

Acil Servise Düşük Tehdidi Nedeniyle Başvuran Hastalarda Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Gebelik Sonuçlarını Öngörmeye Etkisi

The Effect of Systemic Inflammation Markers on Predicting Pregnancy Results in Patients Admitted to Emergency Department with Threatened Miscarriage

Eda Kan¹

¹Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Çorum

Öz

Amaç: Erken gebelikte vajinal kanama acil servise en sık başvuru sebepleri arasındadır. Bu olgularda inflamasyonun önemli bir rol oynadığı ve ilerleyen dönemde oluşabilecek düşüklerin habercisi olabileceği düşünülmektedir. Çalışmanın amacı, abortus imminens (AI) tanısı ile acil servise başvurup hospitalize edilen hastalarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranlarının (PLO) incelenmesi ve bu belirteçlerin gebelik sonuçlarını öngörmedeki etkinliklerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Üniversite hastanesi acil servisine, gebeliğinin ilk 14 haftası içerisinde vajinal kanama şikâyeti ile başvurup AI tanısı alan toplam 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar; gebeliklerini abortus nedeniyle kaybedenler (n=73; %60,33) ve 24. hafta sonrasında gebeliği devam edenler (n=48; %39,66) olarak iki gruba ayrılmış olup, demografik veriler, inflamatuvar belirteçler ve diğer hematolojik parametreler açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Gruplar arasındaki demografik veriler benzer olarak saptanmıştır. Abortus grubunda NLO anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($3,92 \pm 2,01$ ve $2,94 \pm 1,20$; $p < 0,001$). PLO açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,071$). Receiver operating characteristics (ROC) analiz ile değerlendirildiğinde NLO için %77 duyarlılık ve %63 özgüllük ile eşik değer 2,93 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: AI patogeneğinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. NLO kullanımı, acil servislerde gebelik sonuçlarını öngörmeye faydalı olabilir. Kolay ulaşılabilir ve maliyet etkin olmaları sebebiyle inflamatuvar belirteçlerin kullanıldığı daha büyük popülasyon çalışmaları ile abortus olguları açısından önemli bilgiler edinilebilir.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, NLO, PLO, acil servis

Abstract

Objectives: Vaginal bleeding in early pregnancy is one of the most common causes of emergency department (ED) admissions. It is thought that inflammation plays an important role in these cases and may be a predictor of miscarriages. The aim of this study was to evaluate the efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in predicting pregnancy outcomes in patients admitted to ED with abortus imminens (AI).

Materials and Methods: A total of 121 patients admitted to the ED of a university hospital with the complaint of vaginal bleeding within the first 14 weeks of gestation with AI diagnosis were included in the study. These patients were divided into two groups; pregnant women who lost their pregnancies due to abortion (n = 73, 60,33%) and those who continued pregnancy after 24 weeks (n = 48, 39,66%). Demographic data, inflammatory markers and other hematological parameters were compared between the groups.

Results: Demographic data were comparable between the groups. NLR was significantly higher in the abortion group ($3,92 \pm 2,01$ vs. $2,94 \pm 1,20$, $p < 0,001$), and there was no significant difference between the groups in terms of PLR ($p = 0,071$). When the Receiver Operating Characteristics (ROC) analysis were evaluated for NLR, the threshold level was determined as 2,93 with 77% sensitivity and 63% specificity for predicting abortus risk.

Conclusion: Inflammation plays an important role in the pathogenesis of AI. NLR can be a useful tool for predicting pregnancy outcomes in emergency services. Significant information can be obtained from larger population studies using this inflammatory markers because of their easy-to-reach and cost-effective nature.

Key words: Abortus imminens, NLR, PLR, emergency department

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Eda Kan

e-posta: dredakan@gmail.com

Geliş Tarihi: 17.04.2019

Kabul Tarihi: 23.05.2019

Giriş

Gebeliğin ilk trimesterinde vajinal kanama acil servise en sık başvuru nedenlerinden biridir ve gebelerin %20-40'ı bu şikayet ile başvurmaktadır.¹ Kanama miktarı değişken olmakla birlikte sıklıkla lekelenme şeklindedir. Travmatik olmayan vajinal kanamaların en sık nedenleri, ektopik gebelikler, abortus ilişkili durumlar, fizyolojik olabilen implantasyon kanamaları ve servikovajinal patolojilerdir.

Intrauterin gebeliğin ultrasonografik tanısını takiben serviksin kapalı olduğu vajinal kanamalı olgular düşük tehdidi (abortus imminens (AI)) tanısı almaktadır. Fetal kardiyak aktivite ve vajinal kanama izlenen olguların %90'dan fazlasında düşük izlenmemektedir.² Kanamanın sebebi sıklıkla materno-fetal yüzdeki desidial damarlar ile ilişkilendirilmektedir.³ Patogenezin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir ve genetik hastalıklar, kromozomal anomaliler, endokrinolojik ve immunolojik nedenlerin AI olgularında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.⁴ Ek olarak, inflamasyonun abortus ilişkili durumlarda patofizyolojide yer aldığı ortaya konmuştur. İnflamasyon ile uterusun kontraksiyonları ve servikal dilatasyon ile preterm doğum arasında ilişkisi olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır.⁵

Son yıllarda yapılan çalışmalar, nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) değerlerinin birçok farklı hastalıkta inflamatuvar sürecin belirteci olarak kullanılabileceklerini ortaya koymaktadır.⁶⁻⁸ Nötrofiller aktif inflamasyonun önemli bir göstergesi olarak kullanılabilirken, lenfositler inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır.⁹ Platelet değerleri bilindiği gibi trombozun önemli bir göstergesidir ve PLO değerlerinin inflamasyonda yükselebildiği düşünülmektedir.^{10,11} Bu iki belirtecin akut ve kronik inflamasyon ile ilişkili jinekolojik, gastrointestinal ve kardiyak patolojileri içeren birçok durumda faydalı olduğu gösterilmiştir.¹²⁻¹⁵

Bu çalışmanın amacı, bahsedilen bu yeni iki belirtecin inflamatuvar sürecin önemli rol oynadığı düşünülen AI olgularında tanısal değerlerini incelemek ve gebelik sonuçlarını öngörmedeki yerini araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Gebeliğin ilk trimesterinde olup vajinal kanama şikayeti ile üniversitesi hastanesi acil servisine Temmuz 2018-Şubat 2019 yılları arasında başvuran hastalar başvuru anındaki bulguları ve gebelik sonuçları açısından retrospektif olarak analiz edilmiştir. Demografik veriler ve hastaların klinik özellikleri hastane kayıtlarından toplanmıştır.

AI tanısı alan toplam 121 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. AI tanısı, sonografik incelemede baş-popo mesafesi ölçülebilen (CRL) ve fetal kardiyak aktivite (FKA) izlenen gebeliği mevcut olgularda, vajinal muayenede servikal dilatasyon gözlenmemesi ile acil tıp uzmanı veya konsülte edilen kadın hastalıkları ve doğum

uzmanı tarafından konulmuştur. Ultrasonografik inceleme 7,5-MHz vajinal prob entegre Toshiba Xario 100 (Toshiba Medical Systems Corporation, Nasu, Japan) ile gerçekleştirilmiştir.

Acil servise başvuru sonrasında yapılan uygun tetkikler ve inceleme sonucunda abortus incipiens (önlenebilir düşük), inkomplet ya da komplet abortus, ektopik gebelik ya da servikovajinal patoloji varlığı gibi vajinal kanamanın diğer nedenleri mevcut olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Ek olarak gebeliğinin ikinci trimesterinde olan (>14 hafta), çoğul gebeliği olan, tekrarlayan düşük öyküsü olan, bilinen kronik hastalık mevcudiyeti ve ilaç ya da sigara kullanım öyküsü olan hastalar da çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ilk inceleme sonrasında AI tanısı alıp yatış önerilen ve en az bir gün kadın hastalıkları ve doğum servisinde yatırılan hastalardan oluşturulmuştur. Gebeliğin 24. hafta ve üzerinde fetal kardiyak aktivitelerinin devam ettiği olgular devam eden gebelikler olarak gruplandırılırken, önceki dönemde kanama ya da başka nedenle kalp atışı izlenemeyen veya gebeliği sonlandırılan olgular abortus olarak değerlendirilip gruplandırılmıştır.

Hastaların yaş, obstetrik öykü, ek hastalıkları, vital bulguları, fizik muayene bulguları dosyalardan eklenmiştir. İncelenen laboratuvar testleri arasında bulunan hemoglobin, platelet, lökosit, lenfosit ve nötrofil sayımları ve biyokimyasal analiz değerleri acil servise başvuru anında gönderilen sonuçlar esas alınarak, elektronik sistemden not edilmiştir. Tüm tetkikler hastane laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Packages for The Social Sciences) software, version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı kullanılmıştır. Numerik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, kategorik veriler için frekans dağılımları belirlenmiştir. Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım izlenen verilerde student t-testi, parametrik olmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Receiver Operating Characteristic (ROC) testi ile abortus imminens ile ilişkili olduğu belirlenen NLO için eşik değer, duyarlılık ve özgüllük belirlenmiştir. *p* değerinin 0,05 altı olması istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

AI tanısı alan toplam 121 hastanın sonuçları analiz edilmiştir. Bu hastaların 73 tanesi (%60,33) gebeliğini abort ederek kaybederken, 48 tanesinin (%39,66) gebeliği 24. haftaya kadar devam etmiştir.

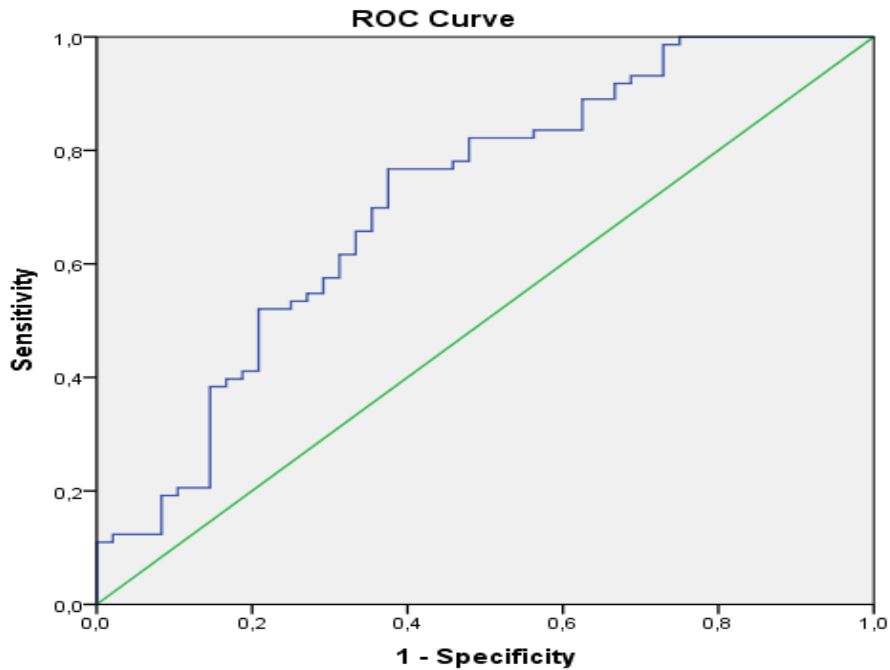
Demografik veriler ve hematolojik parametrelerin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı şekilde laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde hemoglobin, lökosit, platelet değerleri gruplar arasında benzer olarak izlenmiştir. İlerleyen dönemde abortus eden olgularda nötrofil sayıları, gebelikleri devam eden olgularla karşılaştırıldığında belirgin yüksektir (5912,90±1931,10 ve 5136,91±1703,30; *p*=0,030). Ek olarak abortus olgularında lenfosit sayıları anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (1638,11±499,15 ve 1898,12±477,90; *p*=0,003). NLO beklendiği gibi abortus eden olgularda daha yüksek izlenirken (3,92±2,01 ve 2,94±1,20; *p*<0,001), PLO açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (*p*=0,071).

Tablo 1: Gruplar arasında demografik verilerinin ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Abort eden hastalar (n=73)	Gebelikleri devam eden hastalar (n=48)	P
Yaş (yıl)	29,11 ± 5,20	30,82 ± 6,03	0,150
VKİ (kg/m ²)	23,68±5,51	22,95±7,94	0,082
Gestasyonel hafta	9,61 ± 2,94	9,22 ± 2,40	0,115
Hemoglobin (g/dL)	12,10 ± 1,10	12,20 ± 1,11	0,762
Platelet (x1000/mL)	247,20 ± 68,90	255,00 ± 51,12	0,264
Lökosit (x1000/mL)	8212,30 ± 2380,12	7809,80 ± 1870,11	0,640
Nötrofil (x1000/mL)	5912,90 ± 1931,10	5136,91 ± 1703,30	0,030
Lenfosit (x1000/mL)	1638,11 ± 499,15	1898,12 ± 477,90	0,003
NLO	3,92 ± 2,01	2,94 ± 1,20	<0,001
PLO	161,01 ± 60,05	141,60 ± 42,44	0,071

SS: standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLO: Platelet/lenfosit oranı

Abortus eden olgularda istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenen NLO değerleri ROC analizi ile değerlendirilmiştir ve duyarlılık/özgüllük oranları belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1: Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) için ROC analiz eğrisi

ROC analizi sonuçlarına göre, NLO için eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,71 olarak bulunmuştur (Tablo 2). Abortus ile sonuçlanan gebelikleri, devam eden gebelikler ile ayıran eşik değer, NLO için %77 duyarlılık ve %63 özgüllük ile 2,93 olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) için ROC analiz sonuçları

	AUC	SS	<i>p</i>	95% GA	Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük
NLO	0,71	0,04	<0,001	0,61-0,80	2,67	82%	52%
					2,93	77%	63%
					3,58	51%	79%

SS: standart sapma, GA: güven aralığı, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı

Tartışma

Bu çalışmada vajinal kanama şikayeti ile gebeliğin ilk trimesterinde acil servise başvuran ve abortus imminens tanısı alan hastalarda istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek NLO izlenmiştir. Ek olarak, yükselen NLO değerleri ile kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Abortus imminens (AI), erken gebelik döneminde fetal kalp atımının izlenmesine rağmen dilatasyon olmayan serviks varlığında vajinal kanama olması şeklinde tariflenir. Acil servise en sık başvuru sebeplerinden biri olan AI, gebeliklerin %10-14'ünde düşükle sonuçlanır.^{16,17} Bu ihtimali öngörebilmek için birçok farklı molekül ve laboratuvar tetkikleri incelenmektedir. Patogenezin multifaktöriyel olduğu belirtilen düşük tehdidinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Sistemik inflamasyon birçok biyokimyasal ve hematolojik parametre ile değerlendirilebilir. Literatürde birçok çalışmada, gebelikte karşılaşılan inflamasyon ilişkili hastalıkların NLO, PLO ve lenfosit/monosit oranı gibi ölçümler ile ilişkisi değerlendirilmiştir ve bu ölçümlerin prognostik önemi araştırılmıştır.¹⁸ Başarılı gebeliklerde inflamatuvar sürecin önemli olduğu düşünülmektedir. Maternal T helper-1 tipi immünite ile gebelik kayıpları arasında bir ilişki olduğu ve T helper-2 tipi sitokin cevabının sıklıkla başarılı gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.¹⁹ İnflamatuvar sürecin önemli bir sitokini olan tümör nekrozis factor (TNF)-alfa'nın da TNF-R1 reseptörü aracılığıyla abortus ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.²⁰ Baş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da NLO ile spontan abortus gelişimi arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunmuştur.¹³ Aynı çalışmada PLO ile abortus arasında negatif yönlü bir ilişki bulunmuş olup, yazarlar bu ilişkinin nedenini bizim çalışmamıza benzer şekilde tekrarlayan gebelik kaybı olmayan olguların dahil edilmesine bağlı olduğunu açıklamışlardır. Çalışmamızda gerek ortalama platelet volümü (MPV), gerek platelet, gerek PLO değerleri ile abortus olguları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çakıroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalarda düşük insidansı ile MPV ve PLO arasında anlamlı ilişki olduğu raporlanmıştır.²¹ Bu ilişkinin vasküler endotel hasarı olan bölgelerde plateletlerin çoğalması ve tromboksan Az konsantrasyonunun artışı nedeni olduğu belirtilmiştir.

Çalışmanın bahsedilmesi gereken bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve dahil edilen olgu sayısının görece az olması çalışmanın temel eksiklikleridir. Ek olarak, aynı hasta grubunda inflamasyonun kanıtlanmış diğer belirteçlerinden faydalanılmamış olması akılda tutulması gereken ve ilerleyen dönemdeki araştırmalarda düzenlenmesi gereken noktalardan biridir. Diğer taraftan,

dahil edilen hastaların verilerinin eksiksiz oluşu, tekrarlayan düşük öyküsü olan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması, yaş, VKİ ve sigara kullanımı gibi gebelik sonuçlarını etkileyebilecek parametrelerin gruplar arasında benzer olması çalışmanın kuvvetli yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, inflamasyonun önemli bir belirteci olan NLO, düşük tehdidi (AI) olan olgularda inflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Rutin gönderilen tam kan sayımı analizindeki nötrofil ve lenfosit değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi gebelik sonuçlarını öngörmeye faydalı olabilir. NLO maliyet etkin oluşu, invaziv olmayışı ve kullanıcılar arasında farklılık göstermemesi nedeniyle birden fazla merkezli, daha büyük araştırmalarda kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Nanda K, Lopez LM, Grimes DA, Pelligia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD003518.
2. Tongsong T, Srisomboon J, Wanpirak C, Sirichotiyakul S, Pongsatha S, Polsrisuthikul T. Pregnancy outcome of threatened abortion with demonstrable fetal cardiac activity: a cohort study. *J Obstet Gynaecol (Tokyo 1995)* 1995;21:331-5.
3. Tannirandorn Y, Sangsawang S, Manotaya S, Uerpairojkit B, Samritpradit P, Charoenvidhya D. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81:263-6.
4. Kaplanoglu M, Yuce T, Bulbul M. Decreased mean platelet volume is associated with the developing stage of fetoplacental unit in spontaneous abortion. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11301-6.
5. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
6. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17:47-58.
7. Emektar E, Çorbacioğlu ŞK, Dağar S, et al. Prognostic value of the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in predicting one-year mortality in patients with hip fractures and aged over 60 years. *Eurasian J Emerg Med* 2017; 16:165-70.
8. Gökhan Ş, Yıldırım C, Günaydın GP, et al. Thiol/disulphide homeostasis neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratio in emergency department patients with renal colic. *Ankara Med J*, 2018;(4):657-63.
9. Posul E, Yilmaz B, Aktas G, Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wiener Klinische Wochenschrift* 2015; 127:262-5.
10. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol* 2015; 6:98.
11. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015; 26:680-1.
12. Nora I, Shridhar R, Huston J, Meredith K. The accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a marker for gastrointestinal malignancies. *J Gastrointest Oncol*. 2018; 9(5):972-8.
13. Bas FY, Tola EN, Sak S, Cankaya BA. The role of complete blood inflammation markers in the prediction of spontaneous abortion. *Pak J Med Sci*. 2018;34(6):1381-5.
14. Araújo FDDR, Silva RMFDL, Oliveira CAL, Meira ZMA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio used as prognostic factor marker for dilated cardiomyopathy in childhood and adolescence. *Ann Pediatr Cardiol*. 2019;12(1):18-24.
15. İpek E, Yıldırım E, Cengiz M, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio and their relationship with canadian cardiovascular society angina classification in patients with chest pain. *Ankara Med J*, 2016;16(1):51-60
16. Basama FM, Crosfill F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:86-90.

17. Hill LM, Guzick D, Fries J, Hixson J. Fetal loss rate after ultrasonically documented cardiac activity between 6 and 14 weeks, menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1991;19:221-3.
18. Desale M, Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Qazi S, Anderson J. Ending preventable maternal and newborn deaths due to infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;36:116-30.
19. Chaouat G, Dubanchet S, Ledee N. Cytokines: important for implantation? *J Assist Reprod Genet* 2007;24:491-505.
20. Yu XW, Yan CF, Jin H, Li X. Tumor necrosis factor receptor 1 expression and early spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88:44-8.
21. Cakiroglu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinal Invest.* 2016; 39:899-907.