

## Evaluation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) as a Marker to Determine the Extent of Disease in Patients with Preeclampsia

Jafari Zare SH<sup>1\*</sup>, Jafary R<sup>2</sup>, Motavalli R<sup>3</sup>

1. Department of Gynecology, Ardabil branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

2. Student Research Committee, Ardabil branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

3. Department of Midwifery, Ardabil branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

\*Corresponding author. Tel: +984533254727, Fax: +984533715514, E-mail: sh.jafarizare@yahoo.com

Received: Oct 22, 2016 Accepted: Dec 31, 2016

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Early diagnosis of preeclampsia and its severity in pregnant women is greatly important for controlling this disease and preventing subsequent dangers for mother and the fetus. Current study is conducted to assess neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a determining factor for the severity of the disease in patients with preeclampsia referring to Sabalan hospital, Ardabil.

**Methods:** This was a case control study on 50 pregnant women with severe preeclampsia (group 1), 50 pregnant women with mild preeclampsia (group 2), and 50 healthy pregnant women (group 3). The groups were homogenized for basic variants including age, gestational age, mean BMI, gravid and parity. Required information including age, gestational week, BMI, gravid, parity, 24-hour urine protein, systolic and diastolic blood pressure, and NLR were obtained and analyzed.

**Results:** The NLR was significantly higher in women with severe preeclampsia compared with mild preeclampsia ( $p=0.031$ ) and healthy women ( $p<0.001$ ). NLR did not show difference between mild preeclampsia and healthy women ( $p=0.209$ ). Significant positive correlation was also observed between NLR and proteinuria ( $p<0.0001$ ,  $r=0.558$ ), systolic blood pressure ( $p=0.0026$ ,  $r=0.244$ ), and diastolic blood pressure ( $p=0.0028$ ,  $r=0.242$ ).

**Conclusion:** This study showed that maternal NLR can be used as a marker for preeclampsia severity.

**Keywords:** Neutrophil; Lymphocyte; Pre-eclampsia; Illness severity; Pregnant Women.

## بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) به عنوان یک مارکر تعیین کننده شدت بیماری در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی

شبنم جعفری زارع<sup>۱\*</sup>، رویا جعفری<sup>۲</sup>، رویا متولی<sup>۳</sup>

۱. گروه زنان، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران ۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران

۳. گروه مامایی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران

\*نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۲۵۴۷۲۷ فاکس: ۰۴۵۳۳۷۱۵۵۱۴ پست الکترونیک: sh.jafarizare@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** تشخیص زودهنگام زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و شدت آن در کنترل این بیماری و پیشگیری از خطرات بعدی برای مادر و جنین بسیار حائز اهمیت است. مطالعه حاضر با هدف بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک مارکر تعیین کننده شدت بیماری در بیماران مراجعه کننده به پره‌اکلامپسی به بیمارستان سیلان اردبیل انجام گرفت.

**روش کار:** مطالعه از نوع مورد شاهدهی بود. ۵۰ زن باردار با پره‌اکلامپسی شدید (گروه ۱)، ۵۰ زن باردار با پره‌اکلامپسی خفیف (گروه ۲)، و ۵۰ زن باردار سالم (گروه ۳) وارد طرح شد. زنان مورد بررسی در این سه گروه از لحاظ متغیرهای پایه شامل سن، سن حاملگی، میانگین شاخص توده بدن، گراوید، و پارته همگن سازی شده بودند. اطلاعات مورد نیاز شامل سن، هفته بارداری، گراوید، و پارته، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، فشار خون سیستول و دیاستول، و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت جمع‌آوری و با توجه به هدف مطالعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به طور قابل توجهی بیشتر از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف ( $p=0/031$ ) و زنان سالم ( $p<0/001$ ) بود. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و سالم تفاوتی با یکدیگر نداشت ( $p=0/209$ ). بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با پروتئینوری ( $p<0/0001$ )، فشار خون سیستول ( $p=0/0026$ )، و فشار خون دیاستول یک همبستگی مثبت معنی دار وجود داشت ( $p=0/0028$ )،  $t=0/242$ .

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که می‌توان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت مادری را به عنوان یک نشانگر در ارزیابی شدت پره‌اکلامپسی به کار برد.

**واژه‌های کلیدی:** نوتروفیل، لنفوسیت، پره‌اکلامپسی، شدت بیماری، زنان باردار.

دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۰۱ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۱۱

### مقدمه

افزایش فشار خون در دوران بارداری از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است. زیرا یکی از عوامل مرگ و میر در مادر و جنین بوده و از طرف دیگر، یکی از موارد مهم اشغال تخت‌های بیمارستانی و استفاده از امکانات و منابع مراقبت‌های قبل از تولد می‌باشد [۱].

پره‌اکلامپسی با وجود فشارخون بیشتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و پروتئینوری ۱ مثبت در نمونه تصادفی ادرار (یا دفع روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم پروتئین از راه ادرار) مشخص می‌گردد. تشخیص پره‌اکلامپسی شدید از نوع خفیف آن نیز با فشار خون دیاستولی ۱۱۰ میلی‌متر جیوه یا بالاتر، پروتئینوری دو مثبت یا

نفوذ کرده و در نتیجه منجر به ایجاد التهاب عروقی می‌شوند [۵،۶].

علیرغم بررسی‌های متعدد، هیچگونه آزمون غربالگری قابل اعتماد، معتبر، و اقتصادی برای پره‌اکلامپسی وجود ندارد و تنها با مراقبت‌های برنامه‌ریزی شده قبل از زایمان می‌توان پره‌اکلامپسی را در مراحل اولیه تشخیص داد [۶]. در یک مطالعه کوهورت بزرگ، پیامدهای وخیم مادری و نوزادی پره‌اکلامپسی شدید بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۴ در بین ۲۱۰۶۳۱ زن باردار در کشور انگلستان مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که پیامدهای وخیم مادری از جمله ادم ریوی، نارسایی کلیه، کبدی و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به مراتب بیشتر است [۷]؛ همچنین مطالعه‌ای روی ۵۹۸ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و شدید نشان داد که خطر نسبی وقوع زایمان زودرس و تولد نوزاد کوچک نسبت به سن بارداری در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید حدود ۳ برابر زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف بود [۸]. از این رو، علاوه بر شناسایی موارد کلی پره‌اکلامپسی، شناسایی و پیش‌بینی موارد پره‌اکلامپسی شدید از خفیف با توجه به وخامت پی‌آمدهای مادری و نوزادی اهمیت زیادی دارد. در چند سال اخیر، شواهد نشان داده‌اند که در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و شدید، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به طور قابل توجهی بیشتر از زنان باردار سالم است [۹،۱۰،۱۱]. البته برخی از مطالعات نیز تفاوتی بین این گروه‌ها از لحاظ نسبت نوتروفیل به لنفوسیت نشان نداده‌اند [۱۲،۱۳].

با توجه به اهمیت کلی تشخیص موارد پره‌اکلامپسی و نیز اهمیت مضاعف تشخیص موارد پره‌اکلامپسی شدید از خفیف و با توجه مورد سؤال بودن ارتباط نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با بروز پره‌اکلامپسی و شدت آن، و از آنجا که تا کنون در هیچ مطالعه‌ای در سطح استان و حتی کشور این مساله

بیشتر، کراتینین بالا، افزایش آشکار در آنزیم‌های کبدی و وجود سردرد، اختلال بینایی، درد ناحیه فوقانی شکم، ایگوری، ترومبوسیتوپنی و ادم ریوی متمایز می‌گردد [۳،۴]. پره‌اکلامپسی، ۵ تا ۱۰ درصد کل بارداری‌ها را شامل شده و عوارض زیادی برای مادر و جنین دارد به طوری که سالیانه ۵۰۰۰۰ زن در کل جهان در اثر ابتلا به پره‌اکلامپسی و عوارض آن جان می‌سپارند [۴]. این مشکل بیشتر در بارداری‌های نخستین روی می‌دهد. بانوانی که یک بار به این مشکل دچار می‌شوند، در بارداری‌های بعدی خود نیز احتمالاً بروز دوباره آن را تجربه می‌کنند؛ ولی، به ندرت احتمال دارد خانمی که در بارداری‌های قبلی خود به آن دچار نشده است، در بارداری‌های بعدی به آن مبتلا شود [۵]. از عوامل خطر ساز پره‌اکلامپسی می‌توان به نولی پاریتی، بیماری عروقی یا مزمن همانند دیابت قبل از بارداری، بیماری کلیوی، هیپرتانسیون مزمن، بیماری روماتیسمی، حاملگی مولار، بارداری چند قلوئی، عفونت‌های مادری، ژنهای حساس کننده مادری، سن بسیار بالای مادر اشاره کرد [۱-۳]. مسؤول ایجاد پره‌اکلامپسی همچنان ناشناخته باقی مانده است، ولی یکی از عوامل مسئول ایجاد کننده پره‌اکلامپسی شامل نقص یا افزایش پاسخ ایمنی می‌باشد [۱،۳].

تغییرات ایمونولوژیک ناشی از حاملگی مثل مشکلات موضعی مرتبط با جفت یا اثرات گسترده‌ی سیستمیک نظیر افزایش شدت برخی از عفونت‌های خاص در طی حاملگی در برخی از زنان باردار مشاهده می‌شود اما پس زمینه‌ی مکانیسم‌های بیوشیمیایی مسئول این تغییرات ایمونولوژیک هنوز به طور واضح توصیف نشده است [۶]. لنفوسیت‌ها بخشی از سیستم ایمنی تطبیقی هستند که برای مقابله با بیماری‌ها، آنتی‌بادی تولید می‌کنند. تصور می‌شود 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

مورد بررسی قرار نگرفته است، تصمیم بر آن شد تا مطالعه حاضر با هدف بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت<sup>۱</sup> به عنوان یک مارکر تعیین کننده شدت بیماری در بیماران مراجعه کننده با پره‌کلامپسی به بیمارستان سبلان اردبیل انجام گیرد.

## روش کار

در این مطالعه که از نوع مورد شاهدهی بود، ۵۰ زن باردار مبتلا به پره‌کلامپسی شدید (گروه ۱)، ۵۰ زن باردار مبتلا به پره‌کلامپسی خفیف (گروه ۲)، و ۵۰ زن باردار سالم (گروه کنترل) از بین زنان با بارداری تک قلبی نخست زا وچندزا که به منظور مراقبت‌های دوران بارداری به بخش زنان و زایمان بیمارستان سبلان اردبیل مراجعه کرده بودند، انتخاب و وارد طرح شدند.

جامعه آماری در این مطالعه عبارت بود از زنان با بارداری تک قلبی نخست زا وچندزا که به منظور مراقبت‌های دوران بارداری به بخش زنان و زایمان بیمارستان سبلان اردبیل مراجعه کرده بودند. حجم نمونه مطالعه حاضر با استفاده از فرمول حجم نمونه و با توجه به تحقیقات قبلی انجام گرفته در این زمینه [۹] در هر گروه ۵۰ نفر محاسبه شد.

ابزار پژوهش در این مطالعه فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات بود. روش گردآوری اطلاعات در این تحقیق با استفاده از پرسشنامه و به صورت میدانی بود.

شرایط خروج از مطالعه عبارت بود از عدم رضایت به نمونه‌گیری، ابتلاء به هر نوع بیماری طبی از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، هایپرتانسیون، بیماری کبدی، کم کاری یا پرکاری تیروئید، بیماری عفونی، دیابت، بیماری کلیه، عدم وجود سابقه عفونت‌های سیستمیک از قبل از بارداری، همچنین چندقلویی و مصرف هر نوع دارو به جز اسیدفولیک، مولتی‌ویتامین یا فرسولین. معیارهای انتخاب بیماران پره‌کلامپسی و تعیین شدت آن براساس تعریف کالج آمریکایی

متخصصین زنان و زایمان بود، یعنی فشار خون سیستولیک بیش از ۱۴۰mmHg و فشار خون دیاستولیک بیش از ۹۰mmHg بعد از هفته ۲۰ بارداری و دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۳۰۰mg یا پروتئین اورری بیشتر از ۱+ به عنوان پره‌کلامپسی خفیف، و فشار خون دیاستولیک بیش از ۱۱۰mmHg یا پروتئینوری بیشتر از ۲+ یا وجود علائمی همزمان با افزایش فشار خون مانند سردرد، ایگوری، افزایش کراتینین سرم، ترومبوسیتوپنی، افزایش آنزیم‌های کبدی، ادم ریوی به عنوان پره‌کلامپسی شدید تلقی شد (طبق تعریف کمیته ترمینولوژی کالج متخصصین زنان و زایمان آمریکا) [۱۴]. زنان مورد بررسی در این سه گروه از لحاظ متغیرهای پایه شامل سن، سن حاملگی، میانگین شاخص توده بدن، گراوید، و پاریته همگن سازی شدند. اطلاعات مورد نیاز شامل سن، هفته بارداری، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، فشار خون سیستول و دیاستول، و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت درج شده از پرونده بیمار جمع‌آوری شد.

در بیمارستان برای اندازه‌گیری فشارخون بیماران، به منظور جلوگیری از خطاهای اندازه‌گیری، کاف با اندازه مناسب انتخاب شده (طول کف ۱/۵ برابر محیط بازو و یا تیوپ کاف، ۸۰ درصد یا بیشتر از بازو را بپوشاند). ده دقیقه بعد از قرار گرفتن بیمار در وضعیت نشسته در شرایطی که بازو هم سطح قلب قرار گرفته باشد، اندازه‌گیری شده بود. تمام بیماران در طی سی دقیقه قبل از اندازه‌گیری فشارخون، هیچ خوراکی و نوشیدنی از راه دهان مصرف نکرده بودند. در آزمایشگاه برای شمارش سلولی از دستگاه Sysmex مدل KX-21N و برای تعیین درصد نوتروفیل و لنفوسیت از روش چشمی یا میکروسکوپ نوری و رنگ آمیزی گیمسا استفاده شده بود.

جهت بررسی متغیرهای مطالعه برای هر بیمار، چک لیستی شامل گزینه‌های سن بیمار، سطح نوتروفیل، سطح لنفوسیت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، پروتئین

<sup>۱</sup> NLR

میانگین تعداد گراوید در زنان مورد مطالعه در سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید به ترتیب  $۳/۳۶ \pm ۱/۱۶$ ،  $۳/۲ \pm ۱/۲۶$ ، و  $۳/۱۲ \pm ۱/۱$  بود و سه گروه از این لحاظ تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p=۰/۵۷۷$ ). میانگین تعداد پاریته در زنان مورد مطالعه در سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید به ترتیب  $۲/۰۸ \pm ۱/۱۹$ ،  $۲/۳۰ \pm ۱/۱۱$  و  $۲/۰۲ \pm ۱/۱۵$  بود و سه گروه از این لحاظ تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p=۰/۴۴۳$ ) (جدول ۱). میانگین فشار خون سیستول بین سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشت ( $p<۰/۰۰۱$ ). بطوری‌که میانگین فشار خون سیستول زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به طور قابل توجهی هم از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف ( $p<۰/۰۰۱$ ) و هم از زنان سالم ( $P<۰/۰۰۱$ ) بیشتر بود و میانگین فشار خون سیستول زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف به طور قابل توجهی از زنان سالم بیشتر بود ( $p<۰/۰۰۱$ ). میانگین فشار خون دیاستول بین سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشت ( $p<۰/۰۰۱$ ). بطوری‌که میانگین فشار خون دیاستول زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به طور قابل توجهی هم از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف ( $p<۰/۰۰۱$ ) و هم از زنان سالم ( $p<۰/۰۰۱$ ) بیشتر بود. و نیز میانگین فشار خون دیاستول زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف به طور قابل توجهی از زنان سالم بیشتر بود ( $p<۰/۰۰۱$ ). میانگین پروتئینوری ۲۴ ساعته در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید  $۱۲۹۲/۴ \pm ۸۸۵/۳$  میلی گرم) به طور قابل توجهی نسبت به زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف ( $۷۹۹/۱ \pm ۲۷۷/۷$  میلی گرم) بیشتر بود ( $p<۰/۰۰۱$ ).

به منظور تعیین ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با ابتلا به پره‌اکلامپسی، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بین دو گروه زنان سالم و زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی (چه خفیف و چه شدید) مقایسه شد که

ادرا ۲۴ ساعته، فشارخون سیستول و دیاستول بیمار و سن بارداری از اطلاعات موجود در پرونده تکمیل گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی و تحلیلی استفاده گردید. برای آزمون فرضیات از روش آماری تی‌تست<sup>۱</sup> و انوای یک طرفه<sup>۲</sup> استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS-16 انجام گرفت. سطح معنی‌داری در تمام موارد کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته ها

افراد شرکت کننده در مطالعه در سه گروه زنان سالم (گروه ۱)، زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف (گروه ۲)، و زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید (گروه ۳) از نظر متغیرهای سن، سن حاملگی، شاخص توده بدن، گراوید، و پاریته همگن سازی شدند.

میانگین سن زنان مورد مطالعه در سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید به ترتیب  $۲۸/۸۴ \pm ۳/۴۳$ ،  $۳۰/۰۴ \pm ۳/۸۱$ ، و  $۲۹/۹۶ \pm ۴/۰۵$  سال بود و سه گروه از لحاظ میانگین سنی تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p=۰/۲۰۹$ ).

میانگین سن حاملگی در زنان مورد مطالعه در سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید به ترتیب  $۳۶/۱ \pm ۱/۹۴$ ،  $۳۶/۲۲ \pm ۱/۸۹$ ، و  $۳۵/۹۲ \pm ۱/۷۲$  ماه بود و سه گروه از لحاظ میانگین سن حاملگی تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P=۰/۷۱۳$ ).

میانگین شاخص توده بدن زنان مورد مطالعه در سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید به ترتیب  $۲۴/۵۹ \pm ۴/۴۱$ ،  $۲۶/۲۵ \pm ۳/۹$ ، و  $۲۵/۴۰ \pm ۵/۰۱$  کیلوگرم بر متر مربع بود و سه گروه از لحاظ میانگین شاخص توده بدن تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $p=۰/۱۸۱$ ).

<sup>۱</sup> T-Test

<sup>۲</sup> One-Way ANOVA

نتایج در جدول ۲ مشاهده می‌شود. طبق جدول ۲، پره‌اکلامپسی به طور قابل توجهی بیشتر از زنان سالم نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در زنان مبتلا به بود ( $p=0/001$ ).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای سن، سن حاملگی، شاخص توده بدنی، گراوید، و پارپته در سه گروه

ANOVA	گروه			متغیر
	گروه ۱ (سالم)	گروه ۲ (پره‌اکلامپسی خفیف)	گروه ۳ (پره‌اکلامپسی شدید)	
P-Value	df Total	F		
0/209	149	1/581	29/96±4/05	سن
0/713	149	0/339	35/92±1/72	سن حاملگی
0/181	149	1/729	25/4±5/01	شاخص توده بدنی
0/577	149	0/552	3/12±1/1	گراوید
0/443	149	0/819	2/02±1/15	پارپته

جدول ۲. میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در دو گروه سالم و مبتلا به پره‌اکلامپسی

ANOVA	گروه		متغیر
	زنان سالم	زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی	
P-Value	Df	آماره	
0/001	148	3/245	نسبت نوتروفیل به لنفوسیت

نوتروفیل به لنفوسیت در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به طور قابل توجهی از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف بیشتر بود ( $p=0/031$ ). میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به طور قابل توجهی از زنان سالم بیشتر بود ( $p<0/001$ ). ولی میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و زنان سالم تفاوتی با یکدیگر نداشت ( $p=0/209$ ).

به منظور تعیین ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با شدت پره‌اکلامپسی، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بین سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید مقایسه شد که نتایج در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود. میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در سه گروه سالم، پره‌اکلامپسی خفیف، و پره‌اکلامپسی شدید با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشت ( $p<0/001$ ). بطوری‌که میانگین نسبت

جدول ۳. میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در سه گروه مورد مطالعه

ANOVA	گروه			متغیر
	گروه ۱ (سالم)	گروه ۲ (پره‌اکلامپسی خفیف)	گروه ۳ (پره‌اکلامپسی شدید)	
P-Value	df Total	F		
$p<0/001$	149	10/067	6/27±3/53	نسبت نوتروفیل به لنفوسیت

فشار خون دیاستول یک همبستگی مثبت معنی‌دار قوی وجود داشت ( $r=0/242, p=0/0028$ ).

### بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک مارکر تعیین‌کننده شدت بیماری در بیماران مراجعه کننده با پره‌اکلامپسی به بیمارستان سبلان اردبیل انجام گرفت. به طور خلاصه،

به منظور تعیین همبستگی بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با میزان پروتئینوری و فشار خون از آزمون پیرسون استفاده شد، که نتایج حاصله به شرح زیر بود: بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با پروتئینوری یک همبستگی مثبت معنی‌دار خیلی قوی وجود داشت ( $r=0/558, p<0/0001$ ). بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با فشار خون سیستمی ( $r=0/026, p=0/0026$ ) و نیز بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با

باتوجه به اهداف پژوهش حاضر، نشان داده شد که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در مجموع در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی (خفیف و شدید) به طور قابل توجهی بیشتر از زنان سالم است. ( $p=0/001$ ); همچنین، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به طور قابل توجهی بیشتر از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف ( $p=0/031$ ) و زنان سالم ( $p<0/001$ ) بود؛ ولی، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و سالم تفاوتی با یکدیگر نداشت ( $p=0/209$ ). بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با پروتئینوری ( $p<0/0001$ ), فشار خون سیستول ( $t=0/558$ ,  $p=0/0026$ )، و فشار خون دیاستول یک همبستگی مثبت معنی‌دار وجود داشت ( $t=0/242$ ,  $p=0/0028$ ).

در مطالعات انجام شده در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، محتمل است که نوتروفیل‌ها در حین گردش در فضای درون ویلوسی فعال شوند و در معرض لیپیدهای اکسید شده ترشحی توسط جفت قرار گیرند [۱۵-۱۸]. لیپیدهای اکسید شده می‌توانند نوتروفیل‌ها را فعال کنند که منجر به بیان COX-2 می‌شود که آنزیم اصلی در فرآیندهای التهابی بوده و آزاد شدن ترومبوکسان، TNF و سوپراکسید را تنظیم می‌کند [۱۹،۲۰]. نوتروفیل‌های به دست آمده از زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله سالم یا زنان غیرحامله سالم، به طور قابل توجهی، COX-2 بیشتری بیان کرده‌اند [۲۱-۲۴].

اولوملو<sup>۱</sup> و همکاران [۲۵] در مطالعه خود، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در گروه پره‌اکلامپسی را در مقایسه با گروه شاهد به طور قابل توجهی بالاتر گزارش کردند ( $7/3 \pm 3/5$  در برابر  $3/1 \pm 1/1$ ;  $p<0/001$ ). در مطالعه‌ای دیگر، هر چند همه گروه‌های لکوسیت‌های در گردش خون مادری در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی فعال شده بودند، تنها نوتروفیل‌ها به طور قابل توجهی در ساختارهای

عروق سیستمیک نفوذ یافته بودند، رنگ‌آمیزی نوتروفیل‌ها در ۷۰ درصد از عروق در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی مشخص شد، در حالی که وجود لنفوسیت‌ها تنها در ۳۳ درصد از عروق دیده شد و در عروقی که از نظر وجود لکوسیت‌ها مثبت بودند، شمار نوتروفیل‌ها در عروق سه برابر بیشتر از لنفوسیت‌ها بود [۲۶]. گزارش شد که تعداد نوتروفیل‌ها قبل از هفته ۳۰ بارداری، در حاملگی‌های طبیعی، ۲/۵ برابر افزایش می‌یابد که این میزان در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدیدتر است [۲۷]. این افزایش تعداد نوتروفیل‌ها در بارداری را نتیجه افزایش سطح عوامل تحریک کننده کلونی می‌دانند [۲۸]. در مطالعه‌ای دیگر، یک نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به طور قابل توجه بالایی در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با حاملگی‌های سالم گزارش شد. به علاوه، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به طور قابل توجهی در گروه پره‌اکلامپسی شدید در مقایسه با گروه پره‌اکلامپسی خفیف بالاتر بود [۹].

کانزونری<sup>۲</sup> و همکاران دریافتند که شمار کلی لکوسیت‌ها در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید، در مقایسه با زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف و گروه شاهد زنان باردار سالم، به طور قابل توجهی افزایش یافته است:  $10/66 \pm 3/70$  در برابر به ترتیب  $8/55 \pm 1/93$  و  $9/47 \pm 2/59$  ( $p=0/0001$ ). همچنین در مطالعه آنها افزایش شمار کلی لکوسیت‌ها عمدتاً ناشی از افزایش تعداد نوتروفیل‌ها بود:  $8/05 \pm 4/01$  (شدید) به ترتیب در برابر  $6/69 \pm 2/23$  (خفیف) و  $5/90 \pm 1/79$  (شاهد‌ها) ( $p=0/0001$ ) [۲۹].

لوری<sup>۳</sup> و همکاران گزارش کردند که تعداد مطلق نوتروفیل‌ها به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقابل گروه شاهد با حاملگی بدون عارضه، افزایش یافته است. افزایش نوتروفیل‌ها در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید در مقایسه با

<sup>2</sup> Canzoneri

<sup>3</sup> Lurie

<sup>1</sup> Oylumlu

وجود نداشت، از این رو در پژوهش‌های بعدی پیشنهاد می‌شود که نمونه‌گیری خون و انجام آزمایشات مربوطه و اندازه‌گیری فشارخون بیمار توسط خود پژوهشگر انجام گیرد.

### نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های مطالعه حاضر بنظر می‌رسد که می‌توان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت مادری را به عنوان یک نشانگر در ارزیابی شدت پره‌اکلامپسی به کار برد. با در نظر گرفتن این یافته مطالعه حاضر و نیز توجه به یافته‌های مطالعات مشابه مبنی بر وجود ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و پره‌اکلامپسی، می‌توان از نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک نشانگر نویدبخش برای تشخیص زودهنگام شدت پره‌اکلامپسی شدید یاد کرد و برای اینکه بتوان از آن به صورت روتین در بالین استفاده کرد نیاز به کارآزمایی‌های حمایتی بیشتری است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه خانم رویا جعفری دانشجوی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل می‌باشد. بدین وسیله از کلیه مسئولین دانشگاه و کارکنان بیمارستان سبلان اردبیل که در اجرای صحیح پروژه تحقیقاتی محققین را یاری نمودند، نهایت تشکر و قدردانی می‌گردد.

پره‌اکلامپسی خفیف، برجسته‌تر بوده است. تعداد مطلق لنفوسیت و ائوزینوفیل در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقابل حاملگی‌های بدون عارضه، کاهش یافته بود، در حالی که شمار مونوسیت‌ها و بازوفیل‌ها تغییر نکرده بودند [۲۷].

در مطالعه‌ای دیگر در همین زمینه توسط یاوزکان<sup>۱</sup> و همکاران [۱۳]، مقایسه‌ای بین بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی و بیماران سالم از نظر میانگین حجم پلاکت (MPV)، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت (PLR) انجام شد. در نتیجه‌ی این مطالعه، مشخص شد که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به طور قابل توجهی در گروه بیمار پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه سالم، بالاتر بود.

در مطالعه‌ای دیگر نیز نسبت نوتروفیل به لنفوسیت نیز به طور قابل توجهی در گروه مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با گروه سالم بیشتر بود، ولی مشخص شد که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت برای تعیین شدت پره‌اکلامپسی در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی کافی نیست. اما مشخص گردید که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت می‌تواند در تعیین پره‌اکلامپسی در حاملگی‌های پرخطر مفید باشد [۱۰]. بطوری‌که نتایج تحقیق حاضر نیز بیانگر این موضوع بود. محدودیت پژوهش حاضر این بود که از آنجایی که اطلاعات جمع‌آوری شده از روی پرونده بیماران بود، لذا آگاهی کافی از صحت و سقم آن

<sup>4</sup> Yavuzcan

### References

- 1- Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-9.
- 2- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet.* 2010 Aug;376(9741):631-644.
- 3- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ. Hypertensive disorders in pregnancy. *Williams Obstetrics, 23<sup>rd</sup> ed.* New York: McGraw-Hill, 2001: 571-572.
- 4- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):391-403.
- 5- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005 Mar;330(7491):565-572.



- 6- Lyall F, Belfort M. Pre-eclampsia: etiology and clinical practice, 1<sup>st</sup> ed. New York: Cambridge University Press, 2007:251-256.
- 7- Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG*. 2005 Jul;112(7):875-880.
- 8- Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jan;186(1):66-71.
- 9- 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 Jan;6(1):22-5.
- 10- Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Jan;28(1):97-9.
- 11- 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 Nov;9(11):QC20-3.
- 12- Toptas M, Asik H, Kalyoncuoglu M, Can E, Can MM. Are Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio Predictors for Severity of Preeclampsia? *J Clin Gynecol Obstet*. 2016;5(1):27-31.
- 13- Yavuzcan A, Ca lar 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 Mar;85(3):197-203.
- 14- Cuningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams obstetrics, 21<sup>st</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, 2001: 568-569.
- 15- Brabin BJ. Epidemiology of infection in pregnancy. *Rev Infect Dis*. 1985 Sep-Oct;7(5):579-603.
- 16- Cunningham FG, Leveno KJ, Hankins GD, Whalley PJ. Respiratory insufficiency associated with pyelonephritis during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1984 Jan;63(1):121-5.
- 17- Walsh SW. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998;16(1):93-104.
- 18- Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am. J. Obstet- Gynecol*. 1993;169 (6): 1462-1466.
- 19- Vaughan JE, Walsh SW. Neutrophils from pregnant women produce thromboxane and tumor necrosis factor-alpha in response to linoleic acid and oxidative stress. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 1):830-5.
- 20- Vaughan JE, Walsh SW, Ford GD. Thromboxane mediates neutrophil superoxide production in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1415-20.
- 21- Bachawaty T, Washington S, Walsh SW. Neutrophil expression of cyclooxygenase 2 in preeclampsia. *Reprod Sci*. 2010 May;17(5):465-70.
- 22- Madsen YXU, Bouterse SA, Romero R, Hassan S, Mittal P, Elflin M, et al. Leukocyte pyruvate kinase expression is reduced in normal human pregnancy but not in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Aug 1;64(2):137-51.
- 23- Leik CE, Walsh SW. Neutrophils infiltrate resistance-sized vessels of subcutaneous fat in women with preeclampsia. *Hypertension*. 2004 Jul;44(1):72-7.
- 24- Shah TJ, Walsh SW. Activation of NF-kappaB and expression of COX-2 in association with neutrophil infiltration in systemic vascular tissue of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jan;196(1):48. e1-8.
- 25- Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Acet H, Polat N, Soydinc HE, 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.
- 26- Cadden KA, Walsh SW. Neutrophils, but not lymphocytes or monocytes, infiltrate maternal systemic vasculature in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(4):396-405.
- 27- Lurie S, Frenkel E, Tuvbin Y. Comparison of the differential distribution of leukocytes in preeclampsia versus uncomplicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;45(4):229-31.

- 28- Hayashi M, Ohkura T, Inaba N. Elevation of serum macrophage colonystimulating factor before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Nov;189(5):1356-60.
- 29- Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. Increased neutrophil numbers account for leukocytosis in women with preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2009 Nov;26(10):729-32.