

SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON İNDEKSİNİN TUBAL EKTOPIK GEBELİKTEKİ ROLÜ

THE ROLE OF THE SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX IN TUBAL ECTOPIC PREGNANCY

Özlem ULAŞ, Cenk SOYSAL

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda, ektopik gebelik tanısı konan gebeler ile sağlıklı gebeler arasında hematolojik inflamasyon parametrelerinden sistemik immün inflamasyon indeksinin (SII) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif vaka kontrol çalışması Temmuz 2021 – Ekim 2022 tarihleri arasında üçüncü basamak Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. 55 tubal toplam ektopik gebeliği olan gebeler ve 106 sağlıklı gebe olmak üzere 161 hasta dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastalar tubal ektopik gebelik ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılıp SII, monosit lenfosit oranı (MLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) inflamasyon markerları açısından karşılaştırıldı. SII değeri şu şekilde hesaplandı: trombosit sayısı x (nötrofil/lenfosit).

BULGULAR: Sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında SII, NLR, PLR ve MLR açısından ektopik gebelik grubunda anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.308$, $p=0.216$, $p=0.124$ ve $p=0.071$). Tubal ektopik gebelik grubu incelendiğinde rüptüre ektopik gebeliklerde rüptüre olmayan tubal ektopik gebeliklere göre SII, NLR ve PLR'de anlamlı değişim olmazken ($p=0.706$, 0.354 , 0.071) ve MLR düzeyinde azalma bulundu ($p=0.018$).

SONUÇ: Ektopik gebelikteki inflamatuvar süreç literatürde sınırlı sayıda çalışma ile halen tartışılmakla birlikte çalışmamızın sonucu olarak tubal ektopik gebelikte SII, NLR, PLR düzeyleri sağlıklı gebeliklere göre değişmezken rüptüre ektopik gebeliklerde MLR düzeyinin azaldığını ortaya koyduk.

ANAHTAR KELİMELER: Ektopik gebelik, Tam kan sayımı, İnflamasyon.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, it was aimed to compare the systemic immune-inflammation index (SII), one of the inflammation parameters, between pregnant women diagnosed with ectopic pregnancy and healthy pregnant women.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective case-control study was conducted at a tertiary education and research hospital between July 2021 and October 2022. A total of 161 patients, which 55 pregnant women with tubal ectopic pregnancies and 106 healthy pregnant women were included. Demographic information and laboratory parameters of the patients were recorded. The patients were divided into two groups as tubal ectopic pregnancy and control group and compared in terms of SII, monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) inflammation markers. The SII value was calculated as: platelet count x (neutrophil/lymphocyte).

RESULTS: No significant difference was found in the ectopic pregnancy group in terms of SII, NLR, PLR and MLR when compared with healthy pregnant women ($p=0.308$, $p=0.216$, $p=0.124$ and $p=0.071$). When the tubal ectopic pregnancy group was examined, there was no significant change in SII, NLR and PLR in ruptured ectopic pregnancies compared to non-ruptured tubal ectopic pregnancies ($p=0.706$, 0.354 , 0.071) and a decrease in MLR levels was found ($p=0.018$).

CONCLUSIONS: Although the inflammatory process in ectopic pregnancy is still being discussed with a limited number of studies in the literature, as a result of our study, we revealed that SII, NLR, PLR levels did not change in tubal ectopic pregnancy compared to healthy pregnancies, while MLR levels decreased in ruptured ectopic pregnancies.

KEYWORDS: Ectopic pregnancy, Complete blood count, Inflammation.

Geliş Tarihi / Received: 20.11.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 01.05.2023

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç. Dr. Cenk SOYSAL

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

E-mail: drsoysalcenk@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1904-7282, 0000-0002-3178-8297

Etik Kurul / Ethical Committee: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu (08.07.2021/12-09).

GİRİŞ

Ektopik gebelik, bir embriyonun intrauterin kavitedeki endometrial doku dışında bir yere yerleşmesi ile ortaya çıkan ve özellikle 1. trimesterde hayatı tehdit edebilecek ciddi bir durumdur. İlk trimester kanaması, karın ağrısı veya her ikisi ile acil servise başvuran kadınlarda ektopik gebelik prevalansı yüzde altı ile on altı arasında değişmektedir (1). Dünya genelinde yardımcı üreme teknikleri ve pelvik inflamatuvar hastalıkların artması nedeni ile ektopik gebelik insidansı artmaktadır (2). Seri beta human koryonik gonadotropin (β -hCG) ölçümü ve transvajinal ultrasonografi klinik olarak şu an kullanılan en sık tanı yöntemidir. Ancak bu yöntemin duyarlılığının zayıf olması, hastaların sık klinik ziyareti ve kliniğe finansal yükü nedeni ile farklı yöntemlerin erken tanı için kullanılması gündeme gelmiştir (3). Tuba düz kası ve tubal epitel arasındaki sitokin iletişim tubal motiliteyi regüle eder (4). Bu iletişimdeki sitokin salımını bozan inflamatuvar patolojiler, tubal hasar gibi durumlar tubal transportu etkilediği için ektopik gebeliğe sebep olduğu düşünülmektedir (5, 6). Yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olarak, sistemik immün inflamasyon indeksi (SII), koroner arter hastalığı ve kanser dahil olmak üzere birçok farklı klinik ortamda prognostik bir gösterge olarak önerilmiştir (7 - 9). SII, tam kan sayımı ile bakılabilecek kolay ve ucuz bir markerdir. Ek olarak, bu parametrelerin birbirleri ile oranları ayrıca inflamasyon indeksleri olarak kullanılır ve inflamatuvar hastalıkların teşhisine, ilerlemesine ve risk sınıflandırmasına yardımcı olmak için biyobelirteçler olarak önerilmiştir (10, 11). Bu çalışmada özellikle ektopik gebeliğin inflamatuvar temelinin anlaşılmasına katkıda bulunmayı umduk. Bu nedenle ektopik gebelikte hastalığın inflamatuvar durumunu ve tubal rüptür gelişimini öngörmek için SII'nin yanı sıra nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit lenfosit oranı (MLR) ve platelet lenfosit oranı (PLR) düzeylerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif vaka-kontrol çalışması Temmuz 2021 ile Ekim 2022 arasında Eğitim Araştırma hastanesinde 55 ektopik gebelik tanısı almış hasta ve 106 sağlıklı gebe olmak üzere kişi dahil edilerek yapılmıştır. Çalışma popülasyonu tubal ektopik gebelik ve sağlıklı gebeler olarak iki

gruba ayrıldı. Tubal ektopik tanısı; serum β -hCG düzeyleri takibi ile ektopik gebelikten şüphelenildikten sonra transvajinal ultrasonografide tubal ektopik gebelik kesesi görülenler veya cerrahi olarak tubal ektopik gebeliği (Rüptüre ya da intakt lümen) doğrulananlar olarak belirlendi. Sağlık gebeler ise β -hCG pozitif olduğu saptanan ve takibinde intrauterin gebelik olarak devam edenlerden seçildi. Sağlıklı gebeler grubunda hemogram parametresinin bakıldığı günde tam idrar tetkiki ve beyaz küre sayımı normal olan hastalardan seçildi. Çalışmaya, tam idrar tetkikinde lökosit esteraz ya da nitrit pozitifliği, diyabet ya da hipertansiyon gibi kronik hastalığı olanlar dahil edilmedi. Beyaz küre sayımı (WBC), nötrofil sayımı (NEU), lenfosit sayımı (LYM), hemoglobin (Hb), monosit sayımı (MON) platelet sayımı (PLT), ortalama platelet volümü (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW), plateletcrit (PCT), eritrosit dağılım genişliği (RDW) sonuçları hasta dosyalarından toplandı. SII değeri şu şekilde hesaplandı: trombosit sayısı x (nötrofil/lenfosit).

Etik Kurul

Çalışmamız (Kurumsal Etik Kurul) Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından 2021/12-09 karar numarası ile 08.07.2021 tarihinde onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Örnek T testi, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum - maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ alındı.

BULGULAR

Gruplara göre yaş ortalama değerleri arasında bir farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Sağlıklı olanlarda ortalama değer 31,98 iken hasta olanlarda ortalama değer 27,7 olarak bulunmuştur. Gruplara göre WBC ortanca değerleri arasında bir farklılık elde edilmemiştir ($p = 0,800$). Gruplara göre HGB ortalama değer-

leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Sağlıklı olanlarda ortalama değer 11,43 iken hasta olanlarda ortalama değer 12,95 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre HCT ortalama değerleri arasında bir farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Sağlıklı olanlarda ortalama değer 35,7 iken hasta olanlarda ortalama değer 38,95 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PLT, NEU, LYM, MON, RDW-CV, PCT, PDW, NLR, PLR, MLR, SII ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p = 0,299, p = 0,887, 0,146, 0,966, 0,480, 0,877, 0,529, 0,216, 0,124, 0,071, 0,308$) (Tablo 1).

Tablo 1: Sağlıklı ve ektopik gebelik gruplarına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Sağlıklı		Ektopik Gebelik		Test İst.	p
	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)		
Yaş	31,98 \pm 5,68	33 (20 - 42)	27,70 \pm 5,09	27 (17 - 42)	4,866	<0,001*
WBC	10,23 \pm 5,01	8,3 (4,17 - 23,41)	8,84 \pm 2,09	8,81 (4,23 - 17,77)	2844,00	0,800**
HGB	11,43 \pm 2,08	11,7 (4,4 - 14,9)	12,95 \pm 1,04	13 (9,9 - 15,9)	-5,120	<0,001*
HCT	34,28 \pm 6,84	35,7 (9,6 - 44,9)	38,60 \pm 2,70	38,95 (31,8 - 45,7)	1692,00	<0,001**
PLT	251,02 \pm 82,86	238 (29,3 - 563)	257,94 \pm 60,54	247 (147 - 457)	2623,50	0,299**
NEU	12,35 \pm 36,26	5,44 (2,45 - 27,4)	6,12 \pm 1,84	6 (2,42 - 14,95)	2875,00	0,887**
LYM	2,27 \pm 1,07	2,21 (0,57 - 7,48)	2,05 \pm 0,70	2,01 (0,68 - 5,79)	2507,00	0,146**
MON	0,55 \pm 0,55	0,47 (0,05 - 4,25)	0,59 \pm 0,92	0,46 (0,18 - 9)	2903,00	0,966**
RDW-CV	13,22 \pm 2,70	13,5 (0,23 - 16,6)	13,66 \pm 1,38	13,3 (11,8 - 19,4)	2717,00	0,480**
PCT	1,04 \pm 3,37	0,23 (0,14 - 16,7)	0,24 \pm 0,05	0,24 (0,14 - 0,39)	2871,50	0,877**
PDW	15,71 \pm 2,17	16 (0,22 - 16,8)	16,27 \pm 2,80	15,9 (15,2 - 44,5)	2739,00	0,529**
NLR	5,99 \pm 11,62	2,39 (1,03 - 79,42)	3,32 \pm 1,74	2,85 (1,15 - 14,34)	2568,00	0,216**
PLR	132,40 \pm 81,54	117,56 (8,49 - 538,6)	137,73 \pm 53,80	125,72 (36,61 - 342,65)	2483,00	0,124**
MLR	0,27 \pm 0,23	0,21 (0,07 - 1,39)	0,31 \pm 0,55	0,23 (0,05 - 5,66)	2408,00	0,071**
SII	1201,04 \pm 1500,35	585,09 (217,28 - 7416,47)	863,05 \pm 525,54	722,48 (244,59 - 3340,81)	2629,00	0,308**

WBC, White Blood Cells; HGB, Hemoglobin; HCT, Hematokrit; LT, Platelet; NEU, Nötrofil; LYM, Lenfosit; MON, Monosit; RDW-CV, Red Cell Distribution Width; PCT, prokalsitonin; PDW, Platelet Distribution Width; NLR, Nötrofil Lenfosit Oranı; PLR, Platelet Lenfosit Oranı; MLR, Monosit Lenfosit Oranı; SII, Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi. Veriler mean \pm standard deviasyon, median [minimum-maksimum] veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir. *Bağımsız İki Örnek t testi; **Mann Whitney U testi

Non-rüptüre ektopik gebelik ile rüptüre olmuş ektopik gebelik grupları karşılaştırıldığında WBC ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p = 0,105$). Gruplara göre HGB ortalama değerleri arasında bir farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Ektopik gebelik olanların ortalama değeri 10,98 g/dL iken rüptür olanların ortalama değeri 13,03 g/dL olarak elde edilmiştir. Gruplara göre HCT ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmiştir ($p < 0,001$). Ektopik gebeliklerin olanların ortalama değeri %32,9 iken rüptür olanların ortalama değeri %39,21 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre PLT, NEU, LYM ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p = 0,114, 0,124, 0,403$). Gruplara göre MON ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p = 0,003$). Ektopik gebelik olanların ortalama değeri 0,48 10^3 /uL iken rüptür olanların ortalama değeri 0,34 10^3 /uL olarak elde edilmiştir.

Gruplara göre MLR ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilmiştir ($p = 0,018$). Rüptüre olmuş ektopik gebelik grubunun ortalama değeri 0,22 iken Non-rüptüre ektopik grubunun ortalama değeri 0,15 olarak elde edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında SII ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmemiştir ($p = 0,706$) (Tablo 2).

Tablo 2: Ektopik gebelik ve rüptüre ektopik gebelik gruplarına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Non-Rüptüre Ektopik Gebelik		Rüptüre Ektopik Gebelik		Test İst.	P
	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)	Ortalama \pm S. Sapma	Ortanca (Min. - Maks.)		
Yaş	32,16 \pm 5,80	33 (20 - 42)	31,33 \pm 5,43	32,5 (24 - 40)	0,444	0,659*
WBC	10,88 \pm 5,32	8,8 (4,17 - 23,41)	7,91 \pm 2,74	8,27 (4,59 - 14,45)	178,50	0,105**
HGB	10,98 \pm 2,08	11,4 (4,4 - 14,6)	13,03 \pm 1,02	13,05 (11,6 - 14,9)	-4,727	<0,001*
HCT	32,90 \pm 7,07	34,6 (9,6 - 44,9)	39,21 \pm 2,23	39,1 (35 - 42,9)	-5,023	<0,001*
PLT	244,33 \pm 87,25	223 (29,3 - 563)	275 \pm 61,93	252,5 (202 - 380)	180,50	0,114**
NEU	14,28 \pm 40,88	5,67 (2,45 - 27,4)	5,46 \pm 3,04	5,09 (2,48 - 13,77)	182,50	0,124**
LYM	2,35 \pm 1,14	2,39 (0,66 - 7,48)	1,99 \pm 0,73	2,02 (0,57 - 2,97)	217,00	0,403**
MON	0,61 \pm 0,60	0,48 (0,1 - 4,25)	0,35 \pm 0,14	0,34 (0,05 - 0,62)	112,50	0,003*
RDW-CV	13,11 \pm 3,00	13,5 (0,23 - 16,6)	13,61 \pm 1,08	13,3 (11,7 - 15,4)	257,00	0,984**
PCT	1,26 \pm 3,79	0,23 (0,14 - 16,7)	0,26 \pm 0,07	0,24 (0,17 - 0,4)	227,00	0,527**
PDW	15,63 \pm 2,45	16 (0,22 - 16,8)	15,98 \pm 0,29	16 (15,5 - 16,3)	252,50	0,910**
NLR	6,50 \pm 12,71	2,61 (1,03 - 79,42)	4,17 \pm 6,39	2,14 (1,44 - 24,16)	212,50	0,354**
PLR	122,67 \pm 65,42	111,87 (8,49 - 348)	167,30 \pm 120,82	129,98 (103,1 - 538,6)	169,50	0,071**
MLR	0,18 \pm 0,07	0,15 (0,09 - 0,37)	0,29 \pm 0,25	0,22 (0,07 - 1,39)	141,50	0,018*
SII	1201,84 \pm 1365,49	585,09 (217,28 - 7266,67)	1198,20 \pm 1982,77	567,82 (315,33 - 7416,47)	239,50	0,706**

WBC, White Blood Cells; HGB, Hemoglobin; HCT, Hematokrit; LT, Platelet; NEU, Nötrofil; LYM, Lenfosit; MON, Monosit; RDW-CV, Red Cell Distribution Width; PCT, prokalsitonin; PDW, Platelet Distribution Width; NLR, Nötrofil Lenfosit Oranı; PLR, Platelet Lenfosit Oranı; MLR, Monosit Lenfosit Oranı; SII, Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi. Veriler mean \pm standard deviasyon, median [minimum-maksimum] veya sayı (%) olarak ifade edilmiştir. *Bağımsız İki Örnek t testi; **Mann Whitney U testi

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda ektopik gebeliğin herhangi bir inflamatuvar sürece yol açmadığını ancak tubal ektopik gebeliğin rüptür olduğunda ise doku bütünlüğünün bozulmasına ve patolojik durumun periton ile ilişkili hale gelmesine bağlı olarak inflamatuvar süreçlerin değişebileceğini bulduk. Tubal ektopik gebelikteki inflamatuvar süreçleri SII, MLR, NLR ve PLR ile ortaya koymak isteyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Yardımcı üreme tekniklerinin, pelvik inflamatuvar hastalıkların artması ve kadınların gebelik yaşlarının ilerlemesi ile ektopik gebelik ilk trimester anne ölümlerinin en yaygın sebebi haline gelmiştir (12). Ektopik gebelik tanı ve tedavisinin gecikmesi, fallop tüp epiteline hasar oluşturup mevcut gebelik sürecini olumsuz yönde etkileyerek morbiditeye, rüptür ve kanama ile mortaliteye sebebiyet verebilir (13). Ektopik gebeliğin tanısını koymak bazen güç olabilmektedir. Asemptomatik bir hastadan, hemodinamik şoka kadar kadar değişkenlik gösterebilir (14). 48 saatte gerçekleşen β -hCG değerindeki en az %66'lık bir artış intrauterin gebelik yönünde değerlendirilmektedir (15).

Teknolojinin gelişmesi ile çözünürlüğü yüksek ultrasonografi cihazlarına rağmen vakaların %40'ında tubal ektopik gebelik görüntüsü halen net olamayıp yanlış tanı alınabilmesi söz konusudur ve acil hasta değerlendirmesinde pratik değildir. Bu nedenle ektopik gebeliğin erken tanısında ultrasonografinin yanı sıra, biyokimyasal parametreler son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır (16).

Literatür taramasında tubal ektopik gebelik vakalarında inflamatuvar belirteçlerin rolünün fazla araştırılmadığı görülmektedir. Mevcut çalışmalarda tubal ektopik gebelikte, fallopian tüpte mikroçevresel değişiklikler meydana getirdiğini göstermiştir (17). Kopuk ve ark. yapmış olduğu çalışmada tubal ektopik gebelikte serum thiol ve thiol/disülfid oranının arttığını ve pro-oksidan/antioksidan dengede bozulma sonucunda oksidatif stress oluştuğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada tubal ektopik gebelikte oluşabilecek inflamasyon sonucunda oksidatif stresin arttığını düşünmüşlerdir (18). Rajendiran ve ark. 2016 yılında yaptığı çalışmada ise rüptüre tubal ektopik gebelikte IL-6 ve IL-8 serum düzeylerinin intrauterin abort veya sağlıklı gebe grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (19). Çalışmamızla paralel olarak rüptüre ektopik gebelikte inflamatuvar süreçlerin artmasına rağmen rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde SII, MLR, NLR gibi inflamatuvar belirteçlerin yükselmemesi, IL-6'nın erken dönemde anti-inflamatuvar etki göstermesi nedeni ile olabilir (20). Ma ve ark. yaptığı çalışmada ise rüptüre tubal ektopik gebeliklerde proinflamatuvar süreçlerde rol oynayan PROKR1 (Prokinetik Reseptör 1) gen ekspresyonu ve IL-8 düzeylerinin rüptüre ektopik gebeliklerde arttığını bulmuşlardır (21). İnflamatuvar sitokinlerin arttığını gösteren çalışmaların yanı sıra anti-inflamatuvar süreçlerin de inflamasyonu dengede tuttuğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Zakizadeh ve ark. yapmış olduğu çalışmada normal fallopian tüp ile ektopik gebeliklerden elde edilen fallopian tüpün immüno-histokimyasal karşılaştırmasında anti-inflamatuvar bir medyatör olan elafinin ektopik gebelik bulunan tubada sekresyonunun daha fazla olduğunu göstermişlerdir (22).

Literatürde son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni inflamasyon markerları sıkça araştırılmıştır.

Bu inflamasyon belirteçlerinden en güncel olanları çalışmamızda da incelediğimiz SII, NLR, MLR ve PLR'dir. Çalışmamızda inflamasyon markerlarından MLR düzeyleri rüptüre ektopik gebeliklerde, rüptüre olmayan ektopik gebeliklere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Tam kan sayımı değerlerine dayanan bu belirteçler inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. NLR, mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı olarak tanımlanır (23). Çok sayıda çalışma, yüksek bir NLR'nin maligniteler, kardiyovasküler hastalık, akut respiratuvar distress sendromu ve fibrotik karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda prognozun bağımsız bir göstergesi olabileceğini göstermiştir (24-26). SII ilk olarak 2014 yılında Hu ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve hepatosellüler karsinomda hastaların prognozu için yararlı bir indeks olarak tanımlanmıştır (27). Turgut ve ark. 2022 yılında yapmış oldukları çalışmada 20. gebelik haftası altında abort gerçekleşen gebelikler ile sağlıklı 20. gebelik haftası üzerine ulaşan gebeliklerde NLR ve SII seviyeleri karşılaştırılmış olup abort grubunda inflamasyon markerları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (28). SII seviyesindeki artış, esas olarak, inflamatuvar bir bağışıklık tepkisinin neden olduğu trombositoz ve lenfositopeni ile birlikte nötrofillerdeki artıştan kaynaklanmaktadır. SII, vücuttaki farklı inflamatuvar ve bağışıklık yollarını temsil edebilir. Çalışmamızdaki SII, NLR, PLR ve MLR inflamatuvar belirteçlerden sadece MLR'de farklılık bulduk ki MLR'deki bu farklılık sağlıklı hastalarda daha yüksek düzeydeydi.

NLR, PLR ve MLR yaygın olarak bulunabilen belirteçler oldukları için son zamanlarda ilgi kazanan sistemik inflamasyonu tahmin edebilen üç biyobelirteçtir. Basit kan sayımlarından hesaplanabilen ve çeşitli hastalıklar ve sonuçlar için prognostik önemi gösteren MLR'nin prognostik ya da özellikle kanserde klinik tanıda kullanıldığı birçok çalışma vardır (29, 30). Çalışmamızda inflamasyon markerlarından MLR düzeyleri rüptüre ektopik gebeliklerde yüksek olarak bulunmuştur. Abortuslarda SII, NLR ve MLR gibi inflamatuvar belirteçlerin aynı anda, aynı düzeyde yükselmemesi farklı yollardan ya da farklı mekanizmalar ile oluşuyor olabilir. Bu markerların tam olarak düzeyleri, eşik değerleri oluşabilmesi ve rutin uygulamaya girebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

MLR seviyelerini tubal ektopik gebelikte karşılaştıran literatürde herhangi bir çalışma yoktur. Ektopik gebelik çeşitlerinden birisi olan sezaryen skar gebeliğinde inflamasyon markerlerini inceleyen bir çalışmada MLR sezaryen skar gebeliklerinde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (31). Erken gebelik kayıplarının MLR ile ilişkisini araştıran çalışmalar, inflamasyon ve immün yanıtın gebelik kayıplarıyla ilişkisini değerlendirmiştir. Öncü bir çalışma olan Wang ve ark. yapmış olduğu çalışmada MLR değerlerinin benzer gestasyonel haftalarda missed abort grubu ile sağlık gebeliklerde karşılaştırıldığında kullanışlı bir marker olmadığını göstermiştir, bu da MLR'nin düşük riskini değerlendirmede potansiyel bir araç olmadığını düşündürmektedir (32). Onat ve ark. 203 gebe ile yaptığı çalışmada abortus grubu ile sağlıklı gebelikler karşılaştırıldığında NLR, PLR anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın MLR ise, abortus grubunda anlamlı olarak düşük seviyede bulunmuştur (33). Literatürde MLR ile ilgili sonuçları birbiri ile çelişen çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, bu konudaki çalışmalar sınırlıdır ve daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. MLR'nin ektopik gebelik rüptürü ve gebelik kaybı olasılığını öngörmede kullanılabilmesi için, bu tür çalışmaların daha geniş örneklem gruplarında ve farklı popülasyonlarda doğrulanması gerekmektedir.

Mevcut çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Ektopik gebelik grubundaki hastaların sayıca az olması çalışmanın ana limitasyonudur. Ayrıca kontrol grubunu oluşturan gebelerin seçiminde tam idrar tetkiki, beyaz küre sayısı gibi retrospektif verilere bakıldığı için kontrol grubunda inflamasyonun olmadığını ortaya koyabilecek C-reaktif protein (CRP) ya da prokalsitonin gibi daha spesifik markerlara bakılamamıştır. Dolayısıyla ile kontrol grubu homojenize edilememiştir.

Çalışmanın güçlü yanları ise literatürde ektopik gebelik ve inflamasyon ilişkisini araştıran çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Nispeten yeni ve ucuz inflamatuvar belirteçlerin çalışmamızda araştırılması ve rüptüre ektopik gebeliklerle non-rüptüre ektopik gebeliklerin inflamasyon açısından karşılaştırılması literatürde yeni bir bakış açısidir. İnflamatuvar belirteçlerden SII, NLR, MLR PLR düzeyleri ektopik gebelik ve sağlıklı gebeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak non-rüptüre ektopik gebelik ile rüptüre ektopik

gebelik grubunda MLR düzeyleri açısından rüptüre ektopik gebelik lehine yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Literatürde ektopik gebelikteki inflamatuvar süreçler halen tartışılmakta olup çalışmamızda tubal ektopik gebelik durumunda inflamatuvar durumun etkilenmediğini bulduk. Tubal ektopik gebelikte inflamatuvar durumun ortaya konulması için geniş hasta popülasyonu olan randomize çalışmaların varlığına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ*. 2005;173(8):905-12.
2. Weström L, Bengtsson LP, Mårdh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1981;282(6257):15-8.
3. Segal S, Mercado R, Rivnay B. Ectopic pregnancy early diagnosis markers. *Minerva Ginecologica*. 2010;62(1):49-62.
4. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. *Human Reproduction Update*. 2006;12(4):363-72.
5. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet (London, England)*. 1998;351(9109):1115-20.
6. Shaw JL, Dey SK, Critchley HO, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update*. 2010;16(4):432-44.
7. Fest J, Ruitter R, Mulder M, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer-A population-based cohort study. *International Journal of Cancer*. 2020;146(3):692-8.
8. Jomrich G, Gruber ES, Winkler D, et al. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Poor Survival in Pancreatic Cancer Patients Undergoing Resection. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(3):610-8.
9. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(5):13230.
10. Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2019;19(1):37-45.
11. Zinella A, Paliogiannis P, Sotgiu E, et al. Blood Cell Count Derived Inflammation Indexes in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2020;198(5):821-7.

- 12.** Bouyer J, Coste J, Shojaei T, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *American Journal of Epidemiology*. 2003;157(3):185-94.
- 13.** Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(4):379-87.
- 14.** Cartwright J, Duncan WC, Critchley HO, Horne AW. Serum biomarkers of tubal ectopic pregnancy: current candidates and future possibilities. *Reproduction (Camb-ridge, England)*. 2009;138(1):9-22.
- 15.** Artunc Ulkumen B, Pala HG, Calik E, et al. Can Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width be Possible Markers for Ectopic Pregnancy and Tubal Rupture? (MPV and PDW in Ectopic Pregnancy). *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2014;30(2):352-5.
- 16.** Cabar FR, Fettback PB, Pereira PP, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(5):701-8.
- 17.** Guérin P, El Mouatassim S, Ménéz Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Human Reproduction Update*. 2001;7(2):175-89.
- 18.** Yıldırım Köpük Ş, Özer N, Çekmez Y, Erel Ö, Kıran G. The relationship between serum thiol levels and thiol/disulfide homeostasis in women with tubal ectopic pregnancy. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(9):102175.
- 19.** Rajendiran S, Senthil Kumar GP, Nimesh A, Dhiman P, Shivaraman K, Soundararaghavan S. Diagnostic significance of IL-6 and IL-8 in tubal ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(7):909-11.
- 20.** Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998;101(2):311-20.
- 21.** Ma L, Li Z, Xi S, et al. Tubal ectopic pregnancy occurrence is associated with high expressions of prokineticin receptors and aberrant secretion of inflammatory cytokines. *American Journal of Translational Research*. 2020;12(9):5741-51.
- 22.** Zakizadeh F, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Asemi-Rad A, et al. Upregulation of elafin expression in the fallopian tube of ectopic tubal pregnancies compared to the normal tubes. *Journal of Reproductive Immunology*. 2020;141:103136.
- 23.** Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(7):1169-74.
- 24.** Peng Y, Li Y, He Y, et al. The role of neutrophil to lymphocyte ratio for the assessment of liver fibrosis and cirrhosis: a systematic review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(5):503-13.
- 25.** Wang Y, Ju M, Chen C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(1):273-82.
- 26.** Zhou M, Li L, Wang X, Wang C, Wang D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage III C Epithelial Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(1):178-86.
- 27.** Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
- 28.** Turgut E, Yildirim M, Sakcak B, et al. Predicting miscarriage using systemic immune-inflammation index. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(3):587-92.
- 29.** He B, Wu J. Clinical Value of PLR, MLR, and NWR in Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Gastric Cancer. *Comput Math Methods Med*. 2022(26);2022:8005975.
- 30.** Chen H, Wu X, Wen Z, et al. The Clinicopathological and Prognostic Value of NLR, PLR and MLR in Non-Muscular Invasive Bladder Cancer. *Arch Esp Urol*. 2022;75(5):467-471.
- 31.** Dogru, S, Atci A, Akkus F, Erdogan A, Acar A. Predictability of Hematological Parameters in the Diagnosis of Cesarean Scar Pregnancy. *Journal of Laboratory Physicians*. 2023;38(8):168-172.
- 32.** Wang Q, Liu F, Zhao Y, Cui B, Ban Y. Can neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios be useful markers for predicting missed abortion in the first trimester of pregnancy?. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1702-1710.
- 33.** Onat T, Aydoğan Kırmızı D, Demir Çaltekin M, et al. Hematologic inflammation markers be the indicator of early pregnancy loss?. *J Surg Med*. 2020; 4(11): 952-55.