

Gebelikte İmmatür Granülosit Referans Aralık Düzeyleri

Immature Granulocyte Reference Range Levels in Pregnancy

Kadir Kaba¹  Fadime Pınar Ateş² 

Süleyman Berk Akbaş³  Ali Muhtar Tiftik³ 

- 1 Tavşanlı Doç. Dr. Mustafa Kalemli Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kütahya, Türkiye
- 2 Karaman Eğitim ve Araştırma hastanesi, Karaman, Türkiye
- 3 Necmettin Erbakan üniversitesi Tıp Fakültesi, tıbbi Biyokimya, Konya, Türkiye

Received / Başvuru Tarihi: 30 Ocak 2024

Accepted / Kabul Tarihi: 04 Temmuz 2024

ÖZET

Amaç: Miyeloid hücre üretim artışının bir göstergesi olan immatür granülositler enfeksiyon veya sistemik inflamasyonla ilişkilidir. İmmatür granülosit düzeylerinin enfeksiyon ve inflamatuvar durumlarda bir tam kan sayımı belirteci olarak kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda immatür granülosit düzeylerinin gebelik dönemine göre referans aralıklarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1289 adet sağlıklı gebeden alınmış tam kan sayımı sonuçlarının retrospektif incelenmesiyle immatür granülosit (IG-delta nötrofil) sayı ve % oranları elde edildi. Veriler SPSS 23.0 yazılımı ile analiz edildi. Veriler k-kümeleme analiziyle gebelik haftalarına göre gruplandırıldı. CLSI standardı C28-A3'e göre parametrik olmayan yöntem kullanıldı. Grupların %90 güven aralığındaki %2,5-97,5 persentil değerleri referans aralığı olarak verildi.

Bulgular: Çalışmamızda immatür granülosit referans aralık değeri 4-25. gebelik haftası için 0,01-0,12 (0,11-0,13)109/L, 26-40. gebelik haftası için 0,02(0,02-0,03)-0,21(0,20-0,22) 109/L'dir. 4-25. gebelik haftasında immatür granülosit % oranı referans aralık değerleri % 0,2-0,9(0,8-0,9), 26-40. gebelik haftası için %0,3-1,6 (1,5-1,7) olarak belirlendi.

Sonuç: Yetişkin grup immatür granülosit referans aralık değerleriyle kıyaslandığında sağlıklı gebe popülasyonunda immatür granülosit düzeyi ve % oranı artmış olarak değerlendirildi. Gebelik dönemine ait immatür granülosit referans aralığı verilerimizin kadın doğum uzmanlarının gebe takiplerinde klinik karar vermelerine yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcük: Gebelik, İmmatür Granülosit, Referans Aralık

Yazışma adresi: Kadir Kaba

Tavşanlı Doç. Dr. Mustafa Kalemli Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kütahya, Türkiye
e-posta: kaba4439k@gmail.com

Etik onay: Necmettin Erdoğan Üniversitesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu, 21.10. 2022 tarihi ve 2022/4024 sayılı kurul kararı

ABSTRACT

Aim: Immature granulocytes, an indicator of increased myeloid cell production, are associated with infection or systemic inflammation. Data on the use of immature granulocyte levels as a biochemical marker in infection and inflammatory conditions have been reported. In our study, we aimed to determine the reference intervals of immature granulocyte levels according to the gestational period.

Material and Methods: Immature granulocyte (delta neutrophil) counts and percentages were obtained by retrospective analysis of complete blood count results obtained from 1289 healthy pregnant women. Data were analyzed with SPSS 23.0 software. Data were grouped according to gestational weeks by K-clustering analysis. Nonparametric method was used according to CLSI standard C28-A3. The 2.5-97.5% percentile values of the groups with 90% confidence intervals were used as reference intervals.

Results: Immature granulocyte reference interval value is 0.01-0.12 (0.11-0.13) 109/L for 4-25th gestational week and 0.02 (0.02-0.03)-0.21 (0.20-0.22) 109/L for 26-40th gestational week. The reference interval values of immature granulocyte % ratio was 0.2-0.9% (0.8-0.9) for 4-25th gestational week and 0.3-1.6% (1.5-1.7) for 26-40th gestational week.

Conclusions: When compared with the immature granulocyte reference intervals of the adult group, immature granulocyte values and ratios were found to be increased in the healthy pregnant population. We think that our IG reference interval data during pregnancy may help gynaecologists to make clinical decisions in the follow-up of pregnant women.

Key Words: Pregnancy, Immature Granulocyte, Reference Range

GİRİŞ

Gebelik döneminde periferik kan lökosit (WBC) düzeyleri giderek artma eğilimi gösterir. Lökosit düzeyinin miadında bir gebede 9-15x10³/uL'ye doğum sonrası erken dönemde 25x10³/uL'ye kadar yükselmesi fizyolojik kabul edilir (1). Nötrofil düzeylerinde artış belirgin iken lenfosit düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmaz (2).

İmmatür granülosit (IG) oranı (Delta Nötrofil İndeksi/DNI) periferik kandaki immatür granülositleri gösteren bir tam kan sayımı parametresidir. İmmatür granülosit, kemik iliğindeki granülosit öncüllerinin (myelosit, promyelosit ve metamyelosit) ortak adı olup, artmış miyeloid hücre üretimini ifade eder, enfeksiyon ve sistemik inflamasyonla ilişkilidir (3). Yapılan çalışmalar enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda DNI'nın biyokimyasal belirteç olarak potansiyel rolünü vurgulamaktadır. Literatürde IG artışını akut miyokard infarktüsü (AMI), pulmoner emboli, kardiyak arrest gibi durumların ciddiyet ve prognozu ile ilişkilendiren (4), sepsis (4,5), DIC (Dissemine İntravasküler Koagülasyon), peritonit, pnömoni ve üst gastrointestinal sistem kanamalarında artmış mortalite lehine değerlendiren (4,6), ayrıca perfore/non-perfore apandisit ayırımında kullanışlı olduğunu (6) bildiren çalışmalar mevcuttur.

Ülkemizde doğrudan anne ölüm nedenlerinin % 3,1'i enfeksiyonlardır (7). Gereksiz antibiyoterapi kullanımının vücut florasında bozulmaya ve antibiyotik direncine yol açması, tedavi edilmemiş enfeksiyonların gebe ve fetüste ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi ve gebelik döneminde kullanılabilecek antibiyotik çeşidinin kısıtlı olması gibi nedenlerle gebelik döneminde fizyolojik lökositoz geliştiğinin akılda tutulmasının ve kullanılan laboratuvar testlerinin referans aralık değerlerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda IG düzeylerinin gebelik dönemine göre referans aralıklarını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında 2022 yılında Sysmex 1000 XL SA-01 (Sysmex, Japonya) hematoloji analizöründe çalışılmış 1384 adet tam kan sayımı verisi HBYS sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi, IG sayı ve % oranları kaydedildi. Tüm periferik venöz kan örnekleri K2-EDTA antikoagülan içeren tüplere alınmış ve kan alımından sonraki ilk 4 saat içinde Sysmex 1000 XL SA-01 hematoloji analizöründe çalışılmış örnekler idi. Çalışmanın etik kurul izni NEÜ İlaç ve

Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulundan alındı (21 Ekim 2022- 2022/4024).

4-40. gebelik haftasında, 18 yaş ve üzeri olan, hastaneye ayaktan başvuru yapan, prenatal tarama testinde kromozomal anomali ve nöral tüp defekti lehine risk artışı olmayan, tekil fetüse sahip gebelerin tam kan sayımı verileri çalışmaya dahil edildi. Doğum eylemi başlamış, acil servis ve yataklı tedavi birimlerinden gelen, enfeksiyonla uyumlu laboratuvar sonucu (tam idrar testinde ve/veya serum CRP değerlerinde enfeksiyon lehine artış) olan, prenatal tarama testinde kromozomal anomali ve nöral tüp defekti risk artışı olan gebeler ve çoğul gebeliklere ait tam kan sayımı verileri çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Veriler SPSS 23.0 yazılımı (Statistical Product and Service Solutions Corporation, Chicago, Illinois, U.S.A) ile analiz edildi. Normallik testi ile değerlendirildiğinde verilerin normal dağılıma uymadığı gözlemlendi ($p < 0,05$). Gruplama için k kümeleme analizi yapıldı. Gruplamaya etki eden faktörler Anova testiyle değerlendirildi. İstatistiksel yargı $\alpha = 0,05$ düzeyinde belirlendi. Referans aralıklarını tanımlamak için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) standardı C28-A3'e göre parametrik olmayan yöntem kullanıldı. Referans aralıkları sağlıklı gebe kadınlar için % 90 güven aralığında, IG değerlerinin 2,5. ve 97,5. yüzdilik dilimler arasını içeren aralıklar olarak tanımlandı.

Modifiye z değeri $\pm 3,5$ dışı olan veriler uç değer olarak değerlendirilip veri setinden uzaklaştırıldı [modifiye $z = 0,6745 \cdot (x - \text{ortanca}) / \text{ortanca mutlak sapma}$]. K-kümeleme yöntemiyle 40 hafta üzeri gebelikler ve uç veriler çıkartıldıktan sonra 1289 adet IG verisi; 4-25. GH olan gebeler (grup 1), 26-40. GH olan gebeler (grup 2) şeklinde 2 grup olarak gruplandırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş ortalaması grup 1'de ($n=500$) $27,24 \pm 4,98$ yıl, grup 2'de ($n=789$) $27,59 \pm 5,45$ yıl idi. Yaş ve IG değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p = 0,3$).

Gruplandırma üzerine gebelik haftasının etkisi istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$), IG sayı ve oranının etkisi çok anlamlı ($p < 0,0001$) olarak değerlendirildi. Grupların uç değerler çıkartıldıktan sonraki IG değeri ve % oranının tanımlayıcı istatistiksel verileri Tablo 1'de verilmiştir. Grupların Gebelik Haftasına Göre Referans Aralıkları Tablo 2'de verilmiştir. Klinik kullanıma kolaylık sağlamak amacıyla veriler trimester bazında düzenlendi. Gebelik trimesterlerine göre IG referans aralıkları Tablo 3'te verilmiştir. 2. trimester değerleri için 13- 25 GH ve 26-28. GH olmak üzere iki ayrı değer aralığı belirtilmiştir. IG verileri ve % oranlarına ilişkin kutu grafiği Şekil 1 ve Şekil 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Grupların Tanımlayıcı İstatistiksel Sonuçları
Table 1. Descriptive Statistical Results of the Groups

Değişkenler	N	Grup 1				Grup 2				
		Ortalama	Ortanca	Min.	Maks.	n	Ortalama	Ortanca	Min.	Maks.
IG %	500		0,40	0,00	0,9	789		0,70	0,10	1,70
IG ($10^9/L$)	500		0,04	0,00	0,14	789		0,08	0,01	0,23
Yaş (yıl)	500	27,20		18	42	789	27,59		18	42,00

IG: İmmatür Granülosit, GH: Gebelik Haftası Grup 1: 4-25. GH, Grup 2: 26-40. GH, Min: Minimum, Max: Maksimum

Tablo 2. Grupların Gebelik Haftasına Göre Referans Aralıkları
Table 2. Reference Ranges of Groups According to Gestational Week

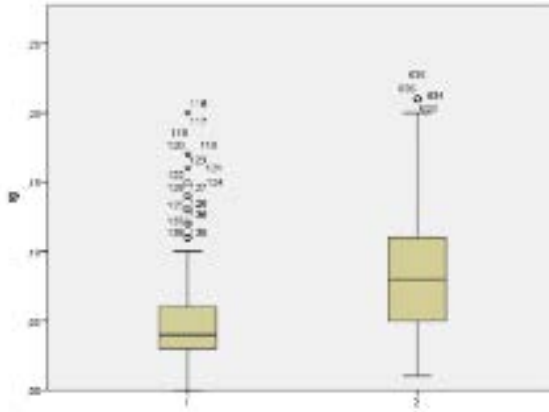
	n	IG 10 ⁹ /L	IG %
Grup 1	500	0,01-0,12(0,11-0,13)	0,2-0,9 (0,8-0,9)
Grup 2	789	0,02(0,02-0,03)-0,21(0,20-0,22)	0,3-1,6 (1,5-1,7)

IG: İmmatür Granülosit, Grup 1: 4-25. Gebelik Haftası, Grup 2: 26-40. Gebelik Haftası

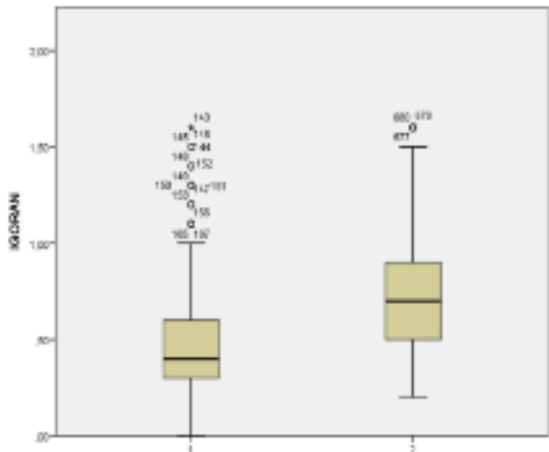
Tablo 3. Grupların Gebelik Trimesterlerine Göre Referans Aralıkları
Table 3. Reference Ranges of Groups According to Pregnancy Trimesters

	N	IG Değeri (10 ⁹ /L)	IG (%)
1.Trm (4-12.GH)	157	0,01-0,12(0,11-0,13)	0,2-0,9 (0,8-0,9)
2.Trm (13-25.GH)	343	0,01-0,12 (0,11-0,13)	0,2-0,9 (0,8-0,9)
2.Trm (26-28. GH)	52	0,02 (0,02-0,03)-0,21(0,20-0,22)	0,3-1,6 (1,5-1,7)
3.Trm (29-40. GH)	737	0,02 (0,02-0,03)-0,21(0,20-0,22)	0,3-1,6 (1,5-1,7)

Trm: Trimester, GH: Gebelik Haftası, IG: İmmatür Granülosit



Şekil 1. Grupların IG Değerleri



Şekil 1. Grupların IG Oranları

TARTIŞMA

Referans grup farklılığı, beslenme alışkanlıkları gibi nedenlerden dolayı CLSI her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesini önermektedir (8). Gebelik süreci inflamatuvar bir süreç olup, gebelikte eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve lökosit düzeylerindeki fizyolojik artış ile enfeksiyona bağlı artış arasında ayırım yapabilmek hastaya gereksiz ya da yetersiz tedavi riskinden kaçınmak için önem taşımaktadır.

IG rutin kullanıma girmeye aday bir tam kan sayımı parametresidir. Gebelik dönemine özgü hematolojik değişiklikler olduğu ve mevcut üretici firma referans aralıklarının gebe popülasyonunu kapsamadığı bilinmektedir. Gebelik sırasında IG referans aralıklarının belirlenmesi, klinik kullanımda IG düzeylerinde gözlenen artışın fizyolojik-patolojik ayırımının yapılmasına yardımcı olabilir.

Roehrl ve ark. (9)'nın yaş ortalaması 20 (0-99) yıl olan ve yaş-IG değerlerini araştıran çalışmalarında IG değerlerinin 10 yaş altı ve üzerinde olan kişilerde yaklaşık 2 kat fark gösterdiği, 10 yaş üzeri grupta IG değerlerinin yaşa göre farklılık göstermediği bildirilmiştir. Ling-Ling Yu ve ark. (10)'nın Çin gebe popülasyonundaki çalışmalarında

(n=1372 Sysmex XE-5000) yaş ve IG değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Çalışmamızda yaş ve IG değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamış olup verilerimiz literatür ile uyumludur (9,10).

Gebe olmayan yetişkin grupta IG referans aralığı değerleri L. Van Pelt ve ark. (11)'nin çalışmasında (20-92 yaş, n=15803, Sysmex XN) 0,03 (0,01- 0,07) x109/L olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde Florin ve ark. (12)'nin çalışmalarında (n=199, Sysmex XN 1000) IG düzey ve oranı 0,01-0,05 x 109/L - % 0-0,8, Park ve ark.(13)'nin çalışmasında (n=280, Sysmex XN) 0-0,04 x 109/L-% 0-0,5, Monteiro ve ark. (14) (n=115)'nin çalışmasında 0 - 0,06 x 109/L- % 0-0,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 4-25 GH olan gebelerde (grup 1) IG düzeylerini gebe olmayan yetişkin verileriyle benzer saptadık. 26-40 GH olan gebelerde (grup 2) ise IG düzeyleri belirgin şekilde yüksek idi ($p < 0,0001$). Grup 1'deki IG verilerinin gebe olmayan popülasyonla benzerliğinin WBC ve nötrofil düzeylerinin gebelik sonlarına doğru artmasından (15) ve gebelikte hemodinamik değişikliklerin 2. trimester orta ve sonlarında belirginleşmesinden kaynaklandığını düşü-nüyoruz.

Fernández-Suárez ve ark.(16)'nin prospektif çalışmalarında trimesterlere göre sınıflandırılmamış toplam 698 gebeye ait tam kan sayımı sonucundan 100'ünde hematoloji analizöründe (SE-9000TM) IG yüksekliği uyarısı saptanmış; yüksek IG değeri uyarısı olan örneklerin %2'sinin 1. trimester, %16'sının 2. trimester ve %82'sinin 3. trimester gebeliklerine ait tam kan sayımı örnekleri olduğunu bildirilmiştir. Araştırmada yüksek IG uyarısı olan gebelerle diğer gebeler arasında erken membran rüptürü, erken doğum eylemi gelişmesi, doğum şekli, Streptococcus agalactiae taşıyıcılığı, kordon komplikasyonları ve anemi gibi klinik durumların gelişmesinde farklılık olmadığı, gebelerde IG yüksekliğinin manuel hücre sayımını gerektirecek klinik bir önemi bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ≥ 26 GH grubunda (grup 2) IG değerlerinde

yükseklik olması Fernández-Suárez ve ark.'nın IG yüksek olan kan örneklerinin % 82'sinin 3. trimester gebeliklerine ait olması bilgisiyile uyumludur. Araştırmacıların IG yüksekliği uyarısının birçok klinik komplikasyonla ilişkili olmadığı belirtilmeleri çalışmamızdaki 26. GH ve üzeri sağlıklı gebelerde IG düzeylerinin yüksek olmasını desteklemektedir. Yine Matsubara ve ark.'nın (17) gebe kadınlarda granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) düzeylerinin yüksek olduğu tespitleri çalışmamızda gebelerde IG düzeylerinde artış olmasını destekler niteliktedir.

Ling-Ling Yu ve ark. (10) Çin toplumunda yaptıkları çalışmalarında 1., 2. ve 3. trimester gebelerin IG değerleri arasında [3.trimester (0,018-0,456)×109/L>2. trimester (0,007-0,247)×109/L > 1. trimester (0,003-0,091)×109/L] istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir ($p < 0,05$). Çalışmamızda 3. trimester IG referans aralığı değerlerinin [0,02 (0,02-0,03)-0,21(0,20-0,22)], 1. trimester IG değerlerine [0,01-0,12(0,11-0,13)] göre yüksek olması Ling-Ling Yu ve ark.'nın verileriyle uyumludur. Trimesterlere ait IG değerlerindeki kısmi farkın Çin ve Türk topluluklarının farklılığından kaynaklandığını düşünüyöyoruz. Çalışmamızda 2. trimester IG değerleri için ayrı bir referans aralığı oluşmamıştır. 2. trimester IG verilerimiz gebelik haftasının 25'in altında veya üstünde olmasına göre farklı dağılım göstermiş olup, gebelik haftasının yakın olduğu trimesterle aynı değer aralığına girmiştir (<25 GH'ya ait olan IG'ler 1. trimester aralığında, ≥ 26 GH'ya ait olan IG'ler 3. trimester aralığındadır).

Çalışmamız yeterli sayıda gebe verisi ile yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Sağlıklı gebe popülasyonu verilerinin değerlendirilebilmesi amacıyla çalışma dışlama kriterleri geniş kapsamlı tutulmuş, yatışlı tedavi gören, doğum eylemi başlayan ve enfeksiyon tanısını destekleyen ek laboratuvar bulgusu bulunan gebelerin IG verileri çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. IG verilerinin doğrudan trimester kapsamında değil

gebelik haftalarına göre gruplandırılmış olması çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır. Gebelik dönemine ait IG referans aralığı verilerimizin gebe takibinde kadın doğum uzmanlarının klinik karar vermelerine yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Çıkar çatışması: Çalışmacılar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle finansal bütçe kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Chandra S, Tripathi A K, Mishra S, Amzarul M, Vaish A K. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 2012;28(3), 144–6.
2. Madazlı R. Gebelik ve Sistemik Hastalıklar. (2021). İstanbul Tıp Kitabevleri. s 97-98.
3. Kim HW, Ku S, Jeong SJ, Jin SJ, Han SH, Choi JY, Kim JM, & Song YG. Delta neutrophil index: could it predict mortality in patients with bacteraemia? *Scandinavian Journal of infectious diseases*, 2012;44(7), 475–80.
4. Bang H. J, Kim K, Shim H, Kim S, Jung PY, Choi YU, Bae KS, Kim IY, Jang JY. Delta neutrophil index for predicting mortality in trauma patients who underwent emergent abdominal surgery: A case controlled study. *PloS one*, 2020;15(3): e0230149.
5. Choi JH, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Delta neutrophil index as a predictor of disease severity, surgical outcomes, and mortality rates in gastrointestinal diseases: Rationale for a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Medicine*, 2019;98(35), e17059.
6. Soh, JS, Lim SW. Delta neutrophil index as a prognostic marker in emergent abdominal surgery. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(6), e22895.
7. Onçun V.D., Esen M., Keleş A., Şahlar T.E., Karabacak Y., Özkan D. Türkiye Anne Ölümleri Raporu (2015-2019). Ankara. 2021 <https://hsgm.saglik.gov.tr>.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute: EP28-A3c-Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition; approved guideline, NCCLS document C28-A3c (ISBN 1-56238-682-4), 2010. ISBN1-56238-682-4 ISSN 0273-309 https://clsi.org/media/1421/ep28a3c_sample.pdf
9. Roehrl MH, Lantz D, Sylvester C, Wang JY. Age-dependent reference ranges for automated assessment of immature granulocytes and clinical significance in an outpatient setting. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(4), 471–7.
10. Ling-Ling Yu, Yi-Mei Jin, Mian-Mian Li, Xiao-Jian Chen, Xiao-Qun Zheng. Changes and reference intervals of immature granulocytes in the peripheral blood of women according to pregnancy trimester. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9(5):8169-75.
11. L van Pelt J, Klätte S, Hwandih T, Barcaru A, Riphagen IJ, Linssen J, Bakker SJL. Reference intervals for Sysmex XN hematological parameters as assessed in the Dutch Lifelines cohort. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2022;60(6), 907–20.
12. Florin L, Oyaert M, Vandevenne M, Van den Bossche J, Vanden Driessche M, Claeys R, Marcelis L, Robbrecht J, Jacobs N, Nijs A, Janssen K, Van Ruymbeke A, de Muelenaere G, Stove V. Establishment of common reference intervals for hematology parameters in adults, measured in a multicenter study on the Sysmex XN-series analyzer. *International journal of laboratory hematology*, 2020;42(3), e110–15.
13. Park SH, Park CJ, Lee BR, Kim MJ, Han M Y, Cho YU, Jang, S. Establishment of Age- and Gender-Specific Reference Ranges for 36 Routine and 57 Cell Population Data Items in a New Automated Blood Cell Analyzer, Sysmex XN-2000. *Annals of laboratory medicine*. 2016;36(3), 244–249.
14. Monteiro WO, Bó SD, Farias MG, Castro SM. Definition of Reference Range for the Immature Granulocytes Parameter Provided by a Hematology Analyzer. *Clinical laboratory*. 2021;67(1), 10.7754/Clin.Lab. 2020.200439.
15. Bilge MÖ, Gülbahar A, Aydın Ç, Kavurmacı SA. Obstetrik Klinik İzlem ve Acil Yaklaşım Protokolleri. Bölüm 5. Gebelik ve Hematolojik Değişiklikler. Akademisyen Kitabevi. 2021s 41-42.
16. Fernández-Suárez A, Pascual, VT, Gimenez MT, Hernández JF. Immature granulocyte detection by the SE-9000 haematology analyser during pregnancy. *Clinical and laboratory haematology*, 2003;25(6), 347–51.
17. Matsubara K, Ochi H, Kitagawa H, Yamanaka K, Kusanagi Y, Ito M. Concentrations of serum granulocyte-colony-stimulating factor in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertension in pregnancy*, 1999;18(1), 95–106.