

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ İLE KOMPLİKE OLAN GEBELİKLERDE İNFLAMATUAR HEMATOLOJİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF INFLAMMATORY HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN PREGNANCIES COMPLICATED WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

Hasan EROĞLU¹, Şeref Utku ÇAKIR², Fidansu ERDOĞAN², Bayram Ali EKİN², Enes Eren ŞENEL²,
Berke KAYA², Neslihan Sare NAZLI², Kadiralp ÖZDEMİR², Atiye Sedef DİLEK²,
Kadir Kaan SELÇUK², Melisa TEKİRTAŞ²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı
²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencisi

ÖZET

AMAÇ: İntrauterine Gelişme Geriliği (IUGR) bulunan hastalarda inflamatuvar hematolojik parametrelerin kullanılabilirliğini değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu vaka-kontrol çalışmasına sırasıyla IUGR (n=100) ve kontrol (n=100) gruplarına ayrılan 200 gebe dahil edildi. Bu gebelerin, doğum için hastaneye başvuru sırasındaki nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) gibi laboratuvar parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi. İntrauterine Gelişme Geriliği, gebelik haftasına göre fetüsün tahmini fetal ağırlığının 10.persantilin altında olması olarak tanımlandı.

BULGULAR: Ortalama PLR düzeyleri, İntrauterine Gelişme Geriliği gelişen kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (121, 32±44, 80'e karşı 117, 62±44, 64, p=0.014). PLR 107,48 cutt-of düzeyinde, IUGR oluşumunu %55 duyarlılık ve özgüllük oranlarıyla doğru bir şekilde tahmin etti (AUC=0,53 (%95 güven aralığı 0.451–0.610)).

SONUÇ: Son çalışmalar İntrauterine Gelişme Geriliği etiyolojisinde inflamasyonun da rol oynayabileceğini göstermiştir. Gebelerde IUGR gelişimini predikte etmek için, potansiyel bir belirteç olarak PLR düzeyinin faydası, nispeten düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle sınırlıdır. IUGR hastalarında, inflamatuvar hematolojik indekslerin önemini belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Gebelik, İntrauterine Gelişme Geriliği, Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) trombosit/lenfosit oranı (PLR), Hematolojik parametre.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the usability of inflammatory hematological parameters in Intrauterine Growth Retardation (IUGR) patients.

MATERIAL AND METHODS: This case-control study included 200 pregnant women divided into IUGR (n=100) and control (n=100) groups. Laboratory parameters such as neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) of these pregnant women at the time of admission to the hospital for delivery were evaluated retrospectively. Intrauterine Growth Retardation was defined as the estimated fetal weight of the fetus below the 10th percentile for gestational age.

RESULTS: Mean PLR levels were found to be statistically significantly higher in women who developed Intrauterine Growth Retardation (121.32±44.80 vs 117.62±44.64, p = 0.014). PLR accurately predicted the occurrence of IUGR with 55% sensitivity and specificity rates at a cut-off level of 107.48 (AUC = 0.53 (95% confidence interval 0.451–0.610)).

CONCLUSIONS: PLR level can be used as a potential marker to predict the development of Intrauterine Growth Retardation in pregnant women. The usefulness of PLR level as a potential marker to predict the development of IUGR in pregnant women is limited due to relatively low sensitivity and specificity. Further research is needed to determine the importance of inflammatory hematological indices in IUGR patients.

KEYWORDS: Pregnancy, Intrauterine Growth Retardation, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Platelet/lymphocyte ratio (PLR), Hematological parameter.

Geliş Tarihi / Received: 25.03.2024

Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2024

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Hasan EROĞLU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: drhasaner@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1180-5299, 0009-0007-2776-2178, 0009-0002-7179-7873, 0009-0008-9926-6314, 0009-0003-0201-6356, 0009-0006-1947-876X, 0009-0005-1437-5166, 0009-0003-2742-5068, 0009-0009-0209-6433, 0009-0000-8854-9150, 0009-0002-0433-7172

Etik Kurul / Ethical Committee: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (2023/13).

GİRİŞ

İntrauterine gelişme geriliği (IUGR), genetik veya çevresel faktörler nedeniyle, fetüsün önceden belirlenmiş büyüme potansiyeline ulaşmasında yetersizlik olarak tanımlanır (1- 2). Tüm gebeliklerin %5-10'unu etkileyen IUGR, erken doğumdan sonra perinatal mortalite ve morbiditenin ikinci en sık nedenidir (3). Maternal sebepler, fetal yapısal veya kromozomal anormallikler, enfeksiyonlar ve teratojenik ajanlara maruziyet IUGR 'ye yol açabilir. IUGR'nin en sık nedeni, an-neden fetüse yetersiz besin ve oksijen geçişine neden olan plasental yetmezliktir (4 - 5). IUGR'li fetüslerde hem perinatal ölüm hem de solunum sıkıntısı sendromu, prematür retinopatisi, sepsis gibi postnatal morbidite riski artmıştır. Fetal büyümenin zayıf olmasının olumsuz etkileri, tüm yaşam boyunca sürebilir (6). IUGR'li fetüsler uzun dönemde kardiyovasküler hastalık, obezite ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) gibi bazı metabolik hastalıklar, davranış sorunları ve nörogelişimsel gecikme için daha yüksek risk altındadır (7-9).

Obstetrik takibin en önemli amaçlarından biri, risk altındaki annelerin ve fetüslerin belirlenmesidir. IUGR'da fetal mortalite oranlarının azaltılmasında erken tanı konulması çok önemlidir (10). Son çalışmalar inflamasyonun da IUGR etiyojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Örneğin, IL-6, IL-1 beta ve TNF alfa seviyelerinin, IUGR hastalarının amniyotik sıvı ve kordon kanında daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (11, 12).

Tam kan sayımı sıklıkla kullanılan temel bir laboratuvar testidir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, kırmızı kan hücresi sayımı ve trombosit sayımı bu basit testte kullanılan parametrelerden bazılarıdır. Klinik kullanımda ucuz ve yaygın olarak bulunabilen bir belirteç olarak nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR), obstetrik ve jinekoloji tıbbi uygulamasının farklı alanlarında önerilmiştir (13-15). Bu çalışmada inflamatuvar hematolojik parametrelerle IUGR arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya, 1 Aralık 2019 - 1 Ocak 2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı'nda doğum yapan normal gebeler ve IUGR tanısı konmuş kadınlar dahil edildi.

IUGR tanısı almış bir hasta grubuyla (n=100), sağlıklı gebeden oluşan (n=100) bir popülasyonu inceledik. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Tekil gebelik olma ve izole IUGR tanısının olmasıydı. Çalışmaya katılmama kriterleri şu şekildedir: Kronik maternal hastalığı olanlar (diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, otoimmün hastalık vb.), fetal yapısal veya kromozomal anomaliler, çoğul gebelikler, herhangi bir obstetrik komplikasyonun gelişimi (Abort, preeklampsi, preterm eylem, gebelik kolestazi, preterm erken membran rüptürü vb.), sigara içimi ve ölü doğumdur. IUGR tanısı, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından önerilen, tahmini fetal ağırlık (gram) ölçümünün, gebelik haftasına göre 10. persentilden daha az olmasına dayanmaktadır (2). Demografik (anne yaşı, gravida, parite, Vücut Kitle Endeksi) verilerle, doğum verileri (doğumda gebelik haftası, doğum ağırlığı) hasta dosyalarından elde edildi.

Hastanemize doğum için başvuran tüm gebelerden, doğumhaneye yatışta hemogram alınmaktadır. Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara ait hemogram parametreleri (beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı) hastane kayıtlarından elde edildi. Hesaplanan NLR, PLR, MLR, PNR değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı.

Etik Kurul

Çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2023/13).

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS versiyon 23 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı sonuçlar ortalama, standart sapma (SS), minimum ve maximum olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırma, Mann-Whitney U-testi veya independent samples t-testi kullanılarak yapıldı. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak belirlendi. IUGR'nin en iyi predikte edilebildiği değeri tanımlamak ve bu değere ait sensitivite, spesifikiteyi hesaplamak için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi analizi kullanıldı.

BULGULAR

Maternal demografik ve doğum özellikleri **Tablo 1**'de verilmiştir. Ortalama anne yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), gravide, parite ve doğumdaki gebelik haftası açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı (tümü için $p>0.05$). Kontrol grubu kadınların doğum ağırlığı (3147.15 ± 564.97 'e karşı 2419.55 ± 489.82 gr, $p<0.01$) ve vajinal doğum yüzdesi (%93'e karşı %26), intrauterin gelişme geriliği grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Tablo 1: Intrauterine gelişme geriliği ve kontrol grubunun temel demografik ve doğum sonucu özellikleri.

	IUGR (n=100)	Kontrol (n=100)	P value
	Ortalama $\pm$ SS (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS (Min-Max)	
Maternal yaş (yıl)	25.07 $\pm$ 4.95	26.38 $\pm$ 5.27	0.072
BMI (kg/m ²)	26.38 $\pm$ 5.27	27.33 $\pm$ 4.61	0.061
Gravide (n)	2.15 $\pm$ 1.25	2.28 $\pm$ 1.56	0.517
Parite (n)	0.67 $\pm$ 0.93	0.89 $\pm$ 1.01	0.112
Doğumdaki gebelik yaşı (hafta)	37.04 $\pm$ 2.00	38.63 $\pm$ 1.81	0.082
Doğum ağırlığı (g)	2419.55 $\pm$ 489.82	3147.15 $\pm$ 564.97	<0.001
1. dakika APGAR skoru	8 (4-9)	8 (6-9)	0.123
5. dakika APGAR skoru	9 (6-10)	9 (8-10)	0.674
Doğum şekli			<0.001
Vajinal	26 (26%)	93 (93%)	
Sezaryen	74 (74%)	9 (9%)	
Yoğun bakım ihtiyacı(n)	10 (10%)	3 (3%)	0.396

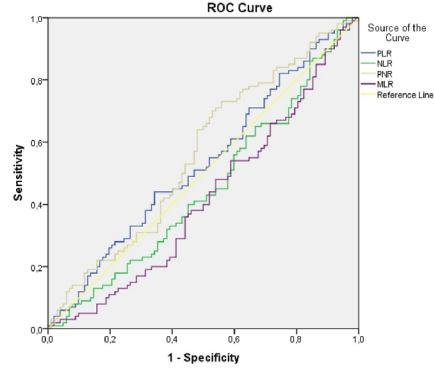
IUGR'li kadınların PLT sayısı, NLR, MLR ve PNR değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortalama PLR düzeyleri, Intrauterine gelişme geriliği gelişen kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($121,32 \pm 44,80$ 'e karşı $117,62 \pm 44,64$, $p=0.014$) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Çalışma ve kontrol gruplarında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	IUGR (n=100)		Kontrol (n=100)		P
	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max	Ortalama $\pm$ SS	Min-Max	
PLT	216,96 $\pm$ 62,58	108-440	217,32 $\pm$ 66,59	94-494	0,969
NLR	4,50 $\pm$ 2,25	1,85-16,62	4,96 $\pm$ 2,93	1,15-21,57	0,588
MLR	0,38 $\pm$ 0,23	0,14-2,29	0,43 $\pm$ 0,26	0,10-2,21	0,185
PLR	121,32 $\pm$ 44,80	50,3-248,4	117,62 $\pm$ 44,64	45,4-249,4	0,014
PNR	30,07 $\pm$ 12,27	9,96-68,01	27,68 $\pm$ 12,84	10,36-87,21	0,180

PLR: platelet/lenfosit oranı, MLR: monosit/lenfosit oranı, NLR: nötrofil/lenfosit oranı ve PNR: platelet/nötrofil oranı

PLR için en iyi prediktif cutoff değerini bulmak için Roc analizi yapıldı. ROC analizinde, eğri altındaki alan %0,53 (CI (95%): 0.451–0.610) olarak bulundu. IUGR tespiti için en iyi cutoff değeri 107,48 idi (sensitivity %55 and specificity %55) (**Figür 1**).



Figür 1: IUGR grubunun anne serum PLR, NLR, PNR ve MLR düzeylerinin ROC eğrisi analizi.

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, term IUGR ile komplike olan gebeliklerle inflamatuvar hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi rapor eden ilk çalışmadır. Bu çalışmada inflamatuvar hematolojik parametreleri incelemenin birincil ana nedeni; IUGR tanısı alan grupla, kontrol grubunun düzeylerini karşılaştırmaktır. İkincil ana nedeni ise; IUGR tanısı konulan grubun inflamatuvar hematolojik parametrelerinin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkarsa, klinik olarak belirgin IUGR gelişmeden önce prediktif bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemektir. Sonuçlarımız erken haftalarda IUGR predikasyonu için çalışmalar yapılabileceğini gösteriyor. Kontrol grubuna göre IUGR'li kadınlarda PLR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu gösterdik.

IUGR perinatal mortalitenin en sık ikinci nedeni olup, açıklanamayan ölü doğumların %52'sinde fetal büyüme kısıtlıydı. Doğumdan sonra da, bu bebeklerin yeni doğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) geçirdikleri süre artmakta ve ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Bu nedenle bu fetüslerin tespiti, erken tanısı ve takibi çok önemlidir. Ancak tüm IUGR vakalarında tahmin oranı hala çok düşüktür (16).

Son yıllarda obstetride inflamasyonun sistemik belirteçleri olarak ucuz, kolay ulaşılabilir ve hızlı olmak gibi avantajlara sahip olan CBC parametreleriyle giderek daha fazla çalışma yapılmaktadır. CBC parametreleri arasında en sık kullanılan inflamasyon belirteçleri NLR ve PLR idi. Perina-

tal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan IUGR ile ilişkili, hem birinci hem de ikinci trimesterde erken predikte edilebilir mi diye birçok çalışma yapılmıştır (17,18). Tolunay ve ark. (19) ilk trimester NLR değerlerinin IUGR grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu, Kırmızı ve ark ise 28. hafta NLR değerlerinin geç IUGR gelişen grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır (20). Bu çalışmada farklı olarak CBC parametreleriyle hesaplanan inflamatuvar belirteçlerine (PLR, NLR, MLR, PNR) doğum öncesi bakıldı. Bu belirteçlerden sadece PLR değerlerinin IUGR grubunda anlamlı şekilde arttığı görüldü. Tümörlerin, diyabetin, preeklampsinin ve nörolojik hastalıkların değerlendirilmesinde kronik inflamatuvar yanıtın biyolojik bir göstergesi olan PLR'nin kullanılabileceğini gösterilmiştir (21-24). Hamilelik sırasında, annenin kronik sistemik inflamasyonu fetal büyümeyi kısıtlayabilir. Sonuçlarımızla tutarlı olarak, artan anne inflamatuvar yanıtına IUGR'nin eşlik ettiği doğrulanmıştır (25).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak çalışılan parametreleri etkileme potansiyeli olan birçok obstetrik ve tıbbi durumu hariç tuttuk, bu da örneklem büyüklüğünü azalttı. İkincisi, tek merkezli bir çalışma olması.

Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, IUGR gelişen hastalarda termde maternal serum PLR düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Gebelerde IUGR gelişimini tahmin etmek için potansiyel bir belirteç olarak önerilebilir. Ancak nispeten düşük bulunan duyarlılık ve özgüllük nedeniyle, PLR'nin IUGR prediksyonunda rolünü netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-39.
2. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019;133(2):97-109.
3. 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):2-17.
4. Nardoza, L MM, Caetano ACR, Zamarian ACP. et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061-77.
5. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):3977-87.
6. Dessì A, Ottonello G, Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(5):13-8.
7. Fung C, Zinkhan E. Short- and Long-Term Implications of Small for Gestational Age. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):311-23.
8. Pels A, Beune IM, van Wassenaeer-Leemhuis AG, et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2020;99(2):153-66.
9. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):869-79.
10. Çağlıyan E. İntrauterin büyüme kısıtlılığı olan gebeliklerin yönetimi. *Türkiye Klinikleri Gynecology Obstetrics-Special Topics.* 2015;(8):62-7.
11. Heyborne KD, Witkin SS, McGregor JA. Tumor necrosis factor- α in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):920-5.
12. Street ME, Seghini P, Fieni S et al. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol* 2006;155(4): 567-74.
13. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K et al. Prediction of pre-eclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(11): QC20-3.
14. Kan E, Emektar E, Corbacioglu K et al. Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020;38(2):292-5.
15. Madendag Y, Sahin E, Aydin E, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio can be useful markers for distinguishing uterine adenomyosis and leiomyoma. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2017;24(3):147-50.
16. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49(3): 349-56.

- 17.** Sotiriadis A, Figueras F, Eleftheriades M, et al. First-trimester and combined first- and second-trimester prediction of small-for-gestational age and late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):55-61.
- 18.** He B, Hu C, Zhou Y. First-trimester screening for fetal growth restriction using Doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(23):3857-61.
- 19.** Tolunay HE, Eroğlu H, Varlı EN, et al. Evaluation of first-trimester neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio values in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Turk J Obstet Gynecol.* 2020;17(2):98-101.
- 20.** Kırmızı DA, Baser E, Onat T, et al. Can Inflammatory Hematological Parameters be a Guide to Late-onset Fetal Growth Restriction? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2020;224(5):262-68.
- 21.** Wang D, Yang JX, Cao DY, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Oncotargets Ther.* 2013;6:211–16.
- 22.** Mathur K, Kurbanova N, Qayyum R. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) and all-cause mortality in general population: insights from national health and nutrition education survey. *Platelets.* 2019;30(8):1036–41.
- 23.** Sargin MA, Yassa M, Taymur BD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:657–65.
- 24.** Gogoi P, Sinha P, Gupta B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;144(1):16–20.
- 25.** Rogers LK, Velten M. Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sci.* 2011;89(13-14):417–21.