

Toplam lökosit sayısının ve lökosit değer farkının şiddetli preeklampsiyeye yönelik kestirim değeri

Halenur Bozdağ¹, Ergül Demirçivi Bör¹, Esra Akdeniz²

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Çalışmamızda, eşleşen normal gebelerle karşılaştırarak preeklampsili (PE) gebelerde lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayılarını ve nötrofil/lenfosit oranını, trombosit/lenfosit oranı seviyelerini incelemeyi ve preeklampsinin şiddeti ile bu hematolojik parametreler arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Retrospektif, tanımlayıcı, kesitsel çalışma 186 kadın üzerinde gerçekleştirilmiş olup, bunların 72'si sağlıklı gebe ve 114'ü ise preeklampsili gebe idi [şiddetli grup (n=41) ve şiddetli klinik özellikleri olmayan grup (hafif PE; n=73)]. Hastaların klinik ve hemodinamik durumu ve laboratuvar parametreleri tıbbi kayıtlardan alındı. Toplam lökosit ve nötrofil sayısı, MPV, NLR ve PLR'nin preeklampsisi şiddetine yönelik kestirim değeri, karar vericinin etkinliği -eğri altındaki alan (ROC-AUC) kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Preeklampsisi hastaları ile sağlıklı gebeler arasında maternal yaş bakımından anlamlı fark yoktu; ancak PE hastaları anlamlı derecede daha yüksek kan basıncı ve proteinüri seviyeleri ile doğum esnasında anlamlı derecede daha düşük gebelik yaşına sahipti. Medyan lökosit sayısı, sağlıklı gebelerle kıyaslandığında hafif ve şiddetli preeklampsisi olgularında anlamlı derecede (9450/µL) ve şiddetli PE olgularında (12.100/µL) hafif PE olgularından (11.450/µL) anlamlı derecede daha yüksekti. Medyan nötrofil ve lenfosit sayıları, sağlıklı gebelere kıyasla şiddetli PE grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Lökosit sayısının, hastaneye başvuru esnasında şiddetli preeklampsisi varlığı ile ilişki olduğu bulundu (Risk Oranı: 1.0002, %95 GA: 1.0001- 1.0003; p=0.0001). Toplam lökosit sayısı, 0.696'lık ROC-AUC ile şiddetli preeklampsisi için düşük kestirim değerine sahipti (p=0.0001; duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %65.9 ve %65.5 idi). Maksimum duyarlılık ve özgüllük eşik değeri 0.191 olarak bulundu (tam lökosit sayısı: 10.890/µL). Nötrofil sayısı, MPV, NLR ve PLR'nin şiddetli preeklampsiyeye yönelik ROC-AUC değeri sırasıyla 0.632, 0.564, 0.534 ve 0.588 idi.

Sonuç: Lökosit sayısı, sağlıklı gebelere kıyasla preeklampsili kadınlarda anlamlı derecede artmaktadır. Toplam lökosit sayısının şiddetli preeklampsiyeye yönelik kestirim değeri düşüktür. Nötrofil sayısı, MPV, NLR ve PLR şiddetli preeklampsisi için düşük kestirim değerine sahiptir.

Anahtar sözcükler: Preeklampsisi, lökosit, lökosit değer farkları, tam kan sayımı, gebelik.

Abstract: The predictive value of total leukocyte count and leukocyte differential for severe preeclampsia

Objective: We aimed to evaluate the leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte counts and the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio levels in pregnant women with preeclampsia (PE) compared with matched normal pregnant women and to assess whether there is a relation between severity of preeclampsia and these hematological parameters.

Methods: A retrospective, descriptive, cross-sectional study was performed in 186 women: 72 healthy pregnant women and 114 women with PE [severe group (n=41) and without severe clinical features group (mild PE; n=73)]. The clinical and hemodynamic status and the laboratory parameters of patients were obtained from medical records. The predictive value of total leukocyte and neutrophil count, MPV, NLR and PLR for the severity of preeclampsia was assessed by using a receiver operator characteristic-area under the curve (ROC-AUC).

Results: There were no significant differences between patients with PE and healthy pregnant women with regard to maternal age; however, patients with PE exhibited significantly higher blood pressure and proteinuria levels and significantly lower gestational age at delivery. Median leukocyte count was found to be significantly higher in mild and severe preeclampsia compared with healthy pregnant women (9450/µL) and significantly higher in severe PE (12,100/µL) than in mild PE (11,450/µL). Median neutrophil and lymphocyte counts were significantly higher in severe PE group than healthy pregnant women. Leukocyte count was found to be related to the presence of severe preeclampsia at admission to hospital (OR: 1.0002, 95% CI: 1.0001-1.0003; p=0.0001). The total leukocyte count had a poor predictive value for severe preeclampsia with an ROC-AUC with 0.696 (p=0.0001; the sensitivity and specificity were 65.9% and 65.5%, respectively). The maximum sensitivity and specificity cut-off point was found to be 0.191 (pointed number of leukocytes 10,890/µL). ROC-AUC of the neutrophil count, MPV, NLR and PLR for severe preeclampsia were 0.632, 0.564, 0.534 and 0.588, respectively.

Conclusion: Leukocyte count is significantly increased in women with preeclampsia compared to healthy pregnant women. The predictive value of total leukocyte count for severe preeclampsia is poor. The neutrophil count, MPV, NLR and PLR have poor predictive value for severe preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, leukocyte, leukocyte differentials, complete blood count, pregnancy.

Yazışma adresi: Dr. Ergül Demirçivi Bör. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe EAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul. e-posta: drergul@yahoo.com

Geliş tarihi: 13 Kasım 2017; **Kabul tarihi:** 26 Mart 2018

Bu yazının atf künyesi: Bozdağ H, Demirçivi Bör E, Akdeniz E. The predictive value of total leukocyte count and leukocyte differential for severe preeclampsia. Perinatal Journal 2018;26(1):25-31.

©2018 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20180261007
doi:10.2399/prn.18.0261007
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

Giriş

Preeklampsi (PE), normal gebelik ile kıyaslandığında, yüksek seviyede sistemik enflamasyon ile karakterize placentar ve sistemik bir bozukluktur. Maternal ve perinatal morbidite ile mortalitenin de önemli bir nedenidir. Hipertansiyon ve proteinüri gibi klinik semptomlar, gebeliğin 20. haftasından sonra meydana gelmektedir.^[1] Semptomlara neden olan patolojik değişiklikler, net bir şekilde bilinmemektedir. Ancak, maternal spiral arterlerdeki ekstrasvillöz trofoblast hücrelerinin görevini yerine getirememesiyle başladığı düşünülmektedir.^[2] Bu süreç, placentar hipoksiye neden olmaktadır ve lipit peroksidasyonda, lökosit aktivasyonunda ve proenflamatuvar sitokinlerin stimülasyonunda artışı tetiklemektedir. Aktive olan lökositler, doğrudan düz kasları kasararak ve dolaylı olarak endotel kökenli gevşetici faktörleri devre dışı bırakarak vasküler tonusu etkileyebilen çeşitli maddeler salgılamaktadır.^[3] Aktive lökositler,^[4] sinsitiotrofoblast^[5] mikrovillöz membran, trombositler ve vasküler endotel arasındaki etkileşimler de, gebelikle ilişkili hipertansiyon bozukluğundaki vasküler yaralanmaya katkıda bulunmaktadır.^[6]

Toplam lökosit ve lökosit değer farkı sayıları, iyi bilinen enflamatuvar biyo-belirteçlerdir. Çeşitli enflamatuvar durumlar için prognostik değere sahiplerdir.^[7] Ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR), tam kan sayımı (CBC) kolaylaştırılarak elde edilebilir. CBC parametrelerinin yanı sıra birçok akut faz reaktanı^[8] ve aktive doğal bağışıklık hücresi,^[9-12] hastalık şiddetinin kestirimi bakımından PE'li hastalarda araştırılmıştır ve bu araştırmalar, PE patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Maternal ve neonatal mortalite dahil preeklampsinin ciddi komplikasyonları, hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. Hastaneye ilk başvuru esnasında kolayca erişilebilir bir yöntemle şiddetli preeklampsinin kestirimi, hem preeklampsi hastalarının yönetimini ve kaynakların kullanımını kolaylaştıracak hem de hastalığın kötü sonuçlarını azaltacaktır. Bu çalışmada, lökosit, lökosit değer farkı sayısı, NLR ve PLR seviyelerinin şiddetli preeklampsiye yönelik kestirim gücünü araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Retrospektif, tanımlayıcı ve kesitsel olan çalışmanın popülasyonu, hastanemizin doğum kliniğine başvuran 72 sağlıklı gebeyi (kontrol grubu) ve PE'li 114 gebeyi (preeklampsi grubu) içermektedir.

Preeklampsi hastaları, klinik semptomların şiddetine göre kendi aralarında şiddetli grup (n=41) ve şiddetli klinik özellikleri olmayan (hafif PE) grup (n=73) olarak iki gruba ayrıldı. Diabetes mellitus, gestasyonel diyabet, koagülasyon bozuklukları, renal hastalıklar, kronik hipertansiyon, vasküler komplikasyonlar ve herhangi bir fetal bozukluğa sahip kadınlar çalışmaya dahil edilmedi. Kurumun Etik Kurulundan çalışma protokolleri için onay alındı.

Preeklampsi tanısı, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'nin (ACOG) kılavuzuna (2013) göre konmuştu.^[13] Yüksek kan basıncı, en az 4 saatlik arayla en az iki ölçümde sistolik kan basıncı (SBP) ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DBP) ≥ 90 mmHg olarak, proteinüri, $\geq 1+$ dipstik okuması olarak tanımlandı. ACOG kılavuzuna göre şiddetli preeklampsi, SBP ≥ 160 mmHg veya DBP ≥ 110 mmHg, trombositopeni (trombosit sayısı $< 100.000/\mu\text{L}$), renal yetersizlik (serum kreatinin konsantrasyonu > 1.1 mg/dL), bozulmuş karaciğer fonksiyonu (karaciğer enzimlerinin normal konsantrasyonun iki katına çıkması, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrısıyla ilişkili olması), pulmoner ödem, yeni başlamış serebral veya görme bozuklukları şeklinde tanımlandı.

Hastaneye başvuru sonrasında, kan basıncının seri ölçümüyle birlikte maternal semptomların ve fetal hareketin seri değerlendirilmesi ile PE hastalarının yakın takibi gerçekleştirilmişti. 150 mmHg sistolik veya 100 mmHg diyastolik persistan kan basıncına veya her ikisine sahip PE'li kadınlar, antihipertansif ilaçlarla tedavi edilmişti. Eklampsi gelişimini önlemek amacıyla, şiddetli PE hastalarında intrapartum-postpartum magnezyum sülfat dozajı başlatılmıştı.

Başvuru esnasındaki maternal yaş, gestasyonel yaş ve CBC, aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT) seviyeleri gibi laboratuvar bulguları ve dipstik ile idrar proteini seviyesi, hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. İdrar proteini, idrar ölçüm çubuğu kullanılarak test edilmişti. Tespit edilebilir idrar proteini, dipstik ile $> 1+$ olarak tanımlandı ve katları olarak kaydedildi. Neonatal sonuçlar, yaşamın 1-5. dakikasındaki Apgar skoru, doğum ağırlığı, neonatal yoğun bakım ünitesine (NICU) yatma ihtiyacı ve neonatal ölüm olarak belirlendi.

Tüm kan örnekleri, steril EDTA tüplerle brakial venlerden alınmıştı. CBC, 30 dakika içinde (ABBOT CELL-DYN 3700 kan sayımı ekipmanı) otomatik olarak analiz edilmişti. Lökosit sayısı ($1000/\mu\text{L}$) ve nötrofil ($1000/\mu\text{L}$), lenfosit ($1000/\mu\text{L}$) ve monosit ($1000/\mu\text{L}$) olarak değer farkları ile trombositler ($1000/\mu\text{L}$) kaydedil-

mişti. NLR ve PLR değerleri, bu parametreler kullanılarak hesaplandı. Hastanın tam kan sayımından elde edilen hemoglobin seviyeleri (g/dL) ve MPV de kaydedildi.

İstatistiksel analizler, istatistiksel hesaplama ve grafiklere yönelik ücretsiz yazılım olan R Statistical Software (www.r-project.org) kullanılarak gerçekleştirildi. Grupların başlangıç özellikleri, medyan, çeyrek değerler genişliği (IQR) ve minimum-maksimum değerler olarak sunuldu. Veri dağılımını analiz etmek için, Shapiro-Wilk testi, kutu grafikleri, PP ve PP grafikleri kullanıldı. Başlangıç özellikleri, yaş ve (spot idrar proteinüri hariç) klinik ve laboratuvar değişkenleri, Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ve ilgili p değerleri belirlendi. Anlamli Kruskal-Wallis testleri sonrasında Dunn çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için, R istatistik programının FAS paketindeki Dunn test fonksiyonu kullanıldı. Holm düzeltmesi ile düzenlenen p değerleri belirlendi. Hafif ve şiddetli preeklampsi grupları arasındaki spot idrar proteinüri, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Protein ve lökosit, nötrofil, MPV, PLNR ve NLR korelasyonları, Spearman sıralama korelasyon testi ile değerlendirildi. Preeklampsi aşamaları ile NICU'ya yatış ile perinatal mortalite arasındaki ilişki, Fisher'in kesin testi ile test edildi. Tanı performanslarını değerlendirmek ve preeklampsi hastalarındaki lökosit ve nötrofil biyo-belirteçleri için optimal eşik değerleri belirlemek amacıyla karar vericinin etkinliği (ROC) analizleri yorumlandı. Eşik değerlere yönelik optimizasyon kriteri olarak Youden endeksi (maksimum duyarlılık + özgüllük - 1) kullanıldı. Karar vericinin etkinliği (ROC) altındaki alan eğrileri, şiddetli preeklampsi için lökosit ve nötrofilin ayırt edici becerisini değerlendirmekte kullanıldı. ROC eğri hesaplamaları için Epi ve doğrulama paketleri kullanıldı. AUC için oluşturulan p değeri, Mann-Whitney U istatistiği ile ilişkilidir. Tüm analizler için p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Üç grup arasında, maternal yaş bakımından hiçbir anlamlı farklılık yoktu. Şiddetli PE grubunda, sistolik ve diastolik kan basınçlarında, AST, ALT ve proteinüri seviyelerinde artış ve ayrıca doğum esnasında gestasyonel yaşta azalma gibi anlamlı farklılıklar görüldü. **Tablo 1**'de, çalışma popülasyonunun demografik ve klinik verileri ile çalışma gruplarının neonatal sonuçları gösterilmektedir.

Normal gebe kontrol grubu ile hafif ve şiddetli PE'li gebelerin CBC parametrelerinin karşılaştırma sonuçları

da **Tablo 1**'de sunulmuştur. Lökosit sayısı üç grup arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Şiddetli PE grubu, en yüksek medyan lökosit sayısına (12.100×1000/μL) sahipti. Nötrofil ve lenfosit sayıları, kontrol ve PE grupları arasında anlamlı derecede farklıydı. PE (hafif ve şiddetli) grubunda NICU'da yatış ve perinatal mortalite arasında (sırasıyla p=0.031 ve p=0.028) anlamlı bir ilişki mevcuttu. NICU'da yatış ve mortalite oranları, hafif PE grubuna kıyasla şiddetli PE grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. **Tablo 1**'deki anlamlı farklılıkların ardından, ikili karşılaştırmalar ve sonuçlar da **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Çalışmamızda, hastaneye başvuru esnasında şiddetli PE varlığına yönelik risk faktörlerini tespit etmek amacıyla lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Azalmış modelde, toplam lökosit sayısının hastaneye başvuru esnasında şiddetli PE ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu bulduk (p<0.0001).

Ayrıca, ROC eğrilerini kullanarak ve AUC ile karşılaştırarak, PE'nin şiddetini kestirmede CBC, MPV, NLR ve PLR parametrelerinin performansını analiz ettik. AUC >0.7, yeterli şekilde belirtmede minimum değer olarak belirlenmiştir. Bu parametrelerle ilişkili performans, orta seviye (0.5<AUC≤0.7) ile iyi seviye (0.7<AUC≤0.9) arasında belirlenmiştir.

Toplam lökosit sayısı, 0.696'lık AUC ile şiddetli PE için düşük kestirim değerine sahipti (p=0.0001); duyarlılık ve özgüllük ise sırasıyla %65.9 ve %65.5 idi. Maksimum duyarlılık ve özgüllük eşik değeri 0.191 idi [tam lökosit sayısı = 10.890 (1000/μL)] (**Şekil 1**). Nötrofil sayısı, MPV, NLR ve PLR, sırasıyla 0.632, 0.564, 0.534 ve 0.588 AUC değeri ile şiddetli PE için orta seviye kestirim değerlerine sahipti (**Şekil 2**).

Tartışma

Şiddetli PE'nin erken tespiti ve kestirimi, anne ve bebeği PE'nin zararlı etkilerinden korumayı amaçlayan birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Klinik ve laboratuvar belirteçler kullanılarak birçok çalışma gerçekleştirilmişlerdir.^[10] CBC parametrelerinin tanılama değeri, enflamatuvar hastalıklarda (örn. diabetes mellitus, koroner arter hastalık, ülseratif kolit ve birçok kanser türü) vurgulanmaktadır.^[11] Bu parametreler, hassas enflamasyon belirteçleri olarak da bildirilmektedir.^[12] Ancak PE şiddeti ve çeşitli tam kan sayımı parametreleri arasındaki korelasyon hakkında tartışmalar devam etmektedir.

Tablo 1. Sağlıklı gebe grubu ile hafif ve şiddetli preeklampsi gruplarının özellikleri.

	Sağlıklı (n=72) Medyan (IQR)	Hafif PE (n=73) Medyan (IQR)	Şiddetli PE (n=41) Medyan (IQR)	p değeri
Yaş (yıl)	29.3 (8.25)	30 (9)	27.9 (9)	0.1747
Gestasyonel yaş (hafta)	39 (1)	37 (4)	34 (6)	<0.001*
SBP, mm Hg	110 (20)	160 (30)	160 (30)	<0.001*
DBP, mm Hg	70 (10)	100 (10)	100 (10)	<0.001*
ALT, U/L	10.5 (6.3)	14 (8)	15 (19)	<0.001*
AST, U/L	17.5 (7.9)	22 (11)	30 (17)	<0.001*
Spot idrar proteini (+)	(-)	2 (1)	3 (1)	<0.001*
Hemoglobin (g/dl)	11.5 (2.1)	12 (1.2)	12 (2)	0.066
Trombosit ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$)	200.5 (61.3)	214 (102)	201 (80)	0.218
Toplam lökosit sayısı ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$)	9450 (2725)	11.450 (3900)	12.100 (5100)	<0.001*
Değer farkı ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$)				
Nötrofil	6.9 (2.97)	8.1 (3.70)	8.3 (5.80)	<0.001*
Lenfosit	1.9 (0.53)	2 (1)	2.3 (1.4)	0.03
Monosit	0.6 (0.20)	0.6 (0.2)	0.6 (0.4)	0.368
MPV (fl)	8.85 (3.25)	10 (1.6)	10 (2)	0.064
NLR	3.7 (2.2)	3.72 (1.99)	3.94 (3.81)	0.689
PLR	106.3 (63.66)	102.9 (52.1)	98.2 (62.7)	0.19

Sürekli değişkenler medyan (IQR) olarak, kategorik değişkenler sayı (%) olarak sunulmuştur. ALT: Alanin transaminaz; AST: Aspartat transaminaz; DBP: Diyastolik kan basıncı; IQR: Çeyrek değerler genişliği; MPV: Ortalama trombosit hacmi; NICU: Neonatal yoğun bakım ünitesi; NLR: Nötrofil-lenfosit oranı; PE: Preeklampsi; PLR: Trombosit-lenfosit oranı; SBP: Sistolik kan basıncı. *p<0.05

Çalışmamızda, CBC parametreleri ile PE şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve hastalığın şiddetini kestirmede her bir CBC parametresinin kestirim gücünü belirlemeyi amaçladık.^[14] Sonuçlarımız, kontrol grubundaki sağlıklı gebelere kıyasla hafif ve şiddetli PE'li kadınlarda lökosit sayısının anlamlı derecede arttığını göstermiştir. Şiddetli PE için lökosit sayısı, hafif PE'den anlamlı dere-

cede daha yüksekti. Bu bulgular, $16.000/\mu\text{L}$ 'in üzerindeki lökosit sayısının şiddetli PE için bağımsız bir belirteç olduğunu bildiren Özdemirci ve ark. ile Özkaya ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmayı desteklemektedir.^[15,16] Bir başka çalışmada ise, sağlıklı gebelerde ve PE'li kadınlarda lökosit ve nötrofil sayılarının gebe olmayan kadınlara kıyasla istatistiksel olarak arttığı bildirilmiştir. Fakat

Tablo 2. Gruplar arasında tam kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	Sağlıklı (n=72) Medyan (IQR)	Hafif PE (n=73) Medyan (IQR)	Şiddetli PE (n=41) Medyan (IQR)	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	11.5 (2.1)	12 (1.2)	12 (2)	0.066
Trombosit ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$)	200.5 (61.3)	214 (102)	201 (80)	0.218
Toplam lökosit sayısı ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$)	9450 (2725)	11.450 (3900)	12.100 (5100)	<0.001*
Değer farkı ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$)				
Nötrofil	6.9 (2.97)	8.1 (3.70)	8.3 (5.80)	<0.001*
Lenfosit	1.9 (0.53)	2 (1)	2.3 (1.4)	0.03
Monosit	0.6 (0.20)	0.6 (0.2)	0.6 (0.4)	0.368
MPV (fl)	8.85 (3.25)	10 (1.6)	10 (2)	0.064
NLR	3.7 (2.2)	3.72 (1.99)	3.94 (3.81)	0.689
PLR	106.3 (63.66)	102.9 (52.1)	98.2 (62.7)	0.19

IQR: Çeyrek değerler genişliği; MPV: Ortalama trombosit hacmi; NLR: Nötrofil-lenfosit oranı; PLR: Trombosit-lenfosit oranı. *p<0.05

bu parametrelerin, PE veya normal gebeliğe özel oldukları düşünülemez.^[17]

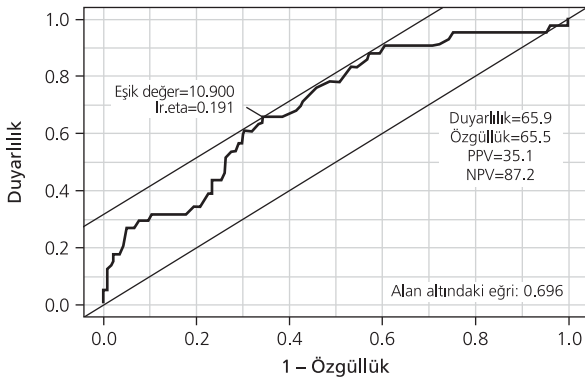
İmmün sistem, büyük ölçüde gebelik fizyolojisinden etkilenmektedir ve ağırlıklı olarak periferik kan lökositlerinin artan aktivasyonu ile karakterizedir.^[18] Preeklampitik durum ise, normal gebelikte gözlemlenen membran glutasyon aktivitesi gibi kontrol yollarının sürdürülmemesi nedeniyle bu durumun alevlenmesidir. PE’de sistemik enflamasyonun diğer özellikleri ise, T lenfosit alt gruplarının dağılımında eksiklik ve Th1 tipi bağışıklığın üstünlüğüdür. Ayrıca, uteroplasental arteriyel invazyon yetmezliğinden kaynaklanan plasental hipoksi enflamatuvar uyarıcıların (örn. lipit peroksidasyon, lökosit aktivasyonu ve proenflamatuvar sitokin üretiminde artış) maternal dolaşıma salınmasını tetikler ve PE’de sistemik enflamasyona katkıda bulunur.^[6,19]

Gebe kadınlarda lökositoz, ağırlıklı olarak nötrofil sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır.^[20] Kortizol seviyesindeki artış, lökosit havuzundaki hareketliliği tetikler ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü konsantrasyonundaki artış, beyaz kan hücresindeki artışa da katkı sağlayabilir.^[21] Toplam lökosit sayısındaki değer farkına (örn. nötrofil, lenfosit ve monosit) odaklandığımızda, bu lökosit değer farklarının sağlıklı gebe grubuna kıyasla şiddetli PE grubunda anlamlı derecede arttığını gördük. Kontrol grubuna kıyasla şiddetli PE olgularında, özellikle nötrofil sayılarında anlamlı bir artış mevcuttu. Fakat bu artış, hafif PE ve şiddetli PE gruplarında gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlar, Canzenori ve ark. tarafından bulunan çalışma bulgularıyla benzerlik göstermektedir.^[20] Bir başka çalışmada ise, normal gebelik ile karşılaştırıldığında PE olgu-

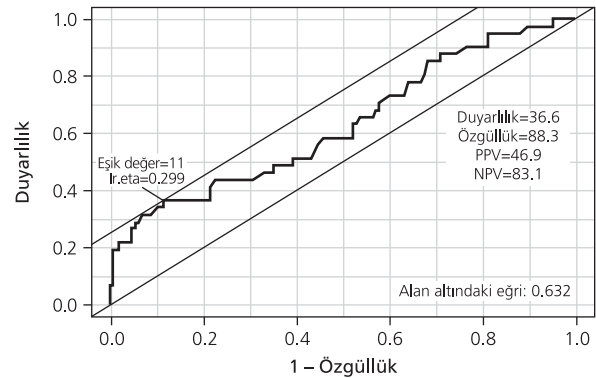
larında nötrofil aktivasyonu ve süperoksit üretiminde artış olduğu bulunmuş, bu aktivasyonun ortaya koyduğu ürünlerin endotel hasarı ve disfonksiyonda artış oluşturmada önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır.^[18]

Ayrıca, normal sağlıklı gebelik ile preeklampitik gebelik arasında MPV, NLR ve PLR değerlerini karşılaştırdık, ancak sonuçlar bu iki grup arasında herhangi bir anlamlı farklılık ortaya koymadı. Lökosit ve nötrofil sayılarındaki artışın, PE şiddeti ile ilişkili olduğunu bulduk. PE nötrofil sayısı, MPV, NLR ve PLR ile birlikte toplam lökosit sayısının kestirim değerinin şiddetli PE ile ilişkili olmadığını bulduk; Mihi ve ark., PE gebeliklerinde lökosit ve nötrofil sayısında anlamlı artış bildirmiş ve bu parametrelerin preeklampitik kadınlara özgü olmadığını vurgulamıştır.^[17] Birçok çalışmada NLR, sağlıklı gebelere kıyasla PE olgularında anlamlı derecede daha yüksek bildirilmiştir.^[10,11,19,21,22] Öte yandan, PE şiddetini öngörmeye NLR’nin belirteç olarak kullanımında aksi yönde sonuçlar dikkat çekmiştir.^[10,11,23]

MPV ve PE şiddeti arasındaki ilişki, bir başka tartışma konusudur. Çalışmamızda, sağlıklı gebe grubuyla karşılaştırıldığında PE alt gruplarında hiçbir anlamlı farklılık yoktu. Daha önceki bazı çalışmalarda, PE’nin MPV’yi etkilemediği yönünde çalışmamıza benzer sonuçlar bildirilmiştir.^[22,24-26] Yavuzcan ve ark., MPV ve PLR yönünden PE grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı hiçbir fark olmadığını bildirmiştir.^[22] Toptaş ve ark., NLR ve PLR’nin bu gruplar arasında anlamlı derecede değişmediğini bulmuştur.^[24] Ancak Özdemirci ve ark., MPV’nin kontrol alt gruplarına kıyasla PE grubunda daha yüksek olduğunu^[15] ve



Şekil 1. Lökosit temelinde şiddetli preeklampsiyi kestirmeye yönelik ROC eğrisi.



Şekil 2. Maternal kan nötrofil sayısı temelinde şiddetli preeklampsiyi kestirmeye yönelik ROC eğrisi.

şiddetli PE için öngörücü bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.

Doğumdaki neonatal durum bakımından, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve Apgar skorunun hafif PE ve sağlıklı gebe gruplarına kıyasla şiddetli PE grubunda anlamlı derecede daha düşük olduğunu bulduk. Ancak, sağlıklı gebe grubundaki eksik veriler nedeniyle bu üç grubu NICU'da yatış ve neonatal mortalite yönünden karşılaştırmadık. Ancak bu parametreler, hafif PE grubuna göre şiddetli PE grubunda anlamlı derecede daha yüksekti. Demografik verilerin literatür ile uyumlu^[27] ve neonatal sonuçların incelenen literatür^[28,29] ile korele olduğu sonucuna vardık.

Sonuç

Sonuç olarak, CBC'nin enflamatuvar durumu ve PE şiddetini öngörebileceği fikri oldukça ilgi çekicidir, ancak tekrarlanabilirlik ve geçerlilik yönünden eksik bir fikirdir. Maternal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla PE şiddetine yönelik güçlü kestirim parametreleri bulmak için ek çalışmalar gerekmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 2000;24:24–8.
2. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359–75.
3. Das UN. Cytokines, angiogenic, and antiangiogenic factors and bioactive lipids in preeclampsia. *Nutrition* 2015;31:1083–95.
4. Balta S, Demirkol S, Unlu M, Arslan Z, Celik T. Neutrophil to lymphocyte ratio may be predict of mortality in all conditions. *Br J Cancer* 2013;109:3125–6.
5. Aly AS, Khandelwal M, Zhao J, Mehmet AH, Sammel MD, Parry S. Neutrophils are stimulated by syncytiotrophoblast microvillous membranes to generate superoxide radicals in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:252–8.
6. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499–506.
7. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22:405–11.
8. Kurtoglu E, Avci B, Kokcu A, Celik H, Cengiz Dura M, Malatyalioglu E, et al. Serum VEGF and PGF may be significant markers in prediction of severity of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1987–92.
9. Serin S, Avci F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens* 2016;6:22–5.
10. Yılmaz ZV, Yılmaz E, Küçüközkan T. Red blood cell distribution width: a simple parameter in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2016;6:285–7.
11. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens* 2014;36:503–7.
12. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol* 2014;5:33–43.
13. 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.
14. Payne B, Hodgson S, Hutcheon JA, Joseph KS, Li J, Lee T, et al.; PIERS Study Group. Performance of the fullPIERS model in predicting adverse maternal outcomes in pre-eclampsia using patient data from the PIERS (Pre-eclampsia Integrated Estimate of RiSk) cohort, collected on admission. *BJOG* 2013;120:113–8.
15. Özdemirci Ş, Başer E, Kasapoğlu T, Karahanoğlu E, Kahyaoglu I, Yalvaç S, et al. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women. *Hypertens Pregnancy* 2016;35:474–82.
16. Ozkaya O, Sezik M, Sezik HT, Eyi EG. Leukocytosis might precede in-hospital eclampsia in preeclamptic women who do not receive magnesium sulfate. *J Perinat Med* 2006;34:378–82.
17. Mihu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015;54:160–6.
18. Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes into those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:80–6.
19. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:21–6.
20. 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.
21. Belo L, Santos-Silva A, Rocha S, Caslake M, Cooney J, Pereira-Leite L, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:46–51.
22. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol* 2014;85:197–203.
23. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting

- the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:97–9.
24. Toptas M, Asik H, Kalyoncuoglu M, Can E, Can MM. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio predictors for severity of preeclampsia? *J Clin Gynecol Obstet* 2016;5:27–31.
 25. Ceyhan T, Beyan C, Başer I, Kaptan K, Güngör S, Ifran A. The effect of pre-eclampsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. *Ann Hematol* 2006;85:320–2.
 26. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012;26:403–6.
 27. ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159–67.
 28. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66–71.
 29. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011;2011:214365.