

# مقایسه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت در پره‌اکلامپسی با بارداری نرمال: مطالعه مورد-شاهدی

سجاد زارع هرفته<sup>۱</sup>، نرجس نوری<sup>۲</sup>، محبوبه پراچه<sup>۳</sup>، نرجس کیخا<sup>۴</sup>، دکتر

مرضیه قاسمی<sup>۵\*</sup>

۱. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۳. متخصص زنان و مامایی، بیمارستان علی ابن ابیطالب زاهدان،
۴. کارشناس ارشد بافت و جنین‌شناسی، مرکز درمان ناباروری مولود، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۵. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۶/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۱۰

## خلاصه

**مقدمه:** تشخیص زودهنگام پره‌اکلامپسی به‌عنوان یکی از عوارض دوران بارداری در کنترل این بیماری و پیشگیری از خطرات بعدی برای مادر و جنین بسیار حائز اهمیت است. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) هر دو نسبت انتهایی هستند که می‌توان به راحتی محاسبه کرد. NLR و PLR به‌عنوان پیش‌بینی کننده عوارض رایج حاملگی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند، اما نتایج متناقض بودند، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی با زنان باردار نرمال انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۹۷ بر روی ۱۵۳ زن باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان علی ابن ابیطالب شهر زاهدان انجام شد. بیماران به سه گروه کنترل، پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید تقسیم شدند. داده‌های مربوطه با استفاده از فرم‌های اطلاعاتی از پیش طراحی شده جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در گروه پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ( $p=0/008$ )، اما نسبت پلاکت به لنفوسیت بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/236$ ).

**نتیجه‌گیری:** از آنجا که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود، به‌نظر می‌رسد که می‌توان از نسبت نوتروفیل به لنفوسیت جهت پیش‌بینی پره‌اکلامپسی استفاده نمود.

**کلمات کلیدی:** پره‌اکلامپسی، لنفوسیت، نوتروفیل

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرضیه قاسمی؛ مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران. تلفن: ۱۲۴۷۷-۳۸۰-۰۵۱؛ پست الکترونیک: drghasemim@yahoo.com

## مقدمه

پره‌اکلامپسی به‌عنوان یک بیماری چند سیستمی، با آسیب عروقی و وازواسپاسم، یکی از دلایل عمده مرگ‌ومیر مادر و جنین می‌باشد. این عارضه در درجه اول با بروز فشار خون بالا به همراه پروتئینوری و یا در برخی زنان باردار بدون پروتئینوری همراه است (۱). طبق تحقیقات، پره‌اکلامپسی حدود ۸-۵٪ زنان باردار را درگیر می‌کند و تئوری‌های مختلف نشان می‌دهد که این عارضه به‌دلیل پاسخ التهابی داخل عروقی بیش از حد مادر در بارداری ایجاد می‌شود که می‌تواند هم سیستم ایمنی ذاتی و هم اکتسابی را درگیر کند (۲). اکثر بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی نولی‌پار بوده یا در معرض خطر بالای این بیماری هستند و غالباً با بروز فشارخون بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه بعد از هفته ۲۰ بارداری با دفع پروتئین بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته شناخته می‌شوند (۳).

از عوامل خطر ساز پره‌اکلامپسی می‌توان به نولی‌پاریتی، بیماری عروقی یا مزمن همانند دیابت قبل از بارداری، بیماری کلیوی، هیپرتانسیون مزمن، بیماری روماتیسمی، حاملگی مولار، بارداری چندقلویی و سن بالای مادر اشاره کرد. همچنین برخی بیماری‌های اتوایمیون (سندرم آنتی فسفولیپید و لوپوس) با خطر ایجاد پره‌اکلامپسی همراه هستند (۴، ۵). پاتولوژی اصلی ایجادکننده پره‌اکلامپسی همچنان ناشناخته باقی‌مانده است، ولی یکی از عوامل مسئول ایجادکننده پره‌اکلامپسی، نقص یا افزایش پاسخ ایمنی می‌باشد (۶). شمارش گلبول‌های سفید یک پارامتر نسبتاً راحت برای اندازه‌گیری، در دسترس و قابل اعتماد است که می‌تواند به‌عنوان شاخص شدت پاسخ ایمنی التهابی سیستمیک مورد استفاده قرار گیرد. در سال‌های اخیر تمرکز بیشتری بر روی نسبت نوتروفیل/ لنفوسیت ( $NLR^1$ ) وجود دارد (۷). لنفوسیت‌ها بخشی از سیستم ایمنی تطبیقی هستند که برای مقابله با بیماری‌ها، آنتی‌بادی تولید می‌کنند و نوتروفیل‌ها خط اول دفاع علیه عفونت‌ها در محل زخم هستند، اما در مطالعات اخیر گزارش شده است که در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، نوتروفیل‌ها در

بافت عروق سیستمیک نفوذ کرده و در نتیجه منجر به ایجاد التهاب عروقی می‌شوند (۸). همچنین، یکی دیگر از ویژگی‌های مهم التهاب سیستمیک در پره‌اکلامپسی، غلبه ایمنی از نوع لنفوسیت T-helper نوع ۱ ( $Th1$ ) و عدم تمایل به  $Th2$  است (۹).

برخی مطالعات دیگر نشان‌دهنده نقش بارز پلاکت‌ها در پاتوژنز پره‌اکلامپسی می‌باشد. ترومبوسیتوپنی (تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰ در میکرولیتر) در اثر فعال شدن، تجمع و مصرف پلاکت‌ها که با افزایش حجم متوسط و کاهش عمر آنها همراه است، بروز می‌کند. میزان تولید پلاکت افزایش یافته و ترومبوپوئیتین به‌عنوان سیتوکین تسریع‌کننده تکثیر پلاکت از مگاکاریوسیت‌ها، در پره‌اکلامپسی همراه با ترومبوسیتوپنی افزایش می‌یابد و نسبت پلاکت/لنفوسیت ( $PLR^2$ ) نقش مهمی در پاسخ ایمنی وابسته به سایتوکاین ایفا می‌کند (۱۰، ۱۱).

در مطالعه دومینیک مانائرتس و همکاران (۲۰۱۹) در بلژیک، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود و نسبت پلاکت به لنفوسیت در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (۱۲). این نتایج توسط برخی مطالعات دیگر نیز بررسی و نتایج مختلفی گزارش شده است (۱۵-۱۳). البته برخی مطالعات نیز تفاوتی بین این گروه‌ها از لحاظ نسبت نوتروفیل به لنفوسیت نشان نداده‌اند (۱۶، ۱۷).

با توجه به اهمیت تشخیص زودرس موارد پره‌اکلامپسی و نیز اهمیت زیاد تشخیص پره‌اکلامپسی شدید از خفیف و وخامت پیامدهای مادری و نوزادی و نیز با توجه به موضوعات مطرح شده پیرامون ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، پلاکت به لنفوسیت با بروز پره‌اکلامپسی و شدت آن و از آنجا که تاکنون مطالعات محدودی در این زمینه در ایران انجام شده است، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی با زنان باردار نرمال انجام شد.

<sup>2</sup> Platelet Lymphocyte Ratio

<sup>1</sup> Neutrophil Lymphocyte Ratio

## روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی با کد IR.ZAUMS.REC.1397.347 در بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) زاهدان در سال ۱۳۹۷ انجام شد. جامعه آماری شامل تمام زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان باردار نرمال مراجعه‌کننده به زایشگاه بودند. حجم نمونه مطالعه حاضر با استفاده از فرمول حجم نمونه و با توجه به تحقیقات قبلی انجام گرفته در این زمینه (مطالعه جعفری زارع و همکاران (۲۰۱۷)) و نیز با در نظر گرفتن  $\alpha=0/01$ ،  $\beta=0/1$  و  $\lambda=17:43$ ، در هر گروه ۵۱ نفر محاسبه شد (۱۸) که با در نظر گرفتن احتمال ریزش نمونه‌ها، ۵۵ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد، ولی در نهایت ۵۱ نفر در هر گروه که اطلاعات آماری کامل‌تری داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. تنها معیار ورود به مطالعه، بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی بستری شده در زایشگاه به‌عنوان گروه پره‌اکلامپسی و افراد بستری در زایشگاه جهت زایمان طبیعی به‌عنوان گروه کنترل بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم رضایت به نمونه‌گیری، ابتلاء به هر نوع بیماری طی از جمله: بیماری‌های قلبی عروقی، فشارخون مزمن، بیماری کبدی، کم‌کاری یا پرکاری تیروئید، بیماری عفونی، دیابت، بیماری کلیه، عدم وجود سابقه عفونت‌های سیستمیک از قبل از بارداری، پارگی کیسه آب یا ابتلاء به هرگونه عفونت، چندقلوزایی و مصرف هر نوع دارو به‌جز مکمل‌های روتین بارداری بود.

معیارهای انتخاب بیماران پره‌اکلامپسی و تعیین شدت آن بر اساس تعریف کالج آمریکایی متخصصین زنان و زایمان بود، یعنی فشارخون سیستولیک بیش از ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و فشارخون دیاستولیک بیش از ۹۰ میلی‌متر جیوه بعد از هفته ۲۰ بارداری و دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم یا پروتئین اوری بیشتر از +۱ به‌عنوان پره‌اکلامپسی خفیف، و فشارخون دیاستولیک بیش از ۱۱۰ میلی‌متر جیوه یا پروتئینوری بیشتر از +۲ یا وجود علائمی همزمان با افزایش فشارخون مانند سردرد، الیگوری، افزایش

کراتینین سرم، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی، ادم ریوی به‌عنوان پره‌اکلامپسی شدید تلقی شد. (۶).

ابزار پژوهش در این مطالعه، فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات بود. پس از توضیح دادن هدف مطالعه و اخذ رضایت از افراد، ۵۱ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید (گروه ۱)، ۵۱ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف (گروه ۲) و ۵۱ زن باردار سالم (گروه کنترل) وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری به‌صورت آسان و در دسترس از بیماران واجد معیارهای ورود به مطالعه انجام شد. تمام افراد مورد بررسی در این سه گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی و پاریته با یکدیگر همسان‌سازی شدند؛ یعنی به ازای هر مادر پره‌اکلامپسی با سن، شاخص توده بدنی و پاریته مشخص، یک مادر دیگر برای گروه کنترل انتخاب شد. برای اندازه‌گیری فشارخون، ۱۰ دقیقه بعد از قرار گرفتن بیمار در وضعیت نشسته در شرایطی که بازو هم سطح قلب قرار گرفته باشد، فشارخون اندازه‌گیری شد. در طی ۳۰ دقیقه قبل از اندازه‌گیری فشارخون، بیماران هیچ خوراکی و نوشیدنی از راه دهان مصرف نکرده بودند. برای شمارش سلولی از دستگاه Sysmex مدل N-۲۱ KX و برای تعیین درصد نوتروفیل و لنفوسیت از روش چشمی یا میکروسکوپ نوری و رنگ‌آمیزی گیمسا استفاده شد.

تمام اطلاعات بیمار، شدت پره‌اکلامپسی و نتایج آزمایشات بیمار ثبت گردید. جهت بررسی متغیرهای مطالعه، چک‌لیستی شامل سن بیمار، سطح نوتروفیل، سطح لنفوسیت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، نسبت پلاکت به لنفوسیت، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، فشارخون سیستول و دیاستول و سن بارداری از اطلاعات موجود در پرونده بیمار تکمیل گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و روش‌های آمار توصیفی و تحلیلی انجام شد. برای مقایسه میزان‌های نوتروفیل به لنفوسیت و پلاکت به لنفوسیت در سه گروه از تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد و در صورت معنادار شدن نتیجه این تحلیل، از آزمون توکی برای مقایسه

گروه‌ها استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از  $0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۵۳ زن بارداری که در بیمارستان علی ابن ابیطالب زاهدان زایمان کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. افراد بر اساس وضعیتشان به ۳ گروه کنترل (بدون پره‌اکلامپسی)، پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید تقسیم شدند. سه گروه مورد مطالعه از نظر سن، شاخص توده بدنی و پاریته با یکدیگر همسان‌سازی شدند.

میانگین سنی در گروه شاهد  $28/8 \pm 5/8$  و در گروه پره‌اکلامپسی  $27/1 \pm 7/1$  سال بود که بر اساس نتایج آزمون واریانس، میانگین سنی افراد بین گروه پره‌اکلامپسی و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/803$ ). میانگین آپگار نوزادان در گروه شاهد  $9/6 \pm 0/5$  و در گروه پره‌اکلامپسی خفیف  $9/3 \pm 1/7$  و در گروه پره‌اکلامپسی شدید  $9/7 \pm 0/7$  بود که اختلاف آماری معناداری بین سه گروه مشاهده نشد ( $p=0/250$ ). اطلاعات دموگرافیک افراد مورد بررسی در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- اطلاعات دموگرافیک افراد مورد بررسی در مطالعه

متغیر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	سطح معنی‌داری*	سطح معنی‌داری**	سطح معنی‌داری***
میانگین فشار خون	شاهد	$112 \pm 9$		$<0/001$	$<0/001$
سیستولیک افراد در سه گروه مورد مطالعه	پره‌اکلامپسی خفیف	$137 \pm 5$		$<0/001$	$<0/001$
	پره‌اکلامپسی شدید	$164 \pm 14$		$<0/001$	$<0/001$
میانگین فشار خون دیاستولیک افراد در سه گروه مورد مطالعه	شاهد	$70 \pm 6$		$<0/001$	$<0/001$
	پره‌اکلامپسی خفیف	$87 \pm 7$		$<0/001$	$<0/001$
	پره‌اکلامپسی شدید	$98 \pm 9$		$<0/001$	$<0/001$
میانگین سن حاملگی در زمان ختم بارداری افراد در سه گروه مورد مطالعه	شاهد	$38/5 \pm 1/3$		$<0/001$	$0/847$
	پره‌اکلامپسی خفیف	$34/2 \pm 8/6$		$0/006$	$0/847$
	پره‌اکلامپسی شدید	$34/8 \pm 5/5$		$<0/001$	$0/847$

\* مقایسه پره‌اکلامپسی خفیف با شاهد، \*\* مقایسه پره‌اکلامپسی شدید با شاهد، \*\*\* مقایسه پره‌اکلامپسی شدید با خفیف

فراوانی سردرد بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشت؛ به طوری که فراوانی سردرد در گروه پره‌اکلامپسی شدید  $77/0\%$ ، پره‌اکلامپسی خفیف  $53/0\%$  و در گروه شاهد  $0/0\%$  بود ( $p < 0/001$ ). هیچ‌کدام از بیماران مورد مطالعه از تاری دید یا درد اپیگاستر شاکی نبودند. مقایسه میانگین مقادیر یافته‌های آزمایشگاهی در سه گروه مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. بر اساس نتایج آزمون واریانس، میانگین هموگلوبین ( $p=0/055$ )، گلبول‌های سفید ( $p=0/086$ )، پلاکت ( $p=0/211$ )، AST ( $p=0/126$ )، ALT ( $p=0/098$ ) و اوریک اسید ( $p=0/363$ ) بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. مقدار هماتوکریت در گروه پره‌اکلامپسی شدید به طور معنی‌داری بیشتر از گروه پره‌اکلامپسی خفیف بود ( $p=0/019$ ) (جدول ۱).

بر اساس نتایج آزمون واریانس، میانگین سطح LDH در گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر از افراد گروه پره‌اکلامپسی شدید بود ( $p=0/004$ )، ولی میانگین آن در گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید ( $p=0/556$ ) و همچنین بین دو گروه پره‌اکلامپسی خفیف و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/060$ ). همچنین، میانگین سطح نیتروژن اوره خون (BUN)<sup>۱</sup> در گروه شاهد به طور معنی‌داری کمتر از افراد گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید بود (به ترتیب  $p=0/030$  و  $p=0/005$ )، ولی میانگین آن در گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/798$ ). مقایسه سطح کراتینین در سه گروه مورد مطالعه نیز نشان داد که میانگین سطح کراتینین در گروه شاهد

<sup>1</sup> Blood Urea Nitrogen

به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد گروه با پره‌اکلامپسی خفیف و شدید تفاوت معنی‌داری نداشت خفیف بود ( $p=0/037$ )، ولی میانگین آن در گروه با

جدول ۲- مقایسه میانگین مقادیر یافته‌های آزمایشگاهی در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	کنترل	سطح معنی‌داری*	پره‌اکلامپسی خفیف	سطح معنی‌داری**	پره‌اکلامپسی شدید	سطح معنی‌داری***	سطح معنی‌داری****
Hb(g/dl)	11/5±1/0	0/859	11/3±1/5	0/055	12/0±1/7	0/170	0/055
HCT(%)	35/6±2/9	0/467	34/6±5/0	0/014	37/0±4/4	0/215	0/019
WBC(k/ul)	9/2±1/9	0/224	10/1±2/2	0/879	10/3±3/4	0/089	0/086
PLT(k/ul)	206±72	0/499	188±83	0/191	216±87	0/800	0/211
AST(IU/L)	21/5±9/5	0/108	35/0±49/9	0/726	29/8±28/1	0/439	0/126
ALT(IU/L)	14/7±11/7	0/081	27/7±0/41	0/661	22/4±30/9	0/419	0/098
Uric Acid (mg/dl)	5/1±2/0	0/614	22/7±92/2	0/882	31/6±132/5	0/342	0/363
LDH(IU/L)	410±116	0/060	505±257	0/556	549±226	0/004	0/004
BUN(mg/dl)	10/6±2/5	0/030	12/6±3/9	0/798	13/1±4/6	0/005	0/004
Cr(mg/dl)	0/71±0/16	0/037	0/82±0/21	0/923	0/80±0/28	0/100	0/031

\* مقایسه بین گروه کنترل و پره‌اکلامپسی خفیف، \* مقایسه بین گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید، \*\*\* مقایسه بین گروه کنترل و پره‌اکلامپسی شدید، \*\*\*\* مقایسه بین همه گروه‌ها

کنترل بود ( $p=0/048$ )، اما مقدار آن بین گروه کنترل و پره‌اکلامپسی خفیف و هم‌چنین بین گروه پره‌اکلامپسی خفیف و شدید تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/05$ ). مقادیر لنفوسیت ( $p=0/947$ )، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ( $p=0/103$ ) و نسبت پلاکت به لنفوسیت ( $p=0/243$ ) بین سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (جدول ۳).

مقایسه مقادیر نوتروفیل، لنفوسیت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت در سه گروه مورد مطالعه در جدول ۳ نشان داده شده است. بر اساس نتایج آزمون واریانس و آزمون تعقیبی توکی، مقدار نوتروفیل بین سه گروه تفاوت معنی‌داری داشت ( $p=0/047$ ). هم‌چنین مقدار نوتروفیل در گروه پره‌اکلامپسی شدید به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه

جدول ۳- مقایسه مقادیر نوتروفیل، لنفوسیت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	کنترل	سطح معنی‌داری*	پره‌اکلامپسی خفیف	سطح معنی‌داری**	پره‌اکلامپسی شدید	سطح معنی‌داری***	سطح معنی‌داری****
Neut	6/4±1/8	0/165	7/2±2/2	0/829	7/5±2/8	0/048	0/047
Lymph	2/24±0/62	0/942	2/18±0/76	0/984	2/21±1/31	0/987	0/947
NLR	3/09±1/36	0/117	4/16±3/86	0/956	4/00±2/17	0/217	0/103
PLR	99/3±48/8	0/966	102/7±67/8	0/381	120/9±84/6	0/258	0/243

\* مقایسه بین گروه کنترل و پره‌اکلامپسی خفیف، \* مقایسه بین گروه پره‌اکلامپسی خفیف و پره‌اکلامپسی شدید، \*\*\* مقایسه بین گروه کنترل و پره‌اکلامپسی شدید، \*\*\*\* مقایسه بین همه گروه‌ها

اما مقدار نسبت پلاکت به لنفوسیت بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ( $p=0/236$ ) (جدول ۴).

بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، مقدار نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود ( $p=0/008$ ).

جدول ۴- مقایسه میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و پلاکت به لنفوسیت در گروه کنترل و پره‌اکلامپسی

پارامتر	کنترل	پره‌اکلامپسی	سطح معنی‌داری
نسبت نوتروفیل به لنفوسیت	۳/۰۹±۱/۳۶	۴/۰۸±۳/۱۴	۰/۰۰۸
نسبت پلاکت به لنفوسیت	۹۹/۳±۴۸/۸	۱۱۱/۵±۷۶/۶	۰/۲۳۶

## بحث

پره‌اکلامپسی نوعی اختلال فشارخون بالا است که اتیولوژی آن هنوز نامشخص است. مطالعات اولیه چندین عامل از جمله فعال‌سازی سلول‌های التهابی و پاسخ‌های ایمنولوژیکی را ارائه داده‌اند که در آنها نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و ترومبوسیت‌ها با آزاد کردن سیتوکین‌های التهابی و اتو آنتی‌بادی‌ها نقش دارند (۱۹، ۲۰). این عارضه، ۱۰-۵٪ کل بارداری‌ها را شامل شده و عوارض زیادی برای مادر و جنین دارد؛ به طوری که سالیانه ۵۰۰۰۰ زن در کل جهان در اثر ابتلاء به پره‌اکلامپسی و عوارض آن جان می‌سپارند (۲). NLR و نسبت PLR، به عنوان نشانگرهای قابل اطمینان جهت التهاب درجه پایین در شرایط مختلف بالینی است و مقادیر پیش‌آگهی و پیش‌بینی‌کننده در انواع بیماری‌های خوش‌خیم و بدخیم از جمله بیماری عروق کرونر، بیماری‌های التهابی، پره‌اکلامپسی، بیماری‌های زنان و بدخیمی دستگاه گوارش به شمار می‌رود (۲۲-۲۴). در مطالعه حاضر نیز که با هدف بررسی NLR و PLR در زنان باردار دارای پره‌اکلامپسی و مقایسه آن با زنان باردار سالم انجام شد، مقدار NLR در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود، اما مقدار نسبت PLR بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. لکوسیت‌های گردش خون مادر در بارداری فعال شده و در پره‌اکلامپسی فعال می‌شوند. به عبارت دیگر این لکوسیت‌های فعال می‌توانند مسئول اختلال عملکرد عروق مرتبط با پره‌اکلامپسی باشند. همسو با نتایج مطالعه حاضر، سرین و همکاران (۲۰۱۶) نیز مطالعه‌ای بر روی ۳۰ زن باردار نرمال و ۳۷ زن با پره‌اکلامپسی خفیف و ۴۰ زن باردار با پره‌اکلامپسی شدید با هدف تعیین نسبت NLR انجام دادند و نتیجه گرفتند که نسبت NLR در زنان با پره‌اکلامپسی به طور معناداری از زنان باردار سالم بالاتر بود، همچنین این نسبت در

زنان با پره‌اکلامپسی شدید بالاتر از گروه پره‌اکلامپسی خفیف بود (۱۵). مطالعه مورد شاهدی جعفری زارع و همکاران (۲۰۱۷) که به بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در ۵۰ زن باردار با پره‌اکلامپسی شدید، ۵۰ زن باردار با پره‌اکلامپسی خفیف و ۵۰ زن باردار سالم پرداختند، نشان داد که می‌توان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت مادری را به عنوان یک نشانگر در ارزیابی شدت پره‌اکلامپسی به کاربرد (۱۸). کرباس و همکاران (۲۰۱۵) نیز گزارش کردند که NLR می‌تواند برای پیش‌بینی پره‌اکلامپسی و شدت آن در سه ماهه اول مورد استفاده قرار گیرد، همچنین در مطالعه آنها نسبت PLR در گروه پره‌اکلامپسی شدید نسبت به گروه پره‌اکلامپسی خفیف و گروه کنترل باردار سالم بالاتر بود. مطالعه مذکور در سه ماهه اول انجام شد، بنابراین به نظر می‌رسد که ارزیابی اولیه می‌تواند این اختلاف را ایجاد کند (۲۱). در مطالعه دیگری، پرسوسینتو و همکاران (۲۰۱۷) به بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و وسعت توزیع گلبول سفید به عنوان مارکرهایی برای پره‌اکلامپسی در دو گروه از زنان باردار با و بدون پره‌اکلامپسی پرداختند. آنها گزارش کردند که نسبت NLR در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (۱۷، ۲۵). در مطالعه یاووزکان و همکاران (۲۰۱۴) در همین زمینه، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به طور قابل توجهی در گروه بیمار پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه سالم بالاتر بود. همچنین نسبت PLR در سه گروه مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۷).

در مطالعه حاضر میانگین هموگلوبین، گلبول‌های سفید و پلاکت، AST، ALT و اوریک اسید بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت، اما مقدار هماتوکریت در گروه با پره‌اکلامپسی شدید به طور معنی‌داری بیشتر از گروه با پره‌اکلامپسی خفیف بود. در

نتیجه گرفتند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت می‌تواند وجود پره‌اکلامپسی را پیش‌بینی نماید (۲۶). از نقاط قوت مطالعه حاضر این بود که این آزمایشات در زمان ختم بارداری از بیماران گرفته شد، درحالی‌که در بسیاری از مطالعات مشابه آزمایشات قبل از ختم بارداری گرفته شده و آنالیز شده که در بسیاری از آنها پیشرفت بیماری به سمت پره‌اکلامپسی شدید و یا بروز پره‌اکلامپسی در فردی که به‌عنوان سالم در نظر گرفته شده، نامشخص است. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، تعداد کم بیماران وارد شده به مطالعه و عدم امکان پیگیری بیماران بعد از ترخیص از بیمارستان از جهت بروز فشارخون و پره‌اکلامپسی بود، بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات وسیع‌تری با فالوآپ کامل دوره پس از زایمان انجام شود.

### نتیجه‌گیری

از آنجا که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود، بنابراین به‌نظر نسبت NLR مادری می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر مهم در ارزیابی بروز پره‌اکلامپسی مدنظر قرار گیرد. به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد که می‌توان از نسبت نوتروفیل به لنفوسیت جهت تشخیص زودهنگام پره‌اکلامپسی استفاده نمود. هرچند برای استفاده روتین از آن در کلینیک و بالین نیاز به مطالعات حمایتی بیشتر است.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام بیمارانی که برای انجام مطالعه همکاری لازم را داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

مقایسه مقادیر BUN, LDH و کراتینین نیز میانگین سطح سه متغیر در گروه شاهد به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد با پره‌اکلامپسی بود. همچنین میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشت. در همین راستا، در مطالعه تاپتاس و همکاران (۲۰۱۶) در ترکیه که جهت بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و پلاکت به لنفوسیت به‌عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های شدت پره‌اکلامپسی انجام شد، میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در گروه پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه نرمال بود، اما میانگین مقادیر WBC, AST, LDH، نوتروفیل، لنفوسیت، پلاکت و همچنین نسبت‌های نوتروفیل به لنفوسیت و پلاکت به لنفوسیت بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت و میانگین ALT، کراتینین و ALT در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی بالاتر از زنان گروه کنترل بود، همچنین میانگین مقادیر AST, LDH، کراتینین و نسبت پلاکت به لنفوسیت در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف بود (۱۶). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۱۳ بر روی ۱۰۸ زن باردار (۵۴ نفر مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۵۴ نفر گروه کنترل سالم) انجام شد، میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، میانگین سطح اوره، تری‌گلیسیرید، گلبول‌های سفید خون، نوتروفیل، میانگین حجم پلاکتی و همچنین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود. میانگین سطح پلاکت و همچنین لنفوسیت‌ها در گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی بود. آنها

### منابع

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2013; 122(5):1122-31.
2. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011; 25(4):391-403.
3. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275-289. doi: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(6):386.
4. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330(7491):565.

5. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353:i1753.
6. Cunningham FG, Kenneth J, Bloom SL, Spong CY, Dash JS, Hoffman BL, et al. *Williams obstetrics*. 25<sup>nd</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
7. Zheng WF, Zhan J, Chen A, Ma H, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(51):e18496.
8. Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol* 2009; 26(10):729-32.
9. Orange S, Horvath J, Hennessy A. Preeclampsia is associated with a reduced interleukin-10 production from peripheral blood mononuclear cells. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(1):1-8.
10. Jinna S, Khandhar PB. Thrombocytopenia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
11. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1):144-151.
12. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(9):1412-1419.
13. Kim MA, Han GH, Kwon JY, Kim YH. Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2018; 80(1):e12973.
14. Cakmak HA, Dincez Cakmak B, Abide Yayla C, Inci Coskun E, Erturk M, Keles I. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: Epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Hypertens Pregnancy* 2017; 36(3):233-239.
15. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy Hypertens* 2016; 6(1):22-5.
16. Toptas M, Asik H, Kalyoncuoglu M, Can E, Can MM. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio predictors for severity of preeclampsia?. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics* 2016; 5(1):27-31.
17. Yavuzcan A, Çağlar M, Ustün Y, Dilbaz S, Ozdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol* 2014; 85(3):197-203.
18. Jafari Zare S, Jafary R, Motavalli R. Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) as a Marker to Determine the Extent of Disease in Patients with Preeclampsia. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2017; 16(4):389-98.
19. Laresgoiti-Servitje E, Gómez-López N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2010; 16(5):510-24.
20. Ann-Charlotte I. Inflammatory mechanisms in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2013; 3(2):58.
21. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of Preeclampsia by First Trimester Combined Test and Simple Complete Blood Count Parameters. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(11):QC20-3.
22. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol* 2015; 73(12):1310-6.
23. Seckin KD, Karşlı MF, Yucel B, Bestel M, Yıldırım D, Canaz E, et al. The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196:60-3.
24. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamcı M, Karaahmet F, Coşkun Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24(4):328-33.
25. Prasmusinto D, Jono RC, Lisnawati Y. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Red Cell Distribution Width as a Marker of Preeclampsia: A Retrospective Study. *J Preg Child Health* 2017; 4(2):307.
26. Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36(7):503-7.