

## بررسی شاخص‌های التهابی هماتولوژیک در زنان مبتلا به دیابت بارداری

دکتر محمدحسین احمدی<sup>۱</sup>، محسن ملک‌نیا<sup>۲،۳</sup>، محمدرضا جوان<sup>۴</sup>، مهرناز عبدالعلیان<sup>۴</sup>، دکتر فاطمه گلشاهی<sup>۵</sup>، دکتر الهام وهابی<sup>۶\*</sup>

۱. استادیار گروه علوم آزمایشگاهی، دپارتمان علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. کارشناس ارشد خون‌شناسی آزمایشگاهی و علوم انتقال خون، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد خون‌شناسی آزمایشگاهی و علوم انتقال خون، مرکز تحقیقات انتقال خون، مؤسسه عالی آموزش و تحقیقات انتقال خون، تهران، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات مادر، جنین و نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۶. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۰۷

### خلاصه

**مقدمه:** با توجه به نقش التهاب مزمن در پیشرفت دیابت بارداری (GDM)، بررسی شاخص‌های التهابی هماتولوژیک نظیر نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR)، نسبت هموگلوبین به پلاکت (HPR) و سایر بیومارکرهای خونی می‌تواند در ارزیابی بیماران GDM کمک‌کننده باشد. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی شاخص‌های التهابی هماتولوژیک زنان مبتلا به GDM در مقایسه با گروه کنترل انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه گذشته‌نگر، پرونده ۳۰۰ زن باردار با تشخیص قطعی GDM بستری در بیمارستان محب یاس تهران، بین سال‌های ۱۳۹۸-۱۴۰۰ مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، تعداد مطلق سلول‌های خونی و سایر پارامترهای هماتولوژیک در دو گروه مادران باردار دیابتی و نرمال ارزیابی و حساسیت و ویژگی هر یک از متغیرهای آماری معنی‌دار به وسیله آنالیز منحنی ROC تعیین شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های من ویتنی یو، تی تست مستقل، ویلکاکسون و کای اسکور انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در ارتباط با شمارش مطلق لنفوسیت (ALC)، در مقایسه دو گروه GDM و نرمال، این شاخص در تشخیص بیماران GDM دارای حساسیت ۸۴/۰۷٪ و اختصاصیت ۳۷/۹۸٪ بود که از نظر آماری معنادار بود ( $p=0/022$ ). شاخص شمارش مطلق نوتروفیل (ANC) دارای حساسیت ۶۶/۷۸٪ و اختصاصیت ۵۳/۴۹٪ بود که از نظر آماری معنادار بود ( $p=0/012$ ). شاخص PLR دارای حساسیت ۵۴/۰۸٪ و اختصاصیت ۶۶/۶۷٪ بود ( $p<0/001$ ). با این وجود شاخص‌های HPR و NLR از نظر آماری معنادار نبودند ( $p>0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که در بیماران GDM، شاخص‌های ALC و ANC کاهش و PLR افزایش می‌یابد. بر این اساس، در مطالعات بعدی می‌توان، در جهت بهبود فرآیند غربالگری زنان باردار پرخطر از نظر GDM، ارزش پیشگویانه هر یک از این اندکس‌ها در بروز GDM را مورد بررسی قرار داد.

**کلمات کلیدی:** بارداری، دیابت بارداری، مارکرهای التهابی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر الهام وهابی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۸۴۶۷۱۰؛ پست الکترونیک: dr.elhamvahabi@gmail.com

## مقدمه

دیابت بارداری (GDM)<sup>۱</sup> یک بیماری شناخته شده است که با تحمل غیرطبیعی گلوکز، سیگنال‌دهی ناقص انسولین و ترشح انسولین مشخص می‌شود (۱). مانند دیابت نوع ۲، GDM با سرعت نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است که تا حدی به افزایش وزن بدن و افزایش سن مادر نسبت داده می‌شود (۲). GDM تا ۱ مورد از هر ۵ بارداری را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله پره‌اکلامپسی، هیپوگلیسمی نوزادی، سن حاملگی بالا، افزایش چاقی و ترومای هنگام تولد همراه است. شیوع GDM در مطالعات مبتنی بر جمعیت، بسته به معیارهای غربالگری مورد استفاده و ویژگی‌های جمعیت بین ۲-۲۲٪ متغیر است (۳). حاملگی طبیعی با کاهش ۶۰ درصدی حساسیت به انسولین همراه است که خطر ابتلاء به هیپوگلیسمی بالینی/دیابت حاملگی در زنان مبتلا به اختلال متابولیک تشخیص داده نشده از قبل را به دنبال دارد. پاتوفیزیولوژی دیابت بارداری هنوز به خوبی شناسایی نشده است. جبران کافی سلول‌های بتا با ترشح انسولین بیشتر، منجر به باقی ماندن سطح قند خون به میزان نرمال در اکثر زنان می‌شود. با این حال، GDM در

صورتی ایجاد می‌شود که جبران سلول‌های بتا برای سطح مقاومت به انسولین و تولید گلوکز کبدی ناکافی باشد (۴).

برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که افزایش مقاومت به انسولین، ترشح هورمون‌های دیابت‌زا توسط بافت‌های جفت (مانند پروژسترون)، هورمون رشد، لاکتوژن جفت و هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در دوران بارداری به همراه سایر عوامل خطر GDM از جمله شاخص توده بدنی (BMI)<sup>۲</sup> بیشتر یا مساوی ۳۰ کیلوگرم/متر مربع، GDM قبلی، ماکروزومی قبلی و سابقه خانوادگی دیابت، در پاتوژنز GDM نقش دارند (۵). در طول سال‌ها، پروتکل تشخیصی GDM به‌طور مداوم اصلاح شده است. قابل توجه است که آستانه‌های تشخیصی عدم تحمل گلوکز برای GDM، از کشوری به کشور دیگر متفاوت است. در فوریه ۲۰۱۵، مؤسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی (NICE)<sup>۳</sup> و در سال ۲۰۱۳، دستورالعمل‌های سازمان جهانی بهداشت غربالگری و معیارهای تشخیصی به‌روز شده برای GDM را منتشر کردند (جزئیات در جدول ۱ ذکر شده است) (۶).

جدول ۱- معیارهای غربالگری و تشخیصی توصیه شده برای GDM بر اساس دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۳) و

### مؤسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی (۲۰۱۵)

معیارهای تشخیصی	دستورالعمل‌های سازمان بهداشت جهانی (۲۰۱۳)	دستورالعمل‌های مؤسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی (۲۰۱۵)
OGTT (۷۵ گرم گلوکز):	قندخون ناشتا: ۵/۶-۱/۹ میلی‌مول بر لیتر	قند خون ناشتا: $\geq 5/6$ mmol/L
یا	یا	یا
قندخون ناشتا، گلوکز پلاسمای ۱	گلوکز پلاسمای ۱ ساعته: $\geq 10$ mmol/L	گلوکز پلاسمای ۱ ساعته: $\geq 7/8$ mmol/L
ساعته، گلوکز پلاسمای ۲ ساعته	یا	یا
	گلوکز پلاسمای ۲ ساعته: $\geq 8/5$ mmol/L	گلوکز پلاسمای ۲ ساعته: $\geq 6/4$ mmol/L

<sup>2</sup> Body Mass Index

<sup>3</sup> National Institute for Health and Care Excellence

<sup>1</sup> Gestational diabetes mellitus

مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که التهاب مزمن، نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی و ایجاد دیابت شیرین (DM) و GDM ایفا می‌کند. مطالعات اخیر گزارش داده‌اند که سلول‌های التهابی (مانند نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌ها) و سطح نشانگرها یا واسطه‌های التهابی مختلف از جمله اینترلوکین-1 (IL-1)<sup>۲</sup>، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )<sup>۳</sup>، سلکتین E، پروتئین واکنشی C (CRP)<sup>۴</sup>، فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA)<sup>۵</sup> و غیره در بیماران دیابتی افزایش می‌یابد (۷، ۸). نتایج این مطالعات نشان داده است که این عوامل التهابی در زنان مبتلا به GDM به‌طور قابل توجهی در مقایسه با حاملگی‌های طبیعی افزایش یافته است و برخی از آنها حساسیت به انسولین و پیشرفت GDM را پیش‌بینی می‌کنند. برخی مطالعات حتی یک رابطه قابل توجه بین این نشانگرهای التهابی و عوامل خطر GDM را نشان داده‌اند؛ به‌عنوان مثال، چندین مطالعه ارتباط قوی بین BMI و افزایش سطح CRP در گردش را تأیید کرده‌اند (۹، ۱۰). با این حال، ارزیابی این واسطه‌های التهابی در دوران بارداری، پرهزینه و زمان‌بر است و در کشورهای در حال توسعه، این آزمایش‌ها از نظر اقتصادی مقرون به‌صرفه نیستند. بنابراین، با معرفی نشانگرهای زیستی جدید که اندازه‌گیری آنها هم کم‌هزینه و هم دردسترس است، می‌توان بیماران با خطر بالای GDM مرتبط با التهاب را شناسایی کرد. سلول‌های التهابی، مهم‌ترین نقش را در پاسخ‌های ایمنی سیستمیک و بیماری‌های التهابی مختلف (مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، آسیب حاد کلیه، پیوند عروق کرونر و غیره) ایفا می‌کنند (۱۱). در سال‌های اخیر، ارزش تعداد مطلق و نسبت سلول‌های التهابی، از جمله شمارش مطلق لنفوسیت (ALC)<sup>۸</sup>، شمارش مطلق نوتروفیل (ANC)<sup>۹</sup>، نسبت نوتروفیل به

لنفوسیت (NLR)<sup>۱۰</sup>، نسبت مونوسیت به لنفوسیت (MLR)<sup>۱۱</sup>، نسبت هموگلوبین به پلاکت (HPR)<sup>۱۰</sup> و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR)<sup>۱۱</sup> برجسته شده است که منجر به استفاده از آنها به‌عنوان شاخص‌های پیش‌بینی کننده در رویدادهای التهابی می‌شود (۱۲، ۱۳). PLR و NLR از جمله شاخص‌های التهابی مقرون به‌صرفه، سریع و دردسترس هستند. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که شاخص‌های PLR و NLR می‌توانند به تشخیص زود هنگام GDM منجر شوند (۱۴). بدین منظور در مطالعه حساسی و همکاران (۲۰۲۱) شاخص NLR ارتباط معناداری با GDM داشت، در حالی که ارتباطی بین شاخص PLR با GDM مشاهده نشد (۱۵). همچنین در مطالعه لیو و همکاران (۲۰۲۱) افزایش شاخص‌های متوسط حجم پلاکت (MPV)<sup>۱۲</sup>، PLR و NLR به‌عنوان پیش‌بینی کننده GDM بودند (۱۶). مطالعه حاضر با هدف ارزیابی میزان شاخص‌های التهابی هماتولوژیک PLR، NLR، HPR، ANC و ALC در بیماران مبتلا به GDM در مقایسه با گروه کنترل صورت گرفت.

## روش کار

در این مطالعه گذشته‌نگر، پرونده ۳۰۰ زن باردار با تشخیص قطعی GDM بستری در بیمارستان محب یاس (استان تهران، ایران)، بین سال‌های ۱۴۰۰-۱۳۹۸ مورد بررسی قرار گرفت. همچنین ۱۵۰ زن باردار نرمال به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. اطلاعات مربوط به مشخصات بیماران، از بخش بایگانی بیمارستان و با استفاده از چک‌لیست‌های از پیش طراحی شده استخراج شد. تأییدیه اخلاقی (IR.MUMS.REC.1399.632) از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد قبل از انجام هرگونه اقدامی برای مطالعه اخذ شد. پس از اخذ رضایت کتبی آگاهانه از تمام زنان باردار جهت دسترسی به پرونده‌ها، اطلاعات دموگرافیک و مورد نیاز

<sup>1</sup> Diabetes Mellitus

<sup>2</sup> Interleukin-1

<sup>3</sup> Tumour Necrosis Factor alpha

<sup>4</sup> C-reactive protein

<sup>5</sup> Tissue Plasminogen Activator

<sup>6</sup> Absolute Lymphocyte Count

<sup>7</sup> Absolute Neutrophil Count

<sup>8</sup> Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

<sup>9</sup> Monocyte-to-Lymphocyte Ratio

<sup>10</sup> Hemoglobin-to-Platelet Ratio

<sup>11</sup> Platelet-to-Lymphocyte Ratio

<sup>12</sup> Mean Platelet Volume

**ارزیابی حساسیت و ویژگی شاخص‌های التهابی**  
 پس از شمارش مطلق سلول‌ها و محاسبه سایر شاخص‌های هماتولوژیک، منحنی راک (ROC) برای محاسبه حساسیت و ویژگی شاخص‌های مدنظر استفاده شد (شکل ۱). در منحنی ROC، سطح زیر منحنی، نشانه ارزش تشخیصی یک نشانگر زیستی است که حساسیت و ویژگی آن را در یکی از ۵ سطح زیر طبقه‌بندی می‌کند:

بیش از ۹۰٪، ۸۰-۹۰٪، ۷۰-۸۰٪، ۶۰-۷۰٪ و کمتر از ۵۰٪. حساسیت و ویژگی یک نشانگر زیستی، اعتبار تشخیصی/پیش‌بینی آن را تضمین می‌کند. بنابراین سطوح کمتر از ۵۰٪، ارزش تشخیصی ندارند.

تمامی زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری مورد مطالعه با سرشماری انتخاب و اطلاعاتشان مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف تک نمونه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات آزمایشگاهی مادران باردار در دو گروه مورد مطالعه (GDM و نرمال) با استفاده از آزمون‌های من ویتنی یو، تی تست مستقل، ویلکاکسون و آزمون کای اسکوئر برای داده‌های عددی و طبقه‌ای مقایسه شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

**ارزیابی اطلاعات دموگرافیک در گروه بیماران GDM**  
 در مطالعه حاضر، اطلاعات دموگرافیک مادران باردار دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفت و اطلاعات کامل در جدول ۲ ارائه شده است.

بیماران شامل: سن، هفته بارداری، فشار خون، گروه خون، گراویدا، پارا، BMI مادر و پارامترهای هماتولوژیک بررسی و جمع‌آوری شد (جدول ۲، ۳).

معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن حاملگی ۲۴-۳۸ هفته (بر اساس اولین روز آخرین قاعدگی) و اطلاعات پرونده‌ای کامل از نظر نتایج آزمایشگاهی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه دیابت و یا وجود فرد دیابتی در بستگان درجه اول بیمار، وجود یا سابقه بیماری‌های التهابی، سپسیس، پره‌اکلامپسی، پارگی طولانی‌مدت غشاهای کلاسیک، افزایش آنزیم‌های کبدی، همولیز و سندرم هلمپ (HELLP)<sup>۱</sup> بود. هیچ یک از افراد انتخاب شده در این مطالعه، سابقه مصرف دخانیات، قلیان و مواد مخدر را نداشتند.

### تشخیص GDM و اندازه‌گیری پارامترهای خونی

تشخیص GDM در هفته‌های ۲۴-۲۸ بارداری با آزمایش تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرمی (OGTT)<sup>۲</sup> و با گلوکز پلاسمای ناشتا بیشتر یا مساوی ۹۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۵/۱ میلی‌مول در لیتر)، OGTT یک ساعته بیشتر یا مساوی ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۱۰/۰ میلی‌مول در لیتر) و OGTT دو ساعته بیشتر یا مساوی ۱۵۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۸/۵ میلی‌مول در لیتر) تأیید شد (با داشتن ۱ یا بیشتر از ۳ مورد ذکر شده). تعداد مطلق سلول‌ها و شاخص‌های التهابی از جمله ALC، ANC، NLR و PLR، برای ارزیابی حساسیت و ویژگی به دقت مورد ارزیابی قرار گرفتند. پارامترهای هماتولوژیک شامل هموگلوبین (Hb)، هماتوکریت (Hct)، میانگین حجم سلولی (MCV)<sup>۳</sup>، میانگین هموگلوبین سلولی (MCH)<sup>۴</sup> و میانگین غلظت هموگلوبین سلولی (MCHC)<sup>۵</sup> توسط آنالیزور هماتولوژی اندازه‌گیری شد. قد و وزن مادر اندازه‌گیری و BMI محاسبه شد. نتایج آزمایشات فوق در پرونده هر یک از بیماران قابل دسترس بود.

<sup>1</sup> Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets

<sup>2</sup> Oral Glucose Tolerance Test

<sup>3</sup> Mean Cell Volume

<sup>4</sup> Mean Cell Hemoglobin

<sup>5</sup> Mean Cell Hemoglobin Concentration

<sup>6</sup> Receiver Operating Characteristic

جدول ۲- اطلاعات دموگرافیک زنان باردار مبتلا به GDM

متغیرها	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
سن (سال)	۳۱/۹۹ $\pm$ ۵/۴۷	
هفته بارداری	۳۲/۱۷ $\pm$ ۳/۴۹	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)	۳۰/۹۸ $\pm$ ۶/۴۱	
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	۱۰۹/۱۰ $\pm$ ۸/۲۲	
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۶۹/۴۹ $\pm$ ۹/۵۷	
سرعت تنفس (نفس در دقیقه)	۲۰/۹۶ $\pm$ ۱۴/۰۱	
تعداد نبض (ضربان در دقیقه)	۷۶/۴۲ $\pm$ ۱۷/۲۶	
تعداد (درصد)		
گروه خون مثبت	O	۹۸ (۳۲/۶۶)
	A	۸۶ (۲۸/۶۷)
	B	۶۲ (۲۰/۶۶)
	AB	۱۸ (۶/۰۳)
گروه خون منفی	O	۲۰ (۶/۶۶)
	A	۴ (۱/۳۳)
	B	۱۰ (۳/۳۳)
	AB	۲ (۰/۶۶)
گراویدا	۱	۱۰۳ (۳۶/۰۱)
	۲	۸۴ (۲۹/۳۸)
	۳	۵۴ (۱۸/۸۹)
	۴	۲۹ (۱۰/۱۳)
	۵	۱۱ (۳/۸۵)
	۶	۳ (۱/۰۵)
	۷	۲ (۰/۶۹)
پارا	۰	۲۶ (۲۳/۲۱)
	۱	۶۵ (۵۸/۰۳)
	۲	۱۶ (۱۴/۲۹)
	۳	۴ (۳/۵۷)
	۴	۰ (۰/۰۰)
سقط	۵	۱ (۰/۹۰)
	۰	۸۹ (۵۳/۳۰)
	۱	۴۶ (۲۷/۵۴)
	۲	۲۶ (۱۵/۵۷)
	۳	۴ (۲/۴۰)
زنده	۴	۲ (۱/۱۹)
	۰	۳۳ (۱۸/۸۶)
	۱	۸۳ (۴۷/۴۳)
	۲	۵۰ (۲۸/۵۷)
مرده	۳	۹ (۵/۱۴)
	۰	۹۰ (۷۶/۹۲)
۱	۲۷ (۲۳/۰۸)	

### ارزیابی شاخص‌های هماتولوژیک در گروه بیماران GDM و نرمال

در این مطالعه پارامترهای هماتولوژیک در دو گروه زنان بارداری GDM و نرمال مورد ارزیابی قرار گرفت که مقادیر آنها در جدول ۳ ارائه شده است. بر اساس نتایج، میانگین شاخص‌های WBC، MCHC، MCH،

ALC و NLR در گروه نرمال در مقایسه با گروه بیمار بیشتر بود، ولی اختلاف آماری معناداری بین آنها مشاهده نشد ( $p > 0.05$ )، در حالی که شاخص‌های RBC، MCV، پلاکت و PLR در بیماران در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود که از نظر آماری معنادار بود ( $p < 0.05$ ).

جدول ۳- ارزیابی شاخص‌های هماتولوژیک در دو گروه زنان بارداری نرمال و مبتلا به GDM

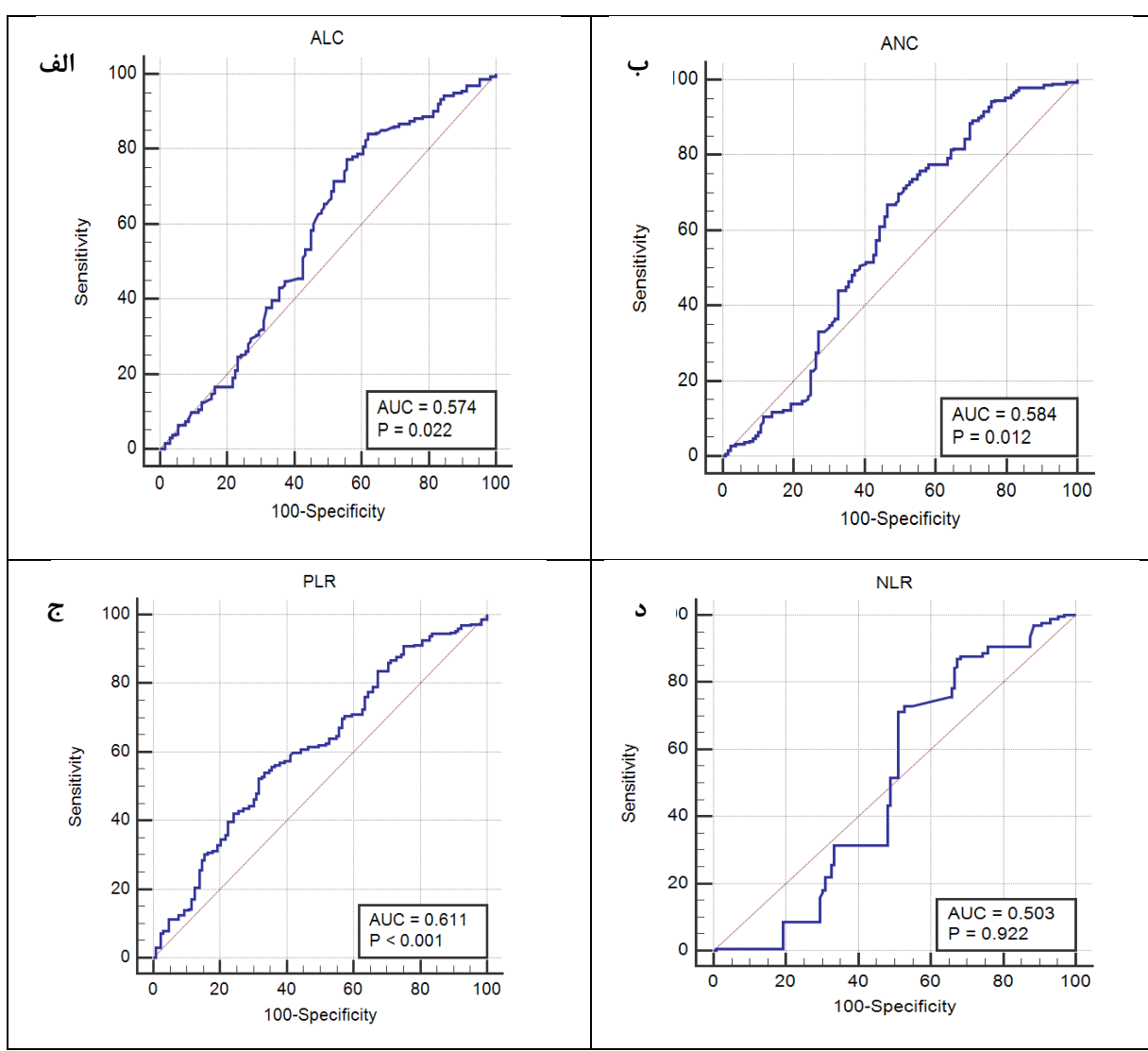
سطح معنی‌داری	گروه		پارامترها/ شاخص‌ها
	مبتلا به GDM میانگین $\pm$ انحراف معیار	نرمال میانگین $\pm$ انحراف معیار	
۰/۸۲۸	۳۱/۹۹ $\pm$ ۵/۴۷	۳۱/۹۸ $\pm$ ۶/۶۱	سن (سال)
۰/۲۶۲	۳۲/۱۷ $\pm$ ۳/۴۹	۳۱/۵۰ $\pm$ ۰/۵۰	هفته بارداری
۰/۰۰۰	۱۲/۱۵ $\pm$ ۱/۲۲	۱۰/۹۹ $\pm$ ۱/۱۹	هموگلوبین (گرم در دسی‌لیتر)
۰/۰۰۰	۳۶/۰۰ $\pm$ ۳/۵۴	۳۲/۵۵ $\pm$ ۲/۲۴	هماتوکریت (درصد)
۰/۰۰۰	۸۵/۷۱ $\pm$ ۶/۲۹	۸۲/۷۸ $\pm$ ۷/۳۰	میانگین حجم گلبول‌های قرمز (فمتولیتر)
۰/۳۵۴	۲۸/۸۵ $\pm$ ۲/۵۴	۳۱/۳۹ $\pm$ ۲۲/۴۶	میانگین هموگلوبین سلولی (پیکوگرم)
۰/۲۱۴	۳۳/۶۴ $\pm$ ۱/۵۲	۳۳/۸۴ $\pm$ ۱/۶۷	میانگین غلظت هموگلوبین سلولی (گرم در دسی‌لیتر)
۰/۰۰۰	۴/۲۳ $\pm$ ۰/۴۳	۳/۸۹ $\pm$ ۰/۴۰	تعداد گلبول قرمز (میلیون در میکرولیتر)
۰/۱۴۵	۱۰/۲۳۲ $\pm$ ۵/۴۴۷	۱۰/۷۱۵ $\pm$ ۳/۷۸۸	تعداد گلبول سفید (هزار در میکرولیتر)
۰/۰۰۱	۲۱۴/۴۳۸ $\pm$ ۶۱/۵۰۸	۱۹۷/۳۸۶ $\pm$ ۵۵/۴۶۰	تعداد پلاکت (هزار در میکرولیتر)
۰/۱۰۵	۲۰/۷۹ $\pm$ ۴/۸۰	۲۲/۳۵ $\pm$ ۱۰/۰۹	لنفوسیت (درصد)
۰/۰۰۰	۷۳/۲۰ $\pm$ ۵/۵۹	۷۷/۵۸ $\pm$ ۸/۵۳	نوتروفیل (درصد)
۰/۰۲۴	۶۱/۴۵ $\pm$ ۳۴/۳۹	۳۹/۲۷ $\pm$ ۱۷/۸۲	سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR)
۰/۰۱۵	۲/۰۷۴ $\pm$ ۱/۰۲۵	۲/۲۴۷ $\pm$ ۱/۱۰۳	شمارش مطلق لنفوسیت (هزار در میکرولیتر)
۰/۰۰۶	۷/۵۳۵ $\pm$ ۴/۱۷۶	۸/۶۰۴ $\pm$ ۳/۸۶۱	شمارش مطلق نوتروفیل (هزار در میکرولیتر)
۰/۹۱۳	۳/۸۱ $\pm$ ۱/۴۶	۴/۶۰ $\pm$ ۳/۹۴	نسبت نوتروفیل به لنفوسیت
۰/۰۰۰	۱۱۲/۳۲ $\pm$ ۴۰/۹۶	۱۰۳/۱۵۸ $\pm$ ۷۴/۰۰۹	نسبت پلاکت به لنفوسیت
۰/۹۳۲	۰/۶۳۸ $\pm$ ۰/۳۶۶	۰/۶۰۰ $\pm$ ۰/۱۷۹	نسبت هموگلوبین به پلاکت

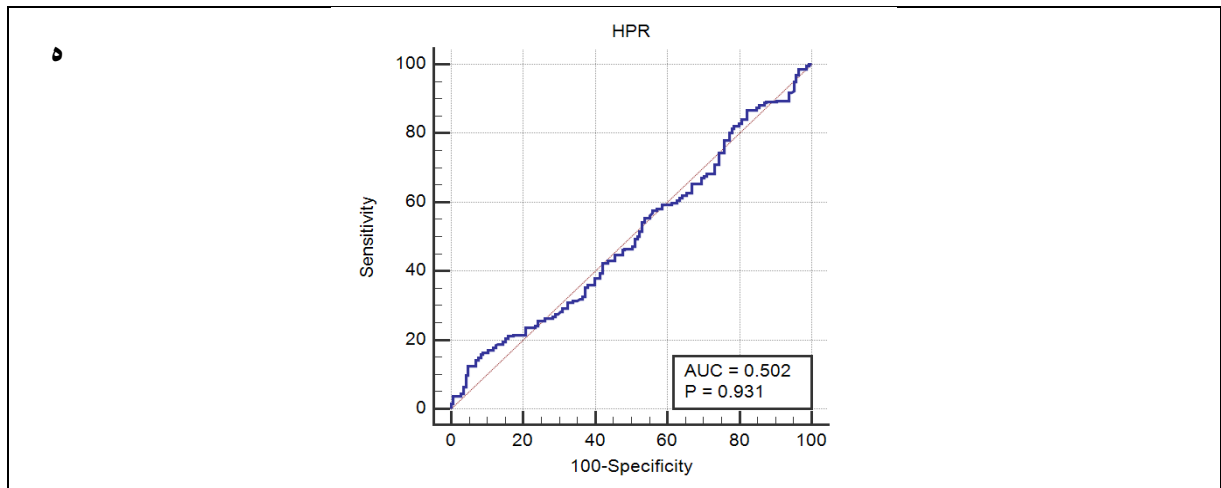
ارزیابی شاخص‌های التهابی هماتولوژیک در بیماران GDM با استفاده از آنالیز منحنی ROC به منظور بررسی ارزش تشخیصی شاخص‌های ALC، ANC، HPR، NLR و PLR، آنالیز منحنی ROC بر اساس نتایج گروه‌های بیمار و کنترل انجام گرفت. در ارتباط با ALC، بر اساس نتایج این شاخص در تشخیص بیماری GDM دارای حساسیت ۰/۸۴/۰۷ و اختصاصیت ۰/۳۷/۹۸ بوده و از نظر آماری معنادار بود

( $p=0.022$ ). شاخص ANC نیز با حساسیت ۰/۶۶/۷۸ و اختصاصیت ۰/۵۳/۴۹ از نظر آماری معنادار بود ( $p=0.012$ ). شاخص PLR دارای حساسیت ۰/۵۴/۰۸ و اختصاصیت ۰/۶۶/۶۷ بود و این شاخص نیز از نظر آماری معنادار بود ( $p < 0.001$ )، در حالی که شاخص‌های HPR و NLR از نظر آماری معنادار نبودند ( $p > 0.05$ ) (جدول ۴، شکل ۱).

جدول ۴- نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل منحنی ROC مربوط به شاخص‌های التهابی هماتولوژیک معنادار در بیماران GDM

متغیرها	منطقه زیر منحنی راک	فاصله اطمینان ۹۵٪ <sup>۱</sup>		نقطه برش محدوده بالا	خطای استاندارد <sup>۲</sup>	سطح معنی‌داری	حساسیت	اختصاصیت
		محدوده پایین	محدوده بالا					
شمارش مطلق لنفوسیت (ALC)	۰/۵۷۴	۰/۵۲۶	۰/۶۲۲	۰/۶۲۲	۰/۰۳۲۴	۰/۰۲۱۵	۸۴/۰۷	۳۷/۹۸
شمارش مطلق نوتروفیل (ANC)	۰/۵۸۴	۰/۵۳۵	۰/۶۳۱	۰/۶۳۱	۰/۰۳۳۲	۰/۰۱۱۶	۶۶/۷۸	۵۳/۴۹
نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR)	۰/۶۱۱	۰/۵۶۳	۰/۶۵۸	۰/۶۵۸	۰/۰۲۹۹	۰/۰۰۰۲	۵۴/۰۸	۶۶/۶۷





شکل ۱- ارزیابی شاخص‌های التهابی هماتولوژیک معنادار در بیماران GDM با استفاده از منحنی ROC. بر اساس آنالیز نتایج مربوط به دو گروه GDM و نرمال و رسم منحنی ROC، شاخص‌های شمارش مطلق لنفوسیت (ALC)، شمارش مطلق نوتروفیل (ANC) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) از نظر آماری معنادار و دارای حساسیت و اختصاصیت مناسب بودند؛ در حالی که شاخص‌های نسبت هموگلوبین به پلاکت (HPR) و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) معنادار نبودند. الف: شاخص ALC، ب: شاخص ANC، ج: شاخص PLR، د: شاخص NLR و ه: شاخص HPR.

### بحث

تعادل بین فرآیندهای پیش و ضدالتهابی در زنان مبتلا به GDM در مقایسه با زنان غیر GDM تغییر می‌کند. در بارداری طبیعی، تعادل فعالیت سلول‌های T کمکی (Th)<sup>۱</sup> به شدت به سمت یک حالت ضدالتهابی تغییر می‌کند و این تغییر نقش محافظتی در رابطه بین جنین و مادر دارد (۱۷). مطالعه پانتهام و همکاران (۲۰۱۵) در امریکا نشان داد که GDM با تنظیم افزایشی لپتین و سایتوکین‌های پیش‌التهابی مرتبط با مقاومت به انسولین (مانند TNF- $\alpha$  و IL-6) و کاهش آدیپونکتین و سایتوکین‌های ضدالتهابی (مانند IL-10 و IL-4) مرتبط است (۱۸). بررسی نقش التهاب مزمن در زنان مبتلا به GDM ممکن است به تقویت مدل‌های پیش‌بینی اولیه این بیماری جهت پیشگیری هدفمند آن کمک کند. تشخیص زودهنگام زنان در معرض خطر بالای GDM همچنین ممکن است مراقبت‌های اولیه دوران بارداری را با تداوم بیشتر و به‌عنوان مداخلات هدفمند در سبک زندگی برای کاهش پیامدهای تهدیدکننده GDM تسهیل کند. تاکنون، نشانگرهای التهابی مختلفی برای پیش‌بینی GDM مورد مطالعه

قرار گرفته‌اند؛ به‌عنوان مثال، گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG)<sup>۲</sup> و CRP با حساسیت بالا (hs-CRP)<sup>۳</sup> به‌عنوان نشانگر برای GDM مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات آینده‌نگر، سطوح SHBG سه ماهه اول را به‌عنوان یک بیومارکر سرمی قابل اعتماد برای خطر آتی GDM ارزیابی کرده‌اند (۱۹). در مطالعه ماجد و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۲۶۹ زن باردار مصری انجام گرفت، زمانی که قبل از هفته ۱۵ بارداری اندازه‌گیری‌ها انجام شد، نتایج تأیید کرد که ترکیب hs-CRP بالا و SHBG پایین ارزش پیش‌گویانه خوبی برای تشخیص GDM با حساسیت ۷۴٪ و ویژگی ۷۶٪ دارد (۲۰). بسیاری از مطالعات دیگر، نشانگرهای التهابی دیگر از جمله آدیپوکین‌های آدیپونکتین، لپتین، پروتئین متصل شونده به اسید چرب آدیپوسیت (AFABP)<sup>۴</sup> و TNF- $\alpha$  را مورد بررسی قرار داده‌اند که همگی نقش مستقیم خود را در پاتوژنز GDM ثابت می‌کنند (۲۱). با توجه به نقش غیرقابل انکار واسطه‌های التهابی در ایجاد GDM و خطرات تهدیدکننده برای زنان باردار، شناسایی نشانگرهای تشخیصی و پیش‌بینی‌کننده التهاب

<sup>۲</sup> Sex Hormone Binding Globulin

<sup>۳</sup> High-Sensitivity C-reactive protein

<sup>۴</sup> Adipocyte-Specific Fatty Acid-Binding Protein

<sup>۱</sup> T helper cell



می‌تواند به‌طور مؤثر GDM را پیش‌بینی کند و روند غربالگری را برای شناسایی مادران پرخطر بهبود بخشد. شاخص‌های سلولی درگیر در فرآیندهای التهابی به‌دلیل صرفه‌جویی در زمان و مقرون به‌صرفه بودن، در سال‌های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. در مطالعه حاضر، میزان شاخص‌های التهابی هماتولوژیک مانند PLR، NLR و HPR و همچنین ALC و ANC، در دو گروه زنان مبتلا به GDM و نرمال مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت. همچنین حساسیت و ویژگی شاخص‌های معنادار از نظر آماری محاسبه شدند. نتایج منحنی ROC نشان داد که PLR با حساسیت ۵۴/۰۸٪ و ویژگی ۶۶/۶۷٪ می‌تواند یکی از نشانگرهای تشخیصی ارزشمند برای GDM باشد. در همین راستا، مطالعه ليو و همکاران (۲۰۲۱) در چین که بر روی ۵۸ زن مبتلا به GDM و ۶۲ فرد سالم انجام شد، نشان داد که شاخص‌های PLR و NLR در بیماران مبتلا به GDM بیشتر از زنان باردار سالم است. مطالعه آنها نشان داد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار است و این نشانگرها می‌توانند به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده GDM مورد استفاده قرار گیرند (۱۶). در مطالعه ییلماز و همکاران (۲۰۱۴) در دانشگاه Ozal ترکیه، NLR در بیماران GDM به‌طور قابل توجهی بالاتر از زنان باردار نرمال بود و بنابراین می‌تواند یک پیش‌بینی‌کننده مناسب برای GDM باشد (۲۲). علاوه بر این سان و همکاران (۲۰۲۱) در شانگهای چین، NLR سه ماهه اول بارداری را در ۲۵۸ زن مبتلا به GDM بررسی کردند و مشخص شد که افزایش NLR با بروز GDM مرتبط است (۲۳). با این وجود، در ارتباط با شاخص NLR، مطالعه حاضر نشان داد که برخلاف شاخص PLR، شاخص NLR در دو گروه GDM و نرمال تفاوت معناداری ندارد که این یافته، لزوم انجام مطالعات بیشتر در این خصوص به‌ویژه در جمعیت ایران را نشان می‌دهد. بر اساس اطلاعات ما، اگرچه مطالعات اندکی در مورد شاخص‌های سلولی ALC و ANC در GDM انجام شده است، اما تجزیه و تحلیل منحنی ROC در این مطالعه نشان داد که شاخص‌های سلولی ALC و ANC، با حساسیت و ویژگی قابل قبول می‌توانند

به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی مناسب در بیماران GDM مورد استفاده قرار گیرند. در مطالعه حاضر، شاخص HPR در دو گروه GDM و نرمال تفاوت معنی‌داری نداشت و طبق این یافته، نمی‌توان آن را به‌عنوان شاخصی ارزشمند در تشخیص GDM در نظر گرفت. شاخص تعداد پلاکت در گروه GDM در مقایسه با گروه نرمال دارای افزایش معنی‌دار بود. از طرف دیگر، این شاخص مرتبط با التهاب در کنار شاخص ESR افزایش‌یافته در گروه GDM، فرضیه نقش التهاب در ایجاد GDM را بیش از پیش مطرح می‌نماید.

بررسی شاخص‌های مختلف هماتولوژیک به‌صورت یکجا در مادران باردار مبتلا به GDM، در جمعیت ایرانی و در مقایسه با مادران باردار نرمال، از مزیت‌های مطالعه حاضر به‌شمار می‌رود؛ با این وجود این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات دارای محدودیت‌هایی بود. از جمله اینکه مطالعه حاضر یک مطالعه گذشته‌نگر است و محدودیت‌هایی در دسترسی به اطلاعات کامل زنان باردار در مقایسه با مطالعات آینده‌نگر داشت. برخی اطلاعات در پروفایل زنان ناقص بود. با این حال، تنها از پروفایل‌های کامل زنان باردار استفاده شد و زنان باردار با داده‌های پروفایل ناقص از مطالعه حذف شدند. اجرای اهداف این مطالعه در جمعیت بزرگ‌تر ایرانی، بدون شک می‌تواند به نتایج آماری قوی‌تری منجر شود.

### نتیجه‌گیری

در بیماران GDM، شاخص‌های التهابی هماتولوژیک نظیر ALC و ANC، کاهش و PLR افزایش می‌یابد. بر اساس این یافته می‌توان در مطالعات بعدی، به‌منظور بهبود فرآیند غربالگری زنان باردار پرخطر از نظر GDM، ارزش پیشگویانه هر یک از این اندکس‌ها در بروز GDM را مورد بررسی قرار داد. همچنین مشخص شد شاخص‌هایی نظیر HPR و NLR، در بیماران مبتلا به GDM در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معناداری ندارد، اگرچه انجام مطالعات بیشتر در جمعیت ایران به‌منظور تأیید آن، مورد نیاز می‌باشد.

## تشکر و قدردانی

از حمایت‌های مادی و معنوی این معاونت و همچنین از کلیه همکاران بیمارستان محب یاس تهران که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

این مطالعه در معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد مورد تصویب قرار گرفته است. بدین‌وسیله

## منابع

1. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes care* 2021; 44(Supplement 1):S15-33.
2. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology* 2010; 115(3):597.
3. Karasneh RA, Migdady FH, Alzoubi KH, Al-Azzam SI, Khader YS, Nusair MB. Trends in maternal characteristics, and maternal and neonatal outcomes of women with gestational diabetes: A study from Jordan. *Annals of Medicine and Surgery* 2021; 67:102469.
4. Correa PJ, Vargas JF, Sen S, Illanes SE. Prediction of gestational diabetes early in pregnancy: Targeting the long-term complications. *Gynecologic and obstetric investigation* 2014; 77(3):145-9.
5. Rao U, de Vries B, Ross GP, Gordon A. Fetal biometry for guiding the medical management of women with gestational diabetes mellitus for improving maternal and perinatal health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019(9).
6. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization; 2013.
7. Jensen ME, Barrett HL, Peek MJ, Gibson PG, Murphy VE. Maternal asthma and gestational diabetes mellitus: Exploration of potential associations. *Obstetric Medicine* 2021; 14(1):12-8.
8. Shahrabi S, Maleknia M, Tavakolifar Y, Zayeri ZD, Saki N. Neutropenia and leukemia development: genetic risk factors and prognosis. *Leukemia & Lymphoma* 2019.
9. Al-Ofi E, Alrafiah A, Maida S, Almaghrabi S, Hakami N. Altered Expression of Angiogenic Biomarkers in Pregnancy Associated with Gestational Diabetes. *International Journal of General Medicine* 2021; 14:3367.
10. Bogdanet D, Reddin C, Murphy D, Doheny HC, Halperin JA, Dunne F, et al. Emerging protein biomarkers for the diagnosis or prediction of gestational Diabetes—A scoping review. *Journal of clinical medicine* 2021; 10(7):1533.
11. Larmann J, Handke J, Scholz AS, Dehne S, Arens C, Gillmann HJ, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovascular Disorders* 2020; 20(1):1-9.
12. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016; 20(7):1300-6.
13. Zare HS, Nouri N, Peracheh M, Kikha N, Ghasemi M. Neutrophil to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pre-eclampsia and normal pregnancy: A case-control study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2021; 23(9):61-8.
14. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy* 2013; 6:211.
15. Hessami K, Tabrizi R, Homayoon N, Hashemi A, Heydari ST, Pourhoseini SA. Gestational diabetes mellitus and inflammatory biomarkers of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers* 2021; 26(6):491-8.
16. Liu W, Lou X, Zhang Z, Chai Y, Yu Q. Association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume with the risk of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2021; 37(2):105-107.
17. Goldstein JA, Gallagher K, Beck C, Kumar R, Gernand AD. Maternal-fetal inflammation in the placenta and the developmental origins of health and disease. *Frontiers in immunology* 2020; 11:531543.
18. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* 2015; 36(7):709-15.
19. Faal S, Abedi P, Jahanfar S, Ndeke JM, Mohaghegh Z, Sharifipour F, et al. Sex hormone binding globulin for prediction of gestational diabetes mellitus in pre-conception and pregnancy: A systematic review. *Diabetes research and clinical practice* 2019; 152:39-52.
20. Maged AM, Moety GA, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 27(11):1108-12.

21. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical endocrinology* 2012; 76(1):2-11.
22. Yilmaz H, Celik HT, Namuslu M, Inan O, Onaran Y, Karakurt F, et al. Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 2014; 122(01):39-43.
23. Sun T, Meng F, Zhao H, Yang M, Zhang R, Yu Z, et al. Elevated first-trimester neutrophil count is closely associated with the development of maternal gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes* 2020; 69(7):1401-10.