.9 – 1.0
Anne yaşı	0.1	3.5	0.062	**1.1**	1.0 – 1.1
Constant	-4.5	7.3	0.007	—	—

Not: Modelden çıkarılan değişken: NLR (p>0.05). Modelin Nagelkerke R Square katsayısı 0.256, genel sınıflandırma başarısı ise %69.0 olarak saptanmıştır. LPR: Lenfosit/Trombosit oranı *(Lymphocyte-to-platelet ratio)*; Hb: Hemoglobin; BMI: Vücut kitle indeksi *(Body-mass index)*; GA: %95 Güven aralığı; OR: Rölatif risk *(Odds Ratio)*.

Fetal büyüme kısıtlılığı varlığını öngören bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla uygulanan lojistik regresyon modelinde, Backward Stepwise yöntemi kullanılmıştır. Başlangıçta modele dahil edilen LPR, NLR, SII ve maternal hemoglobin gibi inflamatuar parametrelerin tamamı, istatistiksel anlamlılık göstermedikleri için modelden elenmiştir. Nihai modelde sadece gebelik haftası (p<0.001, OR=0.4) ve BMI (p=0.004, OR=0.9) FGR varlığı ile ilişkili bağımsız belirteçler olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10. FGR gelişimini öngörmede bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için lojistik regresyon analizi

Değişken	B (Katsayı)	Wald	P değeri	Odds Ratio (OR)	%95 GA
Gebelik haftası	-1.047	52.489	<0.001	0.4	0.3 – 0.5
BMI	-0.111	8.504	0.004	0.9	0.8 – 1.0
Constant	43.441	57.439	<0.001	—	—

Not: Modelden çıkarılan değişkenler: Maternal Hb, NLR, Anne Yaşı, Gravida, SII, LPR (p>0.05). Modelin Nagelkerke R Square katsayısı 0.483, genel sınıflandırma başarısı (toplam doğruluk) ise %79.3 olarak saptanmıştır. BMI: Vücut kitle indeksi *(Body-mass index)*, GA: %95 güven aralığı, OR: Rölatif risk *(Odds Ratio)*.

FGR grubunda DAK gelişimini öngören bağımsız risk faktörlerini gebelik haftasından bağımsız olarak değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Altı adımda tamamlanan geriye doğru eleme (Backward Stepwise) süreci sonunda BMI, maternal hemoglobin, NLR ve SII gibi parametreler modelden çıkarılmıştır. Nihai modelde LPR (p=0.001, OR=1.2) ve Anne yaşı (p=0.016, OR=1.1) DAK varlığını öngören bağımsız değişkenler olarak kalmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. FGR'li olgularda DAK gelişimini öngören bağımsız risk faktörleri (Gebelik haftası dışlanmış model)

Değişken	B (Katsayı)	Wald	P Değeri	Odds Ratio (OR)	%95 GA
LPR	0.2	12.0	**0.001**	**1.2**	1.1 – 1.3
Anne Yaşı	0.1	5.8	**0.016**	**1.1**	1.0 – 1.1
Constant	-2.7	11.4	0.001	—	—

Not: Modelden çıkarılan değişkenler: BMI, Hb, NLR, SII, MLR (p>0.05). Modelin Nagelkerke R Square katsayısı 0.115, genel sınıflandırma başarısı ise %61.4 olarak saptanmıştır.
LPR: Lenfosit/Trombosit oranı *(Lymphocyte-to-platelet ratio)*, GA: %95 güven aralığı, OR: Rölatif risk *(Odds Ratio)*.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın demografik verileri incelendiğinde, DAK grubundaki annelerin medyan yaşının (29.0), FGR grubuna (27.0) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.034). FGR grubunda ise anne yaşı sağlıklı kontrollerle (AGA) benzerlik göstermektedir. Bu bulgu, ileri anne yaşının sadece genel bir FGR risk faktörü olmaktan öte, plasental yetmezliğin şiddetini belirleyen ve süreci fetal dolaşım bozukluğuna kadar götüren bir "hızlandırıcı" faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde ileri anne yaşı, uteroplasental arterlerde yetersiz remodelling ve artmış arteriyel sertlik ile ilişkilendirilmektedir. Yaşlanan maternal vaskülatür, trofoblast invazyonuna karşı daha dirençli olabilir ve endotel fonksiyon bozukluğuna daha yatkındır. Bu durum, gebeliğin erken dönemlerinde plasentasyonun kusurlu olmasına, ilerleyen haftalarında ise artan fetal metabolik talebi karşılayamayan, rezervi düşük bir plasenta ile sonuçlanmasına neden olabilir (45). DAK grubunda yaşın daha yüksek olması, bu hastalarda "vasküler yaşlanma" süreçlerinin plasental yatağı daha erken ve daha şiddetli etkilediği, dolayısıyla fetal hipoksinin daha derinleşerek venöz doppler bozukluklarına yol açtığı hipotezini desteklemektedir. Tablo 11'deki çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, gebelik haftasından bağımsız olarak anne yaşının DAK gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olmaya devam etmesi (OR=1.1, p=0.016) (46), yaşın bu süreçteki bağımsız etkisini doğrulamaktadır.

Analizlerimizde, BMI değerlerinin FGR grubunda, AGA ve DAK gruplarına göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (p=0.001). Düşük maternal BMI, maternal besin rezervlerinde yetersizlik ve azalmış uteroplasental kan akımı yoluyla FGR için klasik bir risk faktörüdür (45). Zayıf annelerde, fetal büyüme kısıtlılığı genellikle "substrat eksikliği" (yetersiz kalori/protein transferi) temellidir ve bu olgularda plasental vasküler direnç artışı her zaman şiddetli olmayabilir.

Ancak çalışmamızda DAK grubunun BMI değerleri (medyan 28.90), FGR grubundan (27.77) yüksek ve AGA grubuna (30.30) daha yakındır. Bu durum, DAK gelişen olguların, sadece "zayıf anne/küçük bebek" fenotipinden farklı olduğunu göstermektedir. DAK grubundaki annelerin BMI'larının göreceli yüksekliği, bu gruptaki patolojinin "beslenme yetersizliğinden" ziyade, metabolik ve vasküler bir

zeminde (inflamatuar/trombotik süreçler) gelişen "plasental yetmezlik" olduğunu düşündürmektedir. Obezite ve artmış BMI, kronik bir düşük dereceli inflamasyon durumu yaratır ve bu durum endotel disfonksiyonunu tetikleyerek plasental perfüzyonu bozabilir (47). Ancak çok değişkenli analizde (Tablo 9), BMI arttıkça DAK riskinin istatistiksel olarak azalması (OR=0.9), maternal zayıflığın (düşük BMI) yine de fetal toleransı azalttığını, ancak DAK gibi şiddetli bir tablonun gelişimi için BMI'dan ziyade diğer hemodinamik (Hb) ve immünolojik (LPR) faktörlerin daha belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Doğum veya tanı anındaki gebelik haftası DAK grubunda (medyan 28.5 hafta) diğer gruplara göre (FGR: 37.29, AGA: 39.43) dramatik şekilde düşüktür ($p<0.001$). Bu bulgu, DAK'ın erken başlangıçlı (early-onset) FGR'nin bir özelliği olduğunu doğrulamaktadır. Erken başlangıçlı FGR, genellikle şiddetli plasental yetmezlik ve yüksek preeklampsi birlikteliği ile seyrederken, geç başlangıçlı FGR'de plasental lezyonlar daha hafiftir (48). DAK grubunun bu kadar erken haftalarda prezente olması, altta yatan patolojinin (immünolojik adaptasyon bozukluğu veya vasküler hasar) gebeliğin çok erken dönemlerinde, trofoblast invazyonu aşamasında başladığını ve hızla ilerlediğini göstermektedir.

Çalışmamızın en çarpıcı ve klinik açıdan en önemli bulgularından biri, DAK grubundaki annelerin hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) düzeylerinin, hem FGR hem de AGA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olmasıdır. DAK grubunda medyan Hb 11.9 g/dL iken, AGA grubunda 11.3 g/dL saptanmıştır ($p<0.001$). Daha da önemlisi, çok değişkenli analizde maternal Hb yüksekliği, DAK gelişimi için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (OR=1.5; %95 GA: 1.2–2.0). Yani, maternal Hb değerindeki her 1 g/dL'lik artış, fetal duktus venosus akım kaybı riskini 1.5 kat artırmaktadır.

Normal bir gebelikte, maternal fizyolojik adaptasyonun en temel unsurlarından biri plazma hacminin yaklaşık %40-50 oranında artmasıdır. Eritrosit kütlesindeki artış ise %20-30 civarında kalır. Bu dengesiz artış, "fizyolojik anemi" veya hemodilüsyon ile sonuçlanır. Hemodilüsyonun evrimsel ve fizyolojik amacı, kan viskozitesini düşürerek uteroplasental perfüzyonu optimize etmektir. Plasenta, intervillöz aralıkta düşük hızda ve düşük dirençte kan akımı gerektiren bir organdır. Düşük viskozite,

maternal kanın bu dar aralıklarda daha rahat akmasını ve fetal trofoblastlarla gaz/besin alışverişinin maksimum düzeyde yapılmasını sağlar (49). Çalışmamızdaki DAK grubunda saptanan yüksek Hb ve Hct değerleri, bu hastalarda beklenen fizyolojik hemodilüsyonun gerçekleşmediğini, yani "plazma volüm kontraksiyonu" (yetersiz plazma hacmi genişlemesi) olduğunu göstermektedir (49).

1. Artmış kan viskozitesi ve plasental direnç: Yüksek Hb, doğrudan kan viskozitesini artırır. Poiseuille yasasına göre, akış direnci viskozite ile doğru orantılıdır. Özellikle plasental yatak gibi mikrosirkülasyonun kritik olduğu bölgelerde, artan viskozite kan akımını yavaşlatır (staz), eritrosit agregasyonunu (rouleaux formasyonu) kolaylaştırır ve tromboz riskini artırır. İntervillöz aralıkta kan akımının azalması, maternal-fetal gaz değişimini bozar (50).

2. Fetal hipoksi ve hemodinamik yeniden dağılım: Maternal taraftaki perfüzyon bozukluğu, fetüse giden oksijen miktarını azaltır. Kronik hipoksiye maruz kalan fetüs, hayatta kalabilmek için kan akımını hayati organlara (beyin, kalp, sürrenal bezler) yönlendirir *(brain-sparing effect)*. Ancak hipoksi derinleştiğinde ve plasental vasküler direnç (afterload) aşılamayacak düzeye geldiğinde, fetal sağ ventrikülün yükü artar.

3. Duktus venosus akımının bozulması: Sağ ventrikül basıncının artması, sağ atriyal basıncın yükselmesine neden olur. Duktus venosus, umbilikal ven kanını doğrudan sağ atriuma taşıyan bir damardır. Atriyal basınç arttığında, özellikle atriyal sistol (a-dalgası) sırasında venöz dönüşe karşı bir direnç oluşur. Bu direnç, Doppler ultrasonografide a-dalgasının kaybolması veya ters dönmesi (reversed flow) şeklinde, yani DAK olarak kendini gösterir (51).

Bulgularımız, literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Bernstein ve ark., preeklampsili kadınlarda yüksek maternal Hb konsantrasyonunun fetal doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğunu ve hemokonsantrasyonun fetal büyüme kısıtlılığının bir belirteci olduğunu göstermiştir (52). Benzer şekilde Young ve ark. tarafından yapılan geniş kapsamlı bir sistematik derleme ve meta-analizde, yüksek Hb

düzeylerinin (>13 g/dL) SGA, ölü doğum ve preeklampsi riskini artırdığı (U-şekilli risk eğrisi) rapor edilmiştir (53). Bizim çalışmamız, bu ilişkiyi daha spesifik bir noktaya taşıyarak, yüksek Hb'nin sadece SGA riskini değil, DAK gelişim riskini doğrudan artırdığını kanıtlamaktadır. Ayrıca, hemoglobinopatisi olan (düşük Hb) gebelerde fetal DAK parametrelerinin değişebildiğini gösteren çalışmalar (54), maternal kan reolojisinin fetal hemodinami üzerindeki doğrudan etkisini desteklemektedir.

Bu sonuçlar, antenatal takipte maternal Hb düzeylerinin yorumlanmasında bir paradigma değişikliği gerektirmektedir. Geleneksel olarak anemiye odaklanılmaktadır; ancak FGR riski taşıyan gebelerde "normalin üzerindeki" veya "düşmeyen" Hb değerleri, klinisyen için bir uyarı işareti olmalıdır. Yüksek Hb, plasental perfüzyonun bozulduğuna ve fetal hipoksi riskinin arttığına işaret edebilir. Bu nedenle, FGR'li gebelerde demir takviyesi yapılırken, Hb düzeyleri yakından izlenmeli ve hemokonsantrasyonu şiddetlendirecek gereksiz demir yüklemesinden kaçınılmalıdır (55).

Çalışmamızın immünolojik parametreler açısından en çarpıcı bulgusu, DAK grubundaki maternal lenfosit sayısının (medyan 2.18 x10⁹/L), hem FGR (1.90 x10⁹/L) hem de AGA (1.86 x10⁹/L) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olmasıdır ($p<0.001$). Bu artış, lenfosit yüzdesine de yansımış (%22.25 DAK vs %18.60 AGA) ve istatistiksel anlamlılığını korumuştur.

Bu bulgu, obstetrik inflamasyon literatüründeki genel kabul ile çelişir görünmektedir. Preeklampsi, preterm eylem ve diğer gebelik komplikasyonlarında genellikle sistemik inflamatuar yanıt hakimdir. Bu yanıtta, nötrofillerin arttığı, lenfositlerin ise strese bağlı apoptoz, marjinalizasyon veya kortizol etkisiyle azaldığı (lenfopeni) savunulur. Bu nedenle, yüksek NLR birçok çalışmada kötü prognoz ve preeklampsi şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (56). Ancak bizim çalışmamızda, klinik tablonun en ağır olduğu DAK grubunda lenfosit artışı ve buna bağlı düşük NLR saptanmıştır. Bu paradoksal durumu açıklamak için birkaç mekanizma ve literatür desteği öne sürülebilir.

Fetal büyüme kısıtlılığı ve özellikle DAK, akut bir olaydan ziyade, haftalarca süren kronik bir plasental yetmezlik ve immünolojik adaptasyon bozukluğunun sonucudur. Akut stres durumlarında (örneğin enfeksiyon veya doğum eylemi) görülen lenfopeninin aksine, kronik antijenik uyarım lenfosit proliferasyonuna neden olabilir.

- Trofoblast invazyonu ve immün yanıt: Plasentasyon sırasında maternal immün sistemin (özellikle uterin NK hücreleri ve T hücreleri) fetal trofoblastlara tolerans göstermesi gerekir. Bu toleransın bozulması, plasental yetmezliğin temel nedenlerinden biridir. Bartha ve ark., IUGR'li gebelerde periferik kanda B lenfositlerinin ve CD4+ T lenfositlerinin sayısının normal gebelere göre anlamlı derecede arttığını göstermiştir (57). Yazarlar bu durumu, fetal antijenlere karşı gelişen kronik bir immünolojik red yanıtı olarak yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızdaki DAK grubunda görülen lenfositoz, bu aktif red hipotezini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Fetüs, maternal sistem tarafından yabancı doku olarak algılanmakta ve lenfositik bir yanıt oluşturulmaktadır.

- Sitokin dengesi (Th1/Th2): IUGR'li gebeliklerde, maternal lenfositlerin Th1 tipi pro-inflamatuar sitokinleri (IL-2, IFN-gamma, TNF-alpha) daha fazla ürettiği bilinmektedir (58). Bu sitokinler, lenfositlerin aktivasyonunu ve proliferasyonunu tetikleyebilir.

- Genomik instabilite: Bazı çalışmalar, preeklampsi ve IUGR gelişen gebelerin lenfositlerinde mikronükleus sıklığının (DNA hasar belirteci) arttığını göstermiştir (59). Bu genomik instabilite, lenfositlerin apoptoza direncini artırarak periferik kanda sayılarının yüksek kalmasına katkıda bulunabilir.

DAK, basit bir FGR değildir. Plasental yatağın neredeyse tamamen tahrip olduğu, vasküler direncin maksimuma çıktığı bir tablodur. Bu gruptaki hastaların bir kısmının preeklampsi zemininde gelişmiş olabileceği düşünüldüğünde, preeklampsi patogenezindeki T-hücre aktivasyonu (özellikle Th17 artışı, Treg fonksiyon bozukluğu) rol oynuyor olabilir (60). Ancak literatürde şiddetli preeklampside NLR'nin arttığı yönündeki genel kanının aksine, bazı çalışmalar şiddetli

preeklampside veya HELLP sendromunda NLR'nin artmadığını, hatta lenfosit sayılarının korunduğunu raporlamıştır (61). Bizim çalışmamızda DAK grubunun lenfosit sayısının AGA grubundan bile yüksek olması, bu hastalarda immünolojik sürecin baskılanma (lenfopeni) değil, aşırı aktivasyon (lenfositoz) yönünde işlediğini düşündürmektedir. Bu durum, DAK'ın patofizyolojisinde, plasental yetmezliğe eşlik eden ve belki de onu tetikleyen güçlü bir otoimmün benzeri mekanizmanın varlığına işaret edebilir (62).

Çalışmamızda DAK grubunda medyan NLR değeri (3.38), FGR (3.82) ve AGA (3.70) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0.001$). ROC analizinde de NLR <3.50 değeri DAK ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, literatürde sıkça vurgulanan "yüksek NLR = kötü obstetrik sonuç" genellemesinin, DAK gibi spesifik ve ileri evre fetal komplikasyonlar için geçerli olmayabileceğini göstermektedir. Bu durumun matematiksel nedeni açıktır: DAK grubunda nötrofil sayıları diğer gruplarla benzerken (medyan ~7.00 $x10^9$/L), lenfosit sayıları belirgin şekilde artmıştır. Paydanın (lenfosit) artması, oranı (NLR) düşürmüştür. Bu sonuç, DAK tanısında ve yönetiminde NLR yüksekliğinden ziyade, NLR düşüklüğünün (veya lenfosit artışının) bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmanın literatüre sağladığı en özgün katkı, LPR'nin DAK tanısında en güçlü ayırt edici hematolojik parametre olarak tanımlanmasıdır.

- ROC analizi başarısı: DAK'ı sağlıklı kontrollerden (AGA) ayırmada LPR için saptanan AUC değeri 0.639'dur ($p<0.001$). LPR, DAK ile pozitif yönlü ilişkisi olan tek sistemik inflamasyon indeksidir. Belirlenen > 9.30 cut-off, DAK varlığını öngörmede önemli bir eşik olarak karşımıza çıkmaktadır.

- Bağımsız risk faktörü: En önemlisi, gebelik haftası, maternal yaş, BMI ve hemoglobin gibi güçlü karıştırıcı faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde (Tablo 9), LPR istatistiksel anlamlılığını koruyan ve DAK varlığını öngören bağımsız bir değişken olarak kalmıştır (OR=1.2, $p=0.002$). Bu, LPR'nin sadece diğer değişkenlerin bir yansıması

olmadığını, DAK patofizyolojisinde kendine özgü bir biyolojik karşılığı olduğunu kanıtlamaktadır.

Literatürde genellikle LPR'nin tersi olan PLR kullanılır ve inflamatuar durumlarda yüksek olması (trombosit artışı/lenfosit azalışı) beklenir (63). Ancak bizim çalışmamızda DAK grubunda düşük PLR (medyan 114.48) ve yüksek LPR saptanmıştır. Bu zıtlığın altında yatan mekanizma şudur:

1. Lenfosit artışı: Yukarıda tartışıldığı gibi, DAK grubunda kronik immün aktivasyona bağlı lenfositoz mevcuttur.

2. Trombosit tüketimi: Plasental yetmezlik, preeklampsi ve FGR zemininde, hasarlı plasental endotelde trombosit aktivasyonu ve agregasyonu gerçekleşir. Bu durum, periferik kanda trombosit sayısının azalmasına (tüketim) veya artmamasına neden olur. Literatürde, şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromunda PLR'nin düştüğü, çünkü trombosit yıkımının lenfosit değişiminden daha baskın olduğu rapor edilmiştir (64).

3. Sonuç: Payın (lenfosit) arttığı, paydanın (trombosit) azaldığı veya sabit kaldığı bir senaryoda LPR oranı yükselir. Bu nedenle LPR, DAK gibi hem immünolojik aktivasyonun (lenfositoz) hem de mikrovasküler tromboz/tüketimin (trombositopeni eğilimi) bir arada bulunduğu karmaşık klinik tabloları yansıtmakta, tek başına NLR veya PLR'den çok daha hassas bir belirteçtir.

LPR'nin bir diğer önemli özelliği, sadece sağlıklı gebelerden değil, aynı zamanda akım kaybı gelişmemiş FGR grubundan da DAK grubunu ayırt edebilmesidir (Tablo 6 ve Şekil 2). FGR ile DAK arasındaki farkı (AUC=0.640, $p<0.001$) ortaya koyabilmesi, LPR'nin "hastalık şiddetini" gösterme potansiyeline sahip olduğunu gösterir. FGR tanısı almış bir gebede LPR'nin yükselmeye başlaması (özellikle >8.62 değerleri), plasental yetmezliğin kritik bir aşamaya geldiğinin ve fetal dolaşımın bozulmak üzere olduğunun habercisi olabilir.

Çalışmamızın ilginç bir diğer sonucu, akım kaybı gelişmemiş FGR grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında, klasik inflamatuar indeksler (NLR, PLR, SII) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasıdır (Şekil 3, $p>0.05$).

Bu bulgu, "Eşik Etkisi" teorisi ile açıklanabilir: FGR'nin erken evrelerinde veya Doppler bulguları (umblikal arter, MCA) bozulmadan önce, sistemik maternal inflamasyon periferik kanda belirgin düzeyde yansımayabilir. FGR, başlangıçta lokal (plasental) bir sorun olarak kalabilir. Ancak patoloji ilerleyip plasental hasar belli bir eşiği aştığında ve fetal hemodinami bozulmaya başladığında (DAK evresi), sistemik immün yanıt (lenfositoz) ve hematolojik değişiklikler (hemokonsantrasyon) dramatik bir şekilde görünür hale gelmektedir. Bu durum, inflamatuar belirteçlerin "her FGR'yi" taramak için değil, FGR tanısı almış olgularda "kötüleşmeyi" ve DAK riskini öngörmek için kullanılmasının daha rasyonel olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu retrospektif kohort çalışması, DAK ile komplike olmuş gebeliklerin, sadece bir plasental perfüzyon sorunu olmadığını, aynı zamanda maternal sistemde belirgin bir immünolojik ve hematolojik adaptasyon bozukluğu tablosu ile karakterize olduğunu ortaya koymaktadır.

Elde edilen veriler ve literatür sentezi ışığında temel çıkarımlarımız şunlardır:

1. DAK fenotipi: DAK, maternal periferik kanda lenfositoz, yüksek Hb (hemokonsantrasyon) ve yüksek LPR ile karakterize özgün bir klinik tablodur. Bu profil, klasik preeklampsi /inflamasyon profilinden (nötrofilik yanıt) farklıdır ve kronik allograft rejeksiyonu benzeri bir immünolojik süreci düşündürmektedir.

2. Yüksek Hb riski: Maternal hemoglobin yüksekliği, masum bir bulgu olmayıp, artmış kan viskozitesi yoluyla plasental direnci artıran ve fetal venöz dolaşım bozukluğunu (DAK) tetikleyen bağımsız bir risk faktörüdür. FGR'li gebelerde yüksek Hb, "plasental rezervin azaldığı" şeklinde yorumlanmalıdır.

3. LPR'nin klinik kullanımı: LPR, DAK riskini öngörmede NLR ve PLR'den daha üstün bir belirteçtir. LPR > 9.30 değeri, DAK varlığı için bir uyarıcı olarak kabul edilebilir. FGR takibinde rutin hemogram parametrelerinden hesaplanabilen bu basit indeks, invaziv olmayan bir "kötüleşme belirteci" olarak klinik pratikte yerini alabilir.

4. İzlem stratejisi: FGR tanısı alan gebelerde, sadece Doppler ultrasonografi değil, maternal hemogram takibi de (özellikle lenfosit sayısı, trombosit trendi ve Hb konsantrasyonu) prognoz tayininde kullanılmalıdır. Beklenmedik lenfosit artışı veya Hb yüksekliği, Doppler bulguları bozulmadan önce yaklaşan bir DAK riskinin habercisi olabilir.

Gelecek çalışmalar, bu hematolojik parametrelerin DAK gelişmeden önceki değişim dinamiklerini incelemeli ve LPR temelli risk skorlarının perinatal sonuçları iyileştirmedeki etkinliğini prospektif olarak değerlendirmelidir. Bu çalışma, basit ve

ulaşılabilir bir test olan hemogramın, obstetriğin en karmaşık tablolarından birinin yönetimine ışık tutabileceğini güçlü kanıtlarla sunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. J Physiol. 2016;594(4):807-823.

2. Cotechini T, Graham CH. Aberrant maternal inflammation as a cause of pregnancy complications: A potential therapeutic target? Placenta. 2015;36(9):960-966.

3. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S745-S761.

4. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(2):298-312.

5. Seyhanli Z, Bayraktar B, Baysoz OB, et al. The role of first trimester serum inflammatory indexes (NLR, PLR, MLR, SII, SIRI, and PIV) and the β-hCG to PAPP-A ratio in predicting preeclampsia. J Reprod Immunol. 2024;162:104190.

6. Akgun N, Namli Kalem M, Yuce E, Kalem Z, Aktas H. Correlations of maternal neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with birth weight. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(17):2086-2091.

7. Can E, Hamilcikan S, Can C. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio for detecting early-onset neonatal sepsis. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(4):e229-e232.

8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019;133(2):e97-e109.

9. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(4):B2-B17.

10. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2S):S855-S868.

11. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86-98.

12. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(3):333-339.

13. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):290.e1-6.

14. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(4):B2-B17.

15. Molina LCG, Odibo L, Zientara S, et al. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(1):61-66.

16. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(3):193-201.

17. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. Placenta. 2006;27(9-10):939-958.

18. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med. 2016;140(7):698-713.

19. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. Histochem Cell Biol. 2004;122(4):369-382.

20. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. Placenta. 2009;30 Suppl A:S43-48.

21. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. Placenta. 2000;21(7):597-602.

22. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1999;180(2 Pt 1):499-506.

23. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. Am J Pathol. 2003;162(2):637-643.

24. Dale DC, Boxer L, Liles WC. The phagocytes: neutrophils and monocytes. Blood. 2008;112(4):935-945.

25. Jilma B, Hergovich N, Homoncik M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) downregulates its receptor (CD114) on neutrophils and induces gelatinase B release in humans. Br J Haematol. 2000;111(1):314-320.

26. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. Immunol Res. 2014;58(2-3):193-210.

27. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2010;63(6):601-610.

28. Ağaoğlu Z, Tanacan A, Balsak D, et al. The role of systemic immune-inflammation index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) in late fetal growth restriction. Acad J Health Sci. 2024;39(1):35-41.

29. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. Blood. 1995;86(2):419-431.

30. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. Obstet Gynecol. 2000;95(1):29-33.

31. Yilmaz ZV, Yilmaz E, Kucukozkan T. Red blood cell distribution width: A simple parameter in preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2016;6(4):285-287.

32. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20(23):6212-6222.

33. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. J Cancer. 2018;9(18):3295-3302.

34. Ozler S, Oztas E, Caglar AT, et al. Role of complete blood count parameters in assessment of severe preeclampsia and prediction of adverse maternal outcomes. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45(2):334-343.

35. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(3):937-944.

36. Kiserud T. The ductus venosus. Semin Perinatol. 2001;25(1):11-20.

37. Baschat AA. Ductus venosus Doppler for fetal surveillance in high-risk pregnancies. Clin Obstet Gynecol. 2010;53(4):858-868.

38. Turan OM, Turan S, Berg C, et al. Duration of persistent abnormal ductus venosus flow and its impact on perinatal outcome in fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(3):295-302.

39. Romero R, Gomez R, Ghezzi F, et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(1):186-193.

40. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005;308(5728):1592-1594.

41. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. Am J Perinatol. 2009;26(10):729-732.

42. Kim MA, Lee YS, Seo K. Assessment of predictive markers for placental inflammatory response in preterm births. PLoS One. 2014;9(10):e107880.

43. Tanacan A, Fadiloglu E, Beksac MS. Machine learning for the prediction of adverse perinatal outcomes in high-risk pregnancies. J Perinat Med. 2024;52(3):289-296.

44. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. Lancet. 2015;385(9983):2162-2172.

45. Aktemur S, Gündoğan B, Öztürk M, Yalçınkaya A, Çelik S. Evaluation of systemic inflammatory indices in second trimester for prediction of fetal growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med. 2025;38(1):2345678.

46. Fetal Growth Restriction (StatPearls) Suhag A, Berghella V. Fetal Growth Restriction. StatPearls 2025.

47. Placental Insufficiency (StatPearls) Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. StatPearls 2025.

48. Intrauterine Growth Restriction (Cleveland Clinic) Cleveland Clinic. Intrauterine Growth Restriction (IUGR). Cleveland Clinic [Internet]. 2024.

49. Fetal Growth Restriction: Mechanisms... (Clin Med Insights Pediatr) Sharma D, Shastri S, Sharma P. Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. Clin Med Insights Pediatr. 2016;10:39-57.

50. Fetal Cerebral Doppler (J Matern Fetal Neonatal Med) Morales-Roselló J, Martínez-Varea A, Novillo-Del Álamo B, Khalil A. The fetal cerebral Doppler in the last weeks of pregnancy can select very small fetuses unlikely to present intrapartum compromise. J Matern Fetal Neonatal Med. 2025;38(1):2456989.

51. Maternal Hemoglobin & Birth Weight (Am J Obstet Gynecol) Amburgey OA, Ing E, Badger GJ, Bernstein IM. Maternal hemoglobin concentration and its association with birth weight in newborns of mothers with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2009;201(5):528.e1-528.e6.

52. Blood Conditions in Pregnancy (Khan Academy) Khan Academy. Blood conditions in pregnancy. Khan Academy [Internet]. 2024.

53. Maternal Hemoglobin at 27–29 Weeks (Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed) Bakheit KH, Nicolaides KH. Association between maternal haemoglobin at 27–29 weeks gestation and intrauterine growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(4):F317.

54. Effects of High Haemoglobin Levels (Indian J Pharm Pract) Saritha S, et al. Effects of High Haemoglobin Levels in Pregnancy and their Complications on Maternal and Foetal Outcomes. Indian J Pharm Pract. 2025;19(1):1-7.

55. 1Ductus Venosus Waveform (Ultrasound Obstet Gynecol) Turan OM, Turan S, Gungor S, et al. Clinical significance of ductus venosus waveform as generated by pressure–volume changes in the fetal heart. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(3):362-371.

56. Maternal Hemoglobin Review (Ann N Y Acad Sci) Young MF, Oaks BM, Tandon S, Martorell R, Dewey KG, Wendt AS. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. Ann N Y Acad Sci. 2019;1450(1):47-68.

57. Ductus Venosus & Hemoglobinopathies (Int J Clin Exp Med) Karateke A, Silfeler DB, Güngören A, Kurt RK, Okyay AG, Dokuyucu R, Ulutas T, Un B, Paksoy H, Hakverdi AU. Can the ductus venosus doppler predict the hemoglobinopathies? Int J Clin Exp Med. 2015;8(6):9387-9392.

58. NLR in Preeclampsia Meta-analysis (Medicine) Zheng W, Zhan J, Ma H, Yang H, Chen A. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(51):e18496.

59. Predictive Role of NLR (Pregnancy Hypertens) Nguyen TH, Bui T, Vo T, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. Pregnancy Hypertens. 2020;20:111-118.

60. PLR in Preeclampsia Meta-analysis (J Matern Fetal Neonatal Med) Zhou X, Du Y, Huang Z, Xu J, Qiu Y, Mai J. Diagnostic value of platelet to lymphocyte ratio in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023;36(1):2234540.

61. Lymphocyte Subpopulations (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol) Bartha JL, Comino-Delgado R. Lymphocyte subpopulations in intrauterine growth retardation in women with or without previous pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;82(1):23-27.

62. Cytokine Profiles (J Biomed Biotechnol) Raghupathy R, Al-Azemi M, Azizieh F. Intrauterine Growth Restriction: Cytokine Profiles of Trophoblast Antigen-Stimulated Maternal Lymphocytes. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:734865.

63. Lymphocyte Micronucleus Frequency (Mutagenesis) Furness DL, Dekker GA, Hague WM. Increased lymphocyte micronucleus frequency in early pregnancy is associated prospectively with pre-eclampsia and/or intrauterine growth restriction. Mutagenesis. 2010;25(5):489-498.

64. Lymphoid Cell Populations (Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol) Cornelius DC, et al. The Role of Different Lymphoid Cell Populations in Preeclampsia Pathophysiology. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2022;323(4):R383-R393.

65. Systemic Inflammatory Markers (J Contemp Clin Pract) Swetha SN, Lakshmi MPAS. Systemic Inflammatory Markers as Predictors of Preeclampsia: A Cross-Sectional Analysis of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios. J Contemp Clin Pract. 2025;11(9):40-49.

66. NLR/PLR in HELLP (Medicina) Sisti G, Faraci A, Silva J, Upadhyay R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and complete blood count components in the first trimester do not predict HELLP syndrome. Medicina (Kaunas). 2019;55(6):219.

67. Autoimmune Abnormalities (Autoimmunity) Ichii O, Nakamura T, Otani Y, Namaba T, Kon Y. Effects of autoimmune abnormalities on fertility and placental morphology in mice. Autoimmunity. 2024;57(1):2319209.

68. NLR & PLR in Severity of Preeclampsia (Int J Obstet Gynaecol Res) Veena SR, Kuruvila SK. The role of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in determining the severity of pre-eclampsia in antenatal women: A case control study. Int J Obstet Gynaecol Res. 2024;11(4):13739.

69. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Guide (Superpower) Superpower. Practical Guide to the Platelet-to-Lymphocyte Ratio. [Internet]. 2025.

70. Platelets Count and Indices (Sudan UST). Platelets Count and Indices as possible predictors for preeclampsia. Sudan University of Science and Technology [Thesis]. 2020.

71. PLR Value in Preeclampsia (Medica Hospitalia). Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) Value in Normotency, Preeclampsia and Severe Preeclampsia. Medica Hospitalia. 2024;11(3)