



Sistemik inflammatuar indekslerin preeklampsiyi ve ciddiyetini öngörmedeki yeri

Onur Bektaş , Kıvılcım Bektaş , Cuma Taşın 

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: İmmün aracılı inflamasyondaki anormal değişiklikler preeklampsinin (PE) patogeneze katkıda bulunur. Bu çalışmada amacımız sistemik inflammatuar indekslerini [nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), trombosit/nötrofil oranı (TNO)] hastalık göstergeleri olarak ve aynı zamanda erken tanı imkânı, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve PE'nin prognozu için teorik bir temel olarak araştırmaktır.

Yöntem: Retrospektif olgu kontrollü olarak planlanan bu çalışmada 573 gebenin klinik kayıtları tarandı. Yirmi sekiz hasta eklampşik nöbet geçirmesi, 50 hasta HELLP sendromu (hemoliz, trombositopeni ve yüksek karaciğer transaminaz), 20 hasta süperempoze preeklampsi, 19 hasta kronik hipertansiyon, 25 hasta gestasyonel hipertansiyonu olması nedeniyle çalışma dışına alındı. Yüz doksan hasta PE, 119 hasta şiddetli PE ve 122 sağlıklı tekil gebe kontrol grubuna alınarak 3 grup oluşturuldu. Tüm grupların hemoglobin, trombosit sayısı, nötrofil, monosit, lenfosit değerleri ile birlikte sistemik inflammatuar yanıt belirteçleri olan NLO, TLO, MLO, TNO oranları kayıt altına alındı ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: PE ve şiddetli PE grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken, her iki PE grubu kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldığında, trombosit, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları ile NLO, TLO, MLO ve TNO değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Kontrol ve PE grupları için NLO>3.497 olarak alındığında %51.5 sensitivite, %50.8 spesifisite, %71.9 pozitif prediktif değer, %71.4 negatif prediktif değer elde edilmektedir.

Sonuç: Tam kan sayımı parametrelerinin sekonder analizleri sistemik inflamasyon ve bağışıklık durumunu etkin bir şekilde değerlendirmektedir. NLO ve TLO mutlak beyaz kan hücreleri sayılarına göre klinik değerlendirme, PE şiddetinin değerlendirilmesi ve PE'nin prognozunun değerlendirilmesi açısından daha etkili göstergeler sunar. Ancak hâlihazırdaki bulgularla sistemik inflammatuar indeksler preeklampsi tanısı koymada ve şiddetini öngörmede yeterli değildirler.

Anahtar sözcükler: Preeklampsi, TLO, NLO, MLO, TNO.

Abstract: The role of systemic inflammatory indexes in predicting preeclampsia and its severity

Objective: Abnormal changes in immune-mediated inflammation contribute to the pathogenesis of preeclampsia (PE). In our study, we aimed to investigate systemic inflammatory indexes [neutrophil/lymphocyte rate (NLR), platelet/lymphocyte rate (PLR), monocyte/lymphocyte rate (MLR), platelet/neutrophil rate (PNR)] as disease markers as well as a theoretical basis for early diagnosis opportunity, evaluation of disease severity and prognosis of PE.

Methods: The records of 573 pregnant women were evaluated in this retrospective case-controlled study. Twenty-eight patients were excluded from the study as they suffered eclamptic seizure while 50 patients were excluded from the study due to HELLP syndrome (hemolysis, thrombocytopenia and elevated liver transaminases), 20 patients due to superimposed preeclampsia, 19 patients due to chronic hypertension and 25 patients due to gestational hypertension. Three groups were established where 190 patients were included in PE group, 119 patients in severe PE group and 122 healthy singleton pregnant women in the control group. Platelet numbers, neutrophil, monocyte and lymphocyte values as well as NLR, PLR, MLR and PNR values which are systemic inflammatory response markers of all groups were recorded and compared with each other.

Results: While no significant difference was found between PE and severe PE group, there was statistically significant difference in terms of the numbers of platelet, neutrophil, monocyte and lymphocyte numbers and NLR, PLR, MLR and PNR values when both PE groups were compared to the control group. When NLR is considered >3.497 for the control and PE groups, sensitivity is 51.5%, specificity is 50.8%, positive predictive value is 71.9%, and negative predictive value is 71.4%.

Conclusion: Secondary analyses of complete blood count parameters evaluate systemic inflammation and immunity effectively. According to the absolute leukocyte counts, NLR and PLR provide more effective markers in terms of clinical evaluation, and evaluation of PE severity and PE prognosis. However, with current findings, systemic inflammatory indexes are insufficient to establish preeclampsia diagnosis and to predict its severity.

Keywords: Preeclampsia, PLR, NLR, MLR, PNR.

Yazışma adresi: Dr. Onur Bektaş, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin.
e-posta: o.b@outlook.com / **Geliş tarihi:** 24 Mayıs 2019; **Kabul tarihi:** 2 Eylül 2019

Bu yazının atf künyesi: Bektaş O, Bektaş K, Taşın C. The role of systemic inflammatory indexes in predicting preeclampsia and its severity. Perinatal Journal 2019;27(2):62-67.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20190272003 / doi:10.2399/prn.19.0272003

ORCID ID: O. Bektaş 0000-0002-7089-8480; K. Bektaş 0000-0002-5628-9929; C. Taşın 0000-0002-9315-4791

Giriş

Hipertansif hastalıklar tüm gebeliklerin %5–11'ini komplike eder. Preeklampsi (PE) ise, gebeliklerin yaklaşık %2–8'ini etkileyen, etiyojisi bilinmeyen, idiyopatik bir multisistemik hastalıktır.^[1] Genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkar ve hem anne hem de fetüsü etkiler; bu da maternal ve neonatal mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. PE, hamile bir kadında yüksek tansiyon ve proteinüri olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli olgularda PE, maternal organ disfonksiyonuna, HELLP sendromu (hemoliz, trombositopeni ve yüksek karaciğer transaminazı) gibi sistemik hastalığa, kötü maternal sonuçlara ve erken ve geç intrauterin gelişme geriliği gibi olumsuz perinatal sonuçlara yol açabilir.^[2] PE'nin ana nedenleri net değildir, ancak son çalışmalar PE'nin aşırı inflamasyon ve anormal immün yanıtlarla ilişkili olduğunu doğrulamıştır.^[3]

Preeklampsideki inflamatuvar ve immünolojik tepkilerin hiperaktivasyonu, nötrofil sayısında ve nötrofil fonksiyonunun modülasyonunda belirgin bir artışa neden olur ve nitrik okside kıyasla daha fazla süperoksit üretimine yol açar, bu da endotel hasarı ve disfonksiyonuna neden olur.^[4-6] Periferik kan hücrelerinden türetilen sistemik immün inflamasyon indeksleri son zamanlarda çok fazla dikkat çekmiştir, çünkü kolayca ölçülebilir ve elverişlidirler. Bu birleşik endeksler, trombosit-lenfosit oranı (TLO), nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve monosit-lenfosit oranı (MLO) gibi temel parametrelere dayalı olarak hesaplanır. Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, artrit ve ülseratif kolit gibi birçok sistemik ve lokal inflamatuvar hastalıklarda diagnostik olarak önemli olduğu ve ayrıca özellikle trombosit/lenfosit oranının over, kolon ve meme kanserinde belirteç olarak kullanılabilirliği söylenmektedir.^[7-12] PE'de de beyaz kan hücre sayısında anormal değişiklikler gözlenmiştir,^[13] ancak bu sistemik inflamatuvar göstergelerinin PE'deki klinik değerlendirme, ayırıcı tanı ve prognoz değerlendirmesindeki rolü belirsizliğini korumaktadır.

PE ilerleyici, öngörülemez ve tedavi edilemez bir hastalıktır ve tek güncel tedavi gebeliğin zamanında sona ermesidir. Bu nedenle, PE'nin erken tanımlanması, hastaların yakın klinik izlenmesi için faydalıdır. Bu çalışmada amacımız sistemik inflamatuvar indekslerin (NLO, TLO ve MLO); hastalık göstergeleri olarak ve aynı zamanda erken tanı imkanı, hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi ve PE'nin prognozu için teorik bir temel olarak araştırılmasıdır.

Yöntem

Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındıktan sonra Ocak 2010 – Ocak 2019 tarihleri arasında üçüncül bir merkez olan Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan 122 sağlıklı gebe ve 451 hipertansif hastalığı olan toplam 573 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Yirmi sekiz hasta eklampatik nöbet geçirmesi, 50 hasta HELLP sendromu, 20 hasta süperempoze preeklampsi, 19 hasta kronik hipertansiyon hastalığı, 25 hasta gestasyonel hipertansiyonu olması nedeniyle çalışma dışına alındı. Kontrol grubu olarak, aynı dönemde maternal tıbbi komplikasyonu veya otoimmün hastalık öyküsü olmayan normotansif tekil gebeliği olan 122 (%28.3) gebe alındı. Üç yüz dokuz preeklampsi hastası; PE [190 (%44.0)] ve şiddetli PE [119 (%27.6)] olarak 2 gruba alındı. Olguların doğum öncesi rutin olarak gönderilen tam kan sayımı sonuçları değerlendirildi, hemoglobin (Hb) (mg/dl), nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$), lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$), monosit ($10^3/\mu\text{L}$) ve trombosit ($10^3/\mu\text{L}$) değerleri kaydedildi. Sonrasında nötrofil/lenfosit (NLO), trombosit/lenfosit (TLO), monosit/lenfosit (MLO) ve trombosit/nötrofil (TNO) oranları hesaplandı ve kaydedildi.

Gestasyonel yaş; son adet tarihi (SAT) ve/veya birinci trimester obstetrik ultrasonografi (USG) ile baş popo mesafe ölçümü değerlendirilerek hesaplandı. Preeklampatik hasta seçimi ve sınıflandırılması 2013'te Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği tarafından oluşturulan çalışma grubunun kriterlerine göre yapıldı.^[14] Buna göre preeklampsi tanısı; gebelikten önce normotansif olup 20. gestasyonel gebelik haftasından sonra en az 4 saat ara ile yapılan 2 ölçümde, kan basıncının sistolik 140 mmHg, diastolik 90 mmHg ve 24 saatlik idrarda 300 mg protein veya protein (mg/dL) / kreatinin (mg/dL) oranı ≥ 0.3 veya dipstik ile en az +1 olması ile konuldu. Şiddetli preeklampsi tanısı ise kan basıncının sistolik ≥ 160 mmHg ve/veya diastolik ≥ 110 mmHg olması veya serum kreatinin düzeyinin >1.1 mg/dL olması ya da herhangi bir renal hastalık olmaksızın serum kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması veya yeni başlayan serebral veya görme ile ilgili bozukluklar, pulmoner ödem veya trombositopeni (trombosit sayısı $<100.000/\mu\text{L}$) veya karaciğer fonksiyonlarının bozulması (karaciğer enzim düzeylerinin normal sınırların iki kat veya üzerine çıkması), başka bir tanı ile açıklanamayan süregelen şiddetli sağ üst kadranda ağrı

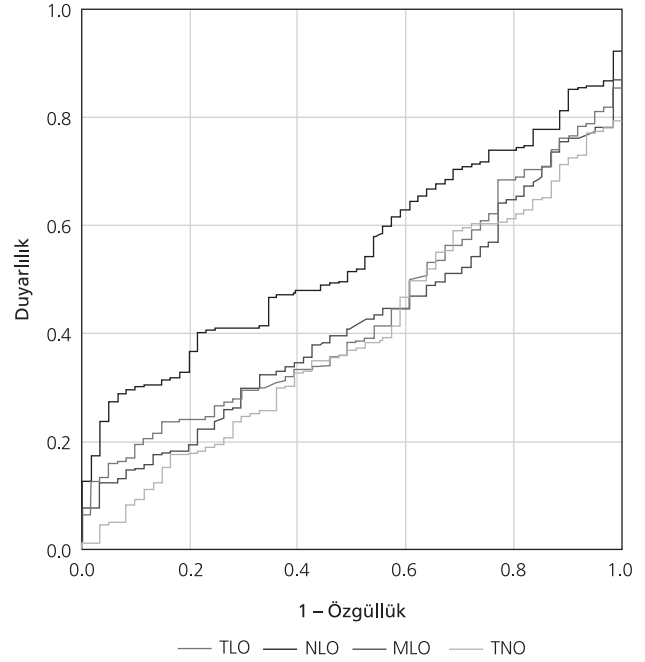
ya da tedaviye yanıt vermeyen epigastrik ağrının olması veya her ikisinin birlikte olması durumlarından herhangi birinin varlığı ile konuldu.

Veri analizi, IBM SPSS v 25.0 (Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Veriler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD) ve kategorik değişkenler için hasta sayısı (n) ve yüzde (%) veya ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki kare testi kullanıldı. İki grup arasındaki nonparametrik verileri karşılaştırmak için Mann-Whitney testi ve üç grup arasındaki verileri karşılaştırmak için Kruskal-Wallis testi yapıldı. PE grubunda ROC eğrileri oluşturuldu ve her bir belirteç için eğri altındaki alan (AUC) hesaplandı (Şekil 1). Duyarlılık, özgüllük ve olabilirlik oranı, ROC eğrileri tarafından belirlenen kesme noktasına göre hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olgular; preeklampsi (n=190; %44.0), şiddetli preeklampsi (n=119; %27.6) ve kontrol grubu (n=122; %28.3) olmak üzere üç gruba ayrıldı, yaşları 18 ile 46 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 30.6 ± 6.25 idi. Anne ve bebeğe ilişkin demografik bilgiler Tablo 1’de verilmiştir.

Grupların paritesi, yaşayan çocuk sayısı, bebeklerin doğum kiloları, doğumdaki gebelik haftaları, 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.01$). Şiddetli preeklampsi



Şekil 1. ROC eğrisi.

hastalarında 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorlarında hem kontrol grubuna kıyasla hem de preeklampsi grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüklük tespit edildi ($p\leq 0.01$, $p=0.022$; $p\leq 0.01$, $p=0.007$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında doğan bebeklerin kiloları hem PE hem de şiddetli PE’de anlamlı derecede düşüktür ($p=0.001$, $p<0.01$). Yine kontrol grubu ile kıyaslandığında doğum haftası hem PE hem de şiddetli PE’de anlamlı derecede düşüktür ($p<0.001$, $p<0.01$).

Tablo 1. Demografik bilgiler.

	PE (n=190; %44.0)	Şiddetli PE (n=119; %27.6)	Kontrol (n=122; %28.3)	p PE- Kontrol	p Şiddetli PE- Kontrol	p PE- Şiddetli PE	p
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD				
Anne yaşı (yıl)	31.1±6.1	30.5±6.8	29.9±5.8	0.223	0.003	0.364	0.372
Gravida (medyan)	2	2	2	0,191	<0,01	0,224	0,010
Parite (medyan)	1	0	1	0,164	<0,01	0,081	<0,01
Yaşayan (medyan)	1	0	1	0,093	<0,01	0,134	<0,01
Doğum ağırlığı (g)	2352±886	1897±857	3318±440	0,001	<0,01	0,461	<0,01
Doğumda gebelik haftası (hf)	35.0±3.3	33.3±3.6	38.6±0.8	<0,01	<0,01	0,442	<0,01
Apgar 1. dk	7.05±1.61	6.16±2.19	7.67±1.22	0,002	<0,01	0,022	<0,01
Apgar 5. dk	8.46±1.41	7.72±2.06	9.18±0.88	<0,01	<0,01	0,007	<0,01

Tablo 2. Preeklampitik gebelerin ve kontrol grubunun kan sayımı parametreleri.

	PE (n=190; %44.0)	Şiddetli PE (n=119; %27.6)	Kontrol (n=122; %28.3)	p PE- Kontrol	p Şiddetli PE- Kontrol	p PE- Şiddetli PE	p
Hemoglobin	11.50±1.71	11.63±1.53	11.84±1.28	0.079	0.111	0.419	0.100
Trombosit	21.6215.79±76.593.00	194.655.46±80.980.48	222.639.34±60.740.07	0.001	0.018	0.570	0.004
Nötrofil	7923.13±2963.92	8893.51±4788.85	7210.49±1682.06	0.010	0.006	0.535	0.005
Monosit	692.25±312.44	678.16±433.83	703.44±162.54	0.030	0.017	0.688	0.257
Lenfosit	2297.42±1492.94	1986.22±792.60	2071.97±53.55	0.022	0.021	0.655	0.036
TLO	111.09±59.73	113.61±77.05	111.18±3.11	0.005	0.001	0.430	0.107
NLO	4.28±2.99	5.38±3.75	3.66±1.19	0.005	0.001	0.410	0.004
MLO	0.34±0.23	0.37±0.24	0.36±0.10	0.004	0.002	0.475	0.010
TNO	133.17±1411.35	119.70±1029.04	32.37±11.26	0.006	0.001	0.443	<0.01

Kan sayımı parametreleri **Tablo 2'**de gösterilmektedir. Hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.1). Kontrol grubu ile kıyaslandığında trombosit (p=0.001, p=0.018), nötrofil (p=0.01, p=0.006), monosit (p=0.03, p=0.017) ve lenfosit (p=0.022, p=0.021) değerleri ve TLO (p=0.005, p=0.001), NLO (p=0.005, p=0.001), MLO (p=0.004, p=0.002) ve TNO (p=0.006, p=0.001) sırasıyla preeklampsi ve şiddetli preeklampside istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. Preeklampsi ve şiddetli preeklampsi arasında tüm bu değerler istatistiksel olarak anlamsızdır.

Preeklampitik hastalar birlikte (n=309), kontrol grubu (n=122) ile karşılaştırıldığında TLO için elde edilen eğri altında kalan alan 0.435'tir; limit değer 104.269 olarak alındığında sensitivite %44.7, spesifisite %42.6, pozitif test için olabilirlik oranı 0.778, pozitif prediktif değeri %72.6, negatif test için olabilirlik oranı 1.298, negatif prediktif değeri %71.0 olarak hesaplanmıştır (p=0.035).

NLO için elde edilen eğri altında kalan alan 0.548'dir; limit değer 3.497 olarak alındığında sensitivite %51.5, spesifisite %50.8, pozitif test için olabilirlik oranı 1.046, pozitif prediktif değeri %71.9, negatif test için olabilirlik oranı 0.955, negatif prediktif değeri %71.4 olarak hesaplanmıştır (p=0.120)

MLO için elde edilen eğri altında kalan alan 0.420'dir; limit değer 0.325 olarak alındığında sensitivite %44.7, spesifisite %44.3, pozitif test için olabilirlik oranı 0.801, pozitif prediktif değeri %71.9, negatif test için olabilirlik oranı 1.250, negatif prediktif değeri %71.5 olarak hesaplanmıştır (p=0.010).

TNO için elde edilen eğri altında kalan alan 0.394'tür; limit değer 29.765 olarak alındığında sensitivite %41.4, spesifisite %42.6, pozitif test için olabilirlik oranı 0.721, pozitif prediktif değeri %71.1, negatif test için olabilirlik oranı 1.374, negatif prediktif değeri %72.1 olarak hesaplanmıştır (p≤0.001). Oranlar **Tablo 3'**te özetlenmiştir.

Tablo 3. Preeklampsiyi kontrollerden ayırt etmek için sistemik inflamatuvar indekslerinin tanısal performansı.

Parametre	AUC (95%CI)	p	Limit değeri	Sensitivite %	Spesifisite %	Pozitif test için LR	Pozitif prediktif değer %	Negatif test için LR	Negatif prediktif değer %
TLO	0.435 (0.380–0.490)	0.035	104.269	44.7	42.6	0.778	72.6	1.298	71.0
NLO	0.548 (0.494–0.602)	0.120	3.497	51.5	50.8	1.046	71.9	0.955	71.4
MLO	0.420 (0.366–0.475)	0.010	0.325	44.7	44.3	0.801	71.9	1.250	71.5
TNO	0.394 (0.340–0.449)	<0.001	29.765	41.4	42.6	0.721	71.1	1.374	72.1

AUC: Eğri altında kalan alan; 95%CI: %95 güven aralığı; LR: Olabilirlik oranı. AUC ve kesme değeri ROC eğrisi kullanılarak oluşturulmuştur (Şekil 1).

Tartışma

Preeklampsi, gebe ve fetüslerin sağlığını ciddi şekilde tehlikeye atan ilerleyici bir hastalıktır. Erken tanı klinik izlemede, gebeliği uzatmak, hamilelik sonuçlarını iyileştirmek ve hastalığı kontrol altına almak için yardımcı olabilir. Geçtiğimiz birkaç yılda, plazma plasental proteini 13 (PP13),^[15] çözünür tirozin kinaz 1 (sFlt-1)^[16] ve plasental büyüme faktörü (PGF)^[17] gibi bazı maternal plazmanın biyobelirteçleri PE'nin belirleyicileri olarak tanımlanmıştır. Yapılan bir çalışmada PP13, gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPPA) ve serbest leptin indeksi ile kombine edilerek popülasyon tarama başarı oranı yüzde 26'dan yüzde 40'lara çıkarılmıştır.^[15] Yine bir başka çalışmada sFlt-1 ve PGF için preeklampsi hastalığını öngörme duyarlılık/özgüllük oranları %85/66 ve %96/94 iken, sFlt-1 ve PGF oranlandığında (sFlt-1/PGF) bu oranlar %96/97'lere yükselmektedir.^[18] Ancak bu biyobelirteçler hem maliyetli hem de hala doğrulanması gereken belirteçlerdir. Preeklampsi hastalığının tanısı ve şiddetini belirlemek için basit, sık kullanılan ve ucuz laboratuvar bulgulara ihtiyaç vardır. Tam kan sayımı parametreleri ülkemizde hemen hemen tüm sağlık kuruluşlarında kolaylıkla yapılmakta ve kısa sürede sonuç elde edilebilmekte olup bu kriterlere en uygun laboratuvar tetkikidir. Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde bazı çalışmalarda preeklampsi gebelerde hemoglobinin değerlerinin arttığı, trombosit sayısının ise azaldığı ve lökosit sayısının yükseldiği izlenmiştir.^[19,20] Yapılan farklı çalışmalarda ise hemoglobin ve trombosit sayısının coğrafik lokasyon, beslenme alışkanlıkları ve etnik kökenle ilişkili olabileceği iddia edilmiştir.^[21] Yine çalışmalar arasında farklı sonuçlar bildirilse de, bazı çalışmalarda preeklampsi hastaları ve sağlıklı gebeler arasında hemoglobin, trombosit, lenfosit ve nötrofil sayıları açısından farklılık tespit edilmediği bildirilmiştir.^[19,22] Biz de çalışmamızda; preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve kontrol grupları arasında hemoglobin değerleri açısından farklılık tespit etmedik ancak trombosit, nötrofil, monosit ve lenfosit değerlerinin preeklampsi ve şiddetli preeklampsi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı farklı olduğunu tespit ettik ancak preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasında farklılık tespit edilemedi. Yine inflamatuvar belirteçlere bakıldığında trombosit/lenfosit, trombosit/nötrofil, nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranları açısından preeklampsi gruplarında kontrollere kıyasla fark olup, preeklampsi ve şiddetli preeklampsi grupları arasında fark olmadığını tespit ettik. Mannaerts ve ark. da çalışmalarında preeklampsi

hastalarında kontrollerle kıyaslandığında NLO'nun yükseldiği, TLO'nun ise düştüğünü gözlemlemişlerdir.^[23]

Sistemik inflamatuvar indeksleri, sistemik inflamasyon ve immün dengenin etkin göstergeleri olarak kabul edilen ve çeşitli hastalıkların tanı, prognoz ve terapötik değerlendirilmesinde önemli rol oynayan trombosit, inflamatuvar aktivatörler (nötrofiller/monositler) ve inflamatuvar regülatörleri (lenfositler) tarafından hesaplanan oran endeksleridir. Bu çalışmada, PE'li hastaların normal gebeliği olan kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı NLO MLO, TNO ve TLO değerlerine sahip olduğunu bulduk ve diferansiye lökosit sayısının PE'de anlamlı olarak değiştiğini belirledik. Daha önce yapılmış çalışmalar, normal gebelikte monositlerin ve nötrofillerin artan sayı ve yüzey belirteç aktivasyonunun ve orta derecede sistemik immün yanıtın başarılı bir hamileliği sürdürmek için önemli olduğunu göstermektedir.^[24] Bununla birlikte, immün yanıt PE'de daha da şiddetlenir ve plasenta hücrelerinin (stromal ve trofoblast hücreleri) ürettiği inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilen nötrofil ve monosit hücreleri anormal biyolojik fonksiyonlara sahip olduğundan, PE'nin klinik özelliklerini açıklayabilir.^[25] Nitekim çalışmamızda bulduğumuz NLO, TLO, MLO ve TNO için preeklampsi hastalığının tespitinde sensitivite ve spesifisite oranları %95'lere yakın bile değildir ve pratik kullanıma uygun değildir ve preeklampsi tanısı koymada ve hastalığın şiddetini öngörmede tek başlarına yetersiz oldukları sonucuna ulaştık. Ancak uterin arter Doppler gibi pratik ve ucuz yöntemlerle kombine edilerek bu oranlar ve öngörü değerleri yükseltilebilir.

Sonuç

Beyaz kan hücre sayısı, enflamatuvar hastalıkları klinik olarak izlemek için geleneksel bir yöntem olsa da, NLO, TLO, MLO ve TNO, inflamasyon ve immün düzenleme arasındaki dengeyi daha etkili bir şekilde yargılayabilecek ikincil analizlerdir. Sonuçlarımız, inflamasyon belirteçleri olarak TLO, MLO ve TNO değerlerinin PE'nin erken tanı ve prognostik değerlendirmesinde mutlak beyaz kan hücresi sayımlarından daha değerli olduğunu göstermektedir. Öte yandan, kolaylık, basitlik, hassasiyet, çok yönlülük ve hız avantajları olsa da NLO, TLO, MLO ve TNO endekslerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri pratik kullanıma uygun değildir ve bu endeksler tek başlarına preeklampsi tanısı koymak ve şiddetini öngörmek için yetersizdir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Wong TY, Groen H, Faas MM, van Pampus MG. Clinical risk factors for gestational hypertensive disorders in pregnant women at high risk for developing preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2013;3:248–53.
2. Milosevic-Stevanovic J, Krstic M, Radovic-Janosevic D, Stefanovic M, Antic V, Djordjevic I. Preeclampsia with and without intrauterine growth restriction – two pathogenetically different entities? *Hypertens Pregnancy* 2016;35:573–82.
3. Visser N, van Rijn BB, Rijkers GT, Franx A, Bruinse HW. Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:191–201.
4. Laresgoiti-Servitje E, Gómez-López N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2010;16:510–24.
5. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol* 2013; 94:247–57.
6. Gu Y, Lewis DF, Deere K, Groome LJ, Wang Y. Elevated maternal IL-16 levels, enhanced IL-16 expressions in endothelium and leukocytes, and increased IL-16 production by placental trophoblasts in women with preeclampsia. *J Immunol* 2008;181:4418–22.
7. Taylor RN, Roberts JM. Endothelial cell dysfunction. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Hypertensive disorders in pregnancy*. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1999. p. 395–429.
8. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27:72–6.
9. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayooob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2.
10. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225–33.
11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5–14.
12. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011;47:2633–41.
13. Elgari MM, Khabour OF, Alhag SM. Correlations between changes in hematological indices of mothers with preeclampsia and umbilical cord blood of newborns. *Clin Exp Hypertens* 2018;41:58–61.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.
15. De Villiers CP, Hedley PL, Placing S, Wøjdemann KR, Shalmi AC, Carlsen AL, et al. Placental protein-13 (PP13) in combination with PAPP-A and free leptin index (fLI) in first trimester maternal serum screening for severe and early preeclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2017;56: 65–74.
16. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, Lo AS, Rajakumar A, DuPont JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest* 2016;126:2561–74.
17. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy MC, Guibourdenche J, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74:259–67.
18. Taraseviäienò V, Grybauskienò R, Maäiuleviäienò R. sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and uterine artery Doppler for preeclampsia diagnostics. *Medicina (Kaunas)* 2016;52:349–53.
19. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol* 2009;26:729–32.
20. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyteratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol* 2014;85:197–203.
21. Järemo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of platelet density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 2000;30: 1113–8.
22. Ramma W, Buhimschi IA, Zhao G, Dulay AT, Nayeri UA, Buhimschi CS, et al. The elevation in circulating anti-angiogenic factors is independent of markers of neutrophil activation in preeclampsia. *Angiogenesis* 2012;15:333–40.
23. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1412–9.
24. Palm M, Axelsson O, Wernroth L, Larsson A, Basu S. Involvement of inflammation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:601–5.
25. Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, Sargent IL, Redman CW. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007;178:5949–96.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.