



Ağır preeklampsiyi öngörmeye hemogram inflamatuvar belirteçlerin önemi

© Umut Kudret¹, © Mustafa Doğan Özçil²

¹ Van Başkale Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Başkale, Van, Türkiye.

² Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antakya, Hatay, Türkiye.

Öz

Ağır preeklampsiyi öngörmeye hemogram inflamatuvar belirteçlerin önemi

Amaç: Çalışmamızda, gebeliğinde preeklampsi tanısı alan hastaların hemogram sonuçlarındaki inflamasyon markerlarından nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve monosit/lenfosit oranı (MLR) nın değerlendirilmesi ve hafif-ağır preeklampsi gelişme ihtimali olan gebeleri, normal gebelerle karşılaştırarak hafif-ağır preeklampsiyi öngörebilmedeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: 148 ağır preeklampsi, 160 hafif preeklampsi olmak üzere toplam 308 preeklampsi ve 308 sağlıklı normotansif gebe olgusunun demografik verileri ve laboratuvar testleri retrospektif olarak incelendi. Gruplar NLR, PLR ve MLR açısından incelendi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş bakımından fark bulunmadı. Preeklampsi grubunda parite, gestasyonel yaş, doğum kilosu ve APGAR skorları kontrol grubuna kıyasla düşüktü ($p<0.001$). NLR preeklampsi grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). PLR' de anlamlı derecede düşük olarak bulundu ($p<0.001$). MLR de gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: NLR ve PLR preeklampsi varlığının gösterilmesinde bir parametre olarak kullanılabilir. MLR için istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Preeklampsi, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, İnflamasyon

Abstract

Predicting severe preeclampsia importance of hemogram inflammatory markers

Objective: In our study, we evaluated the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) among the inflammation markers in the hemogram results of patients diagnosed with preeclampsia in pregnancy and compared the pregnant women with the possibility of developing mild, severe preeclampsia. It is aimed to determine its place in predicting mild, severe preeclampsia.

Method: The demographic data and laboratory tests of 308 preeclampsia and 308 healthy normotensive pregnant cases, 148 severe preeclampsia, 160 mild preeclampsia, were evaluated retrospectively. Groups were examined in terms of NLR, PLR and MLR.

Results: There was no difference for age between the groups. In the preeclampsia group, parity, gestational age, birth weight and APGAR scores were lower than the control group ($p<0.001$). The NLR was found to be significantly higher ($p<0.001$) and PLR was significantly lower in the preeclampsia group compared to the control group ($p<0.001$). There was no significant difference between the groups in MLR.

Conclusion: NLR and PLR can be used as a parameter to show the presence of preeclampsia. There was no statistically significant result for MLR.

Keywords: Pregnancy, Preeclampsia, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Inflammation.

Nasıl Atıf Yapmalı: Kudret U, Özçil MD. Ağır preeklampsiyi öngörmeye hemogram inflamatuvar belirteçlerin önemi. MKÜ Tıp Dergisi 2022;13(45): 86-96. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.1034264>

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Mustafa Doğan Özçil, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antakya, Hatay, Türkiye.

Email: m.d.ozcil@hotmail.com

ORCID ID: 0000-0003-0819-6733

Geliş/Received: 8 Aralık 2021

Kabul/Accepted: 20 Mart 2022

GİRİŞ

Gebeliğe eşlik eden preeklamsiyeye bağlı gelişen hipertansiyon genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra klinik bulgu vermektedir. Gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkan hipertansiyonun nedenleri arasında çoğul gebelik, kronik böbrek yetersizliği, trombofilik hastalıklar, trofoblastik hastalıklar, kromozomal bozukluklar (trizomi13-Patau Sendromu) gibi durumlar bulunmaktadır.

Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıkların insidensi yaşanan coğrafi konum ve ülkelere göre değişkenlik göstermekle beraber, gebelerin yaklaşık %5-10'una eşlik etmektedir (1-3). Gebeliğin hipertansif hastalıkları, maternal ve perinatal, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Maternal morbidite ve mortalitenin üçüncü nedeni gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklardır. Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklar, bütün dünyada yılda 50.000'den fazla maternal mortaliteye neden olmaktadır. Gebeliğe eşlik eden hipertansif hastalıklar, perinatal mortalitenin de en sık gözlenen nedenidir (4).

Tüm dünyada National Institutes of Health (NIH) Gebelikte Hipertansiyon Çalışma Grubu'nun sınıflandırması halen uygulanmaktadır (5, 6). Gebelikteki hipertansif hastalıkların sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

- Kronik hipertansiyon
- Gestasyonel hipertansiyon
- Kronik hipertansiyona superimpose preeklamsi
- Preeklamsi, eklamsi

Birçok klinik, biyofiziksel, fizyopatolojik ve biyokimyasal çalışmalara rağmen gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların etyopatogenezi uzun yıllardır tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmadan tedavi etmeye yönelik yapılan pek çok çalışma da mevcuttur (7). Preeklamsi'nin önlenmesi için çeşitli ilaç ve diyet uygulamaları yapılmıştır. Fakat bunların da kesin faydaları gösterilememiştir (2). Bu nedenle, yapılan çalışmalarda etkin bir tedavisi olmayan preeklamsi'nin tek tedavi seçeneği gebeliğin sonlandırılmasıdır (8, 9). Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların hangi nedenlerle ortaya çıktığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, nedenlerine yönelik birçok araştırma yapılmaktadır. Araştırmalarda en çok yer alan birinci patolojik mekanizma yaygın endotelial hasarı, ikincisi ise yetersiz trofoblastik invazyon ve hatalı plasentasyondur (10). Yaygın endotelial hasarı preeklamside maternal tablonun ortaya çıkmasına yol açabilir. Sitokinler bu iki basamakta da yer almaktadır. Proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin aşırı üretimi, yaygın endotelial disfonksiyon ile karakterize maternal bir sendrom olan preeklamsiyeye neden olabilir (11).

Gebelikte bağışıklık sistemindeki değişikliklerin inflamatuvar yanıtın artışına neden olarak hatalı plasenta oluşumuna yol açması ve bunun sonucunda kapiller permeabilitede artışa, mikrovasküler tromboza ve vasküler tonusun artışına sebep olmaktadır. Gebe olmayan hastalarda görülen hipertansiyon patogenezi, kardiyovasküler sistem hastalıklarının (KVH) başlangıcı ve progresyonunda inflamasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Gebe olmayan hastalarda ortaya çıkan kardiyovasküler sistem hastalıklarının preeklamsi ile benzer yanlarının olması bize her iki hastalığın artmış sistemik inflamasyona dayalı ortak bir patolojik süreçte sahip olabileceğini düşündürmektedir (12).

Bu çalışmada, gebeliğinde preeklamsi tanısı alan hastaların hemogram inflamasyon nötrofil / lenfosit oranı (NLR), platelet / lenfosit oranı (PLR) ve monosit / lenfosit oranı (MLR) nın değerlendirilmesi ve preeklamsi gelişmiş gebeleri, normal gebelerle karşılaştırılarak hafif ve ağır preeklamsiyi öngörmedeki yerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.07.2020 tarih ve 08 sayılı yazı ile etik kurul izni alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulunduruldu. Eylül 2016- Ocak 2020 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğum yapan gebelerin dosyaları retrospektif olarak incelendi. Preeklamsi tanılı doğum yapan gebelerin dosyaları araştırıldı. Bu gebelerden 308'inin çalışma kriterleri için uygun olduğu tespit edildiği hastalar çalışmanın hasta grubuna alındı. Aynı zaman diliminde, kliniğimizde doğum yapan hasta grubuyla anne yaşı, vücut kitle indeksi ve doğum haftaları uyumlu 308 sağlıklı gebe kadın, çalışmanın kontrol grubuna alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 16-50 yaş arası gebeler
- Tekiz gebelikler
- Preeklamsi tanılı gebeler
- Gebelik öncesinde, sürecinde ve sonrasında hipertansiyon hastalığı hikayesi olmayan sağlıklı gebeler
- Çalışma için gerekli bütün dosya verilerine sahip gebeler

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Gebelikten önce hipertansiyon tanısı alan gebeler
- 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon gelişmiş gebeler,
- Çoğul gebelikli gebeler,
- Molar gebelikli gebeler,
- Gebelik öncesi veya gebelik süresince şeker hastalığı tanısı alan gebeler,
- Özellikle romatolojik ve vasküler olmak üzere kronik sistemik hastalık tanısı alan gebeler,
- Koryoamnionit tanısı alan gebeler,
- Maternal enfeksiyon tanısı olan gebeler

Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından elde edildi. Gebelik haftası tayininde son adet tarihi, obstetrik muayene ve ultrasonografi bulguları esas alındı. Her hasta için yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), doğum sayısı, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, tam kan sayımı (hemogram), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin) ve tam idrar tetkiki sonuçları kaydedildi. Preeklampsi gebelerde kortikosteroid ve MgSO₄ tedavilerinin laboratuvar parametreleri üzerine olası etkisinin önüne geçmek için hastaneye yatıştaki ilk laboratuvar sonuçları dikkate alındı. Ayrıca, perinatal sonuçları değerlendirmek için 1. ve 5. dakika APGAR skorları not edildi.

Preeklampsi tanısı için aldığımız kriterler

Yirminci gebelik haftasından önce normotansif olan ve 20. gebelik haftasından sonra; istirahat halindeki bir gebenin en az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının (SKB) ≥ 140 mm Hg, diyastolik kan basıncının (DKB) ≥ 90 mm Hg olarak ölçülmesi ya da tekrar yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mm Hg ölçülmesine eşlik eden;

Protein/kreatinin oranının ≥ 0.3 mg olması veya 24 saatlik idrarda ≥ 0.3 g proteinüri veya kantitatif ölçüm yapılamıyorsa Dipstick 1+ \pm protein saptanması (13) ya da proteinüri varlığında veya yokluğunda;

- Trombositopeni (trombosit <100.000 /mm³),
- Renal yetmezlik (kreatininin başlangıç değerinin iki katına çıkması veya >1.1 Mg/dl olması),

- Karaciğer bulguları (ALT veya AST'nin normalin iki katına çıkması),
- Serebral bulgular (baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları) veya
- Akciğer ödemi bulgularından en az birinin eşlik etmesi ile tanı konulur (13).

Çalışmaya 308 daha önce preeklampsi tanısı alan hasta grubu ve preeklampsi tanısı almayan sağlıklı 308 gebe kontrol grubu olmak üzere 616 vaka incelendi. Hasta grubundaki 308 gebe, Amerikan Obstetrics ve Gynecology Association (ACOG, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği) çalışma grubunun (2013) ciddi özellik gösteren (ağır) preeklampsi kriterleri dikkate alınarak ikiye ayrıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Hafif Preeklampsi ve Ağır Preeklampsi Ayırım Kriterleri

	Hafif Preeklampsi	Ağır Preeklampsi
Diyastolik kan basıncı	<110 mmHg	≥ 110 mmHg
Sistolik kan basıncı	<160 mmHg	≥ 160 mmHg
Baş ağrısı	Yok	Var
Görme bozukluğu	Yok	Var
Epigastrik ağrı	Yok	Var
Oligüri	Yok	Var
Konvülsiyon(eklampsi)	Yok	Var
Serum kreatinin düzeyi	Normal	Artmış
Serum transaminaz yüksekliği	Çok az	Belirgin
Trombositopeni (<100.000 /mm ³)	Yok	Var
Akciğer ödemi	Yok	Var

ACOG-2013'den alıntı yapılmıştır.

Preeklampsi grubu, ciddi sistemik bulgu göstermeyen 168 hasta hafif preeklampsi grubu olarak değerlendirildi. Preeklampsi hasta grubundan ciddi sistemik bulguları olan 140 hasta ağır preeklampsi olarak değerlendirildi. Sağlıklı 308 gebe kontrol grubu olarak değerlendirilerek, çalışmamızdaki tüm hastalar üç grup halinde incelemeye alındı. Hastalar doğum şekli, doğum nedeni ve idrarda protein miktarına göre değerlendirildi.

Ağır Preeklamsi Tanı Kriterleri

- Yatak istirahatinde olan bir gebenin en az 4 saat ara ile yapılan iki ölçümde sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 110 mm Hg olarak saptanması
- Epigastrik ağrı veya nedeni saptanamayan yaygın sağ üst kadranda ağrısı,
- Progresif renal yetmezlik (Serum kreatinin >1.1 mg/dL (97.2 mikromol/L)
- veya başka renal patoloji olmaksızın kreatinin konsantrasyonunun ikiye katlanması)
- Trombositopeni (Platelet sayısı <100.000 /mikro L)
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma (Karaciğer normal transaminaz düzeylerinin üst sınırının en az iki katı olması)
- Akciğer ödemi gelişmesi
- Serebral veya vizüel semptomlar (ışık çakması, skotom, kortikal körlük, retinal vasospazm, analjeziklere yanıt vermeyen baş ağrısı, mental durum değişikliği) (13) bulgularından herhangi birinin olması durumudur.

İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Süreklilik gösteren sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirmek için Shapiro Wilk testi uygulandı. Normal dağılıma sahip verilerin hasta kontrol grupları ile hafif preeklamsi, ağır preeklamsi grupları arasında karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen verilerin hasta kontrol gruplarında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı verilerin 2'den fazla bağımsız grupta karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve LSD çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılmayan özellikler için ise Kruskal Wallis testi ve All Pairwise çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Süreklilik göstermeyen (kategorik) sayısal verilerin hasta kontrol grupları ile hafif preeklamsi, ağır preeklamsi grupları karşılaştırılmasında χ^2 testi (ki kare testi) kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler medyan (minimum-maksimum) ile kategorik veriler ise n/N (%) ile gösterildi. Ağır preeklamsiyi belirlemedeki en anlamlı süreklilik gösteren sayısal parametreler için cut-off değeri belirlemek sensitivite ve spesifite düzeyini tespit etmek için ROC analizi yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Preeklamsi grubunda bulunan 308 hastanın 12 tanesinin in utero mort fetüs (IUMF) tanısıyla yatışı yapılmış ve doğumu yaptırılmıştı. Preeklamsi grubunda IUMF oranı %3.8 olarak hesaplandı. Preeklamsi grubunda bulunan 308 hastanın 38 tanesinde eklampsi gelişmiş olup ve eklampsi oranı %12.4 olarak hesaplandı.

Preeklamsi ve kontrol grubu arasındaki demografik verilerin karşılaştırıldı (Tablo 2). Preeklamsi grubunda ortalama doğum sayısı 1.43 ± 1.84 iken, kontrol grubunun ortalama doğum sayısı 2.13 ± 1.57 olarak bulundu. İki grup arasında ortalama doğum sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{***} < 0.001$, Tablo 2).

Preeklamsi grubunda ortalama sistolik kan basıncı 151.67 ± 18.4 mm Hg iken, kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı 107.21 ± 8.07 mm Hg olarak bulundu. İki grup arasında ortalama sistolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{***} < 0.001$, Tablo 2).

Preeklamsi grubunda ortalama diyastolik kan basıncı 96.93 ± 11.2 mm Hg, kontrol grubunun ortalama diyastolik kan basıncı ise 67.44 ± 7.75 mm Hg idi. İki grup arasında ortalama diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{***} < 0.001$, Tablo 2).

Doğumdaki gestasyonel yaş, gruplara göre değerlendirildiğinde preeklamsi grubunda ortalama gestasyonel yaş 36.2 ± 3.4 hafta olarak bulundu. Kontrol grubunun gestasyonel yaş ortalaması ise 38.8 ± 0.8 hafta idi. Gruplar arasında doğumdaki ortalama gestasyonel yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı ($p^{***} < 0.001$, Tablo 2).

Preeklamsi grubunda ortalama doğum kilosu 2539.68 ± 839.03 gr, kontrol grubunda ortalama doğum ağırlığı ise 3380.61 ± 342.6 gr olarak bulundu. İki grup ortalama doğum kilosu açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p^{**} < 0.001$, Tablo 2).

Preeklamsi grubunda 1.dakika APGAR skoru ortalama 6.5 ± 1.9 iken kontrol grubunun 1.dakika APGAR skoru 7.8 ± 0.7 idi. İki grup arasında 1.dakika APGAR skorlarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p^{***} < 0.001$). Preeklamsi grubunda 5.dakika APGAR skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında preeklamsi grubunda ortalama 7.8 ± 2.0 ve kontrol grubunda ise ortalama 8.9 ± 0.6 idi. İki grup arasında 5.dakika APGAR skorlarında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p^{**} < 0.001$, Tablo 2).

Tablo 2. Preeklampsi grubu ve kontrol grubunun demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu			Preeklampsi grubu			p
	Median	Min-max	Ort±ss	Median	Min-max	Ort±ss	
Yaş(yıl)	28.00	16-41	28.38±6.11	27.50	16-50	28.63±7.95	0.913
Doğum sayısı	2.00	0-8	2.13±1.57	1.00	0-10	1.43±1.84	<0.001
sKB(mmHg)	110.00	90-130	107.27±7.93	150.00	100-230	151.67±18.40	<0.001
dKB(mmHg)	70.00	50-85	67.65±6.93	100.00	60-130	96.93±11.20	<0.001
Gest. Yaş(/hafta)	38.64	37.00-41.42	38.83±0.78	37.00	27-42.29	36.15±23.87	<0.001
Doğum ağırlığı(gr)	3320.00	2730-5130	3380.61±342.60	2645.00	520-4320	2539.68±839.0	<0.001
APGAR 1.dak	8		7.8±0.7			6.5±1.9	<0.001
APGAR 5.dak	9		8.9±0.6			7.8±2.0	<0.001

M:medyan değer, ort±ss: Ortalama±standart sapma, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 3. Preeklampsi grubu ve kontrol grubu doğum şekli ve proteinüri verileri

		Kontrol grubu (N=308)		Preeklampsi grubu (N=308)		
		n	%	n	%	p
Doğum şekli	Normal doğum	108	35.1	116	37.7	0.503
	Sezaryan doğum	200	64.9	192	62.3	
Proteinüri	Yok	308	100.0	75	24.30	<0.001
	Bir + proteinüri	0	0.0	48	15.6	
	İki + proteinüri	0	0.0	78	25.3	
	Üç + proteinüri	0	0.0	107	34.7	

N: Toplam hasta sayısı, n: Hasta sayısı, p* < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4. Preeklampsi grubu ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu			Preeklampsi grubu			p
	Medyan	Min-max	Ort±ss	Median	Min-max	Ort±ss	
BUN (mg/dL)	7.00	2.9-15.00	7.20±2.19	9.65	3.00-30.5	10.55±4.23	<0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.48	0.21-0.74	0.49±0.09	0.61	0.25-1.51	0.63±0.17	<0.001
AST (UI/L)	20.00	5.00-40.00	21.08±5.89	24.50	8-30000	59.31±187.31	<0.001
ALT (UI/L)	12.00	5.00-37.00	13.33±5.18	14.00	6-627	35.40±72.02	<0.001
Hemoglobin(gr/dL)	11.50	7.50-14.90	11.40±1.43	12.00	7.50-16.70	11.98±1.67	<0.001
Trombo(10 ³ /mm ³)	254.00	200-499	266.87±53.82	225.00	13-542	229.27±84.92	<0.001
Lökosit(10 ³ /mm ³)	10.54	6.10-19.60	10.72±2.30	11.44	5.08-35.09	12.10±4.06	<0.001
Notrofil(10 ³ /mm ³)	7.51	4.07-17.56	7.83±2.12	8.44	3.55-31.89	9.19±3.77	<0.001
Lenfosit(10 ³ /mm ³)	2.05	0.71-5.02	2.17±0.66	2.12	0.09-7.40	2.15±0.80	0.556
Monosit(10 ³ /mm ³)	0.55	0.70-1.15	0.58±0.18	0.58	0.00-3.70	0.61±0.29	0.210
Eozinofil(10 ³ /mm ³)	0.08	0.0-0.65	0.11±0.10	0.06	0.0-2.15	0.10±0.16	<0.001
Bazofil (10 ³ /mm ³)	0.02	0.00-0.08	0.02±0.01	0.02	0.00-0.25	0.03±0.02	0.002
MPV (/fl)	10.20	7.70-13.70	10.18±1.06	10.80	7.9-15.1	10.95±1.35	<0.001

Ort±ss: Ortalama±standart sapma, p* < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir, Trombo: Trombosit

Preeklamsi grubu ve kontrol grubu doğum şekli ve protinüri verileri karşılaştırıldı (Tablo 3). Tam idrar tetkikinde preeklamsi grubunun %85.4 ünde proteinüri saptandı. Kontrol grubunda ise proteinüri saptanmadı. Gruplar arasında proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{***}<0.001$, Tablo 3).

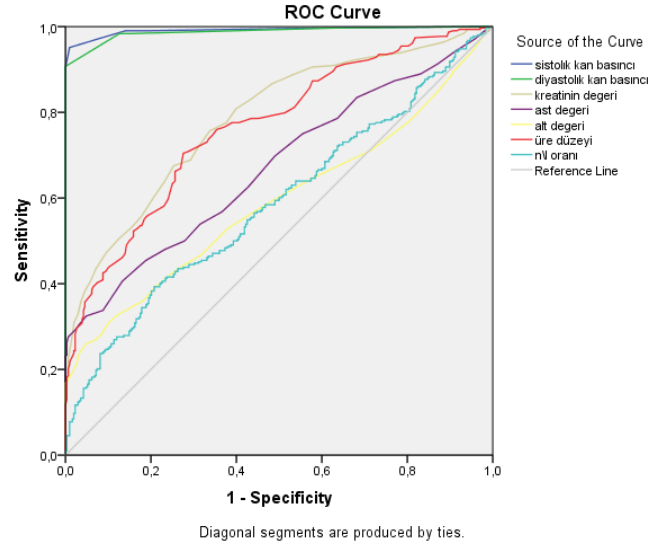
Daha önceden hiçbir hastalık öyküsü olmadan preeklamsi veya ağır preeklamsi nedeniyle kliniğimizde yatan 308 hastanın 4 tanesi yapılan tüm müdahalelere rağmen mortal seyir gösterdi. Kınığimizdeki preeklamsi nedeni anne ölüm oranı %1.29 olarak bulundu.

Çalışma gruplarının hastaneye ilk yatışta alınan hemogram, biyokimya ve tam idrar tetkikleri değerlendirildi (Tablo 4, Tablo 3).

Preeklamsi grubunda NLR ortalaması 5.29 ± 5.32 iken, kontrol grubunda bu değeri 3.92 ± 1.94 olarak bulundu. İki grup arasında NLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{***}<0.001$, Tablo 5). Preeklamsi grubunda PLR'de verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle medyan değer esas alınmış ve medyan değer 105.21 bulundu. Kontrol grubunda ise medyan değer 126.48 idi. İki grup arasında PLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{***}<0.001$, Tablo 5). Preeklamsi grubunda MLR ortalaması 0.32 ± 0.25 iken, kontrol grubunda MLR ortalaması 0.28 ± 0.09 olarak bulundu. İki grup arasında MLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$, Tablo 5).

NLR ve PLR'nin preeklamsi ve kontrol grubunu ayırt etmedeki yerini belirlemek için yapılmış ROC analizinde her iki inflamatuvar parametrenin preeklamsiyi ayırt ettiği saptanmıştır (Tablo 6). Analiz sonucunda NLR >4.55 olması %39.0 duyarlılık ve %79.2 özgüllükle preeklamsi varlığını öngördüğü saptandı. Eğri altında kalan alan (EAA) 0.587; $p^{***}<0.001$. PLR <108.85 olması %54.2 duyarlılık ve %70.8 özgüllükle preeklamsi varlığını öngördüğü saptandı (EAA: 0,627; $p^{***}<0.001$, Tablo 6).

NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin yapıldığı karşılaştırmalı ROC eğrisi aşağıda şekil 1'de verilmiştir. Analiz sonucunda klinik verilerden sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı; biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin, AST ve ALT parametreleri NLR'ye göre eğrinin altında kalan alan daha büyük yer kapladığı saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Preeklamsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin ROC analiz grafiği
Sensitivity: Duyarlılık; 1-specificity: 1-özgünlük; NLR: n/l oranı

Demografik parametreler hafif preeklamsi, ağır preeklamsi ve kontrol grubu olmak üzere üç grup arasında değerlendirildi. Hafif preeklamsi ve ağır preeklamsi grupları kendi arasında ikili grup olarak karşılaştırıldı, sonuçlar değerlendirildi (Tablo 7). Doğum sayısı (Parite), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, APGAR 1.dakika ve APGAR 5.dakika değerlendirmeleri üç grup arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{***}<0.001$, Tablo 7).

Tablo 5. Preeklamsi ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarında NLR, PLR ve MLR oranlarının karşılaştırılması.

	Kontrol grubu			Preeklamsi grubu			p
	Median	Min-max	Ort±ss	Median	Min-max	Ort±ss	
NLR	3.55	1.40-24.73	3.92±1.94	3.87	1.46-56	5.28±5.32	<0.001
PLR	126.48	45.88-340.48	131.48±40.59	105.21	4.66-3988.86	132.25±233.56	<0.001
MLR	0.26	0.02-0.65	0.28±0.09	0.28	0.00-3.25	0.32±0.25	0.055

Ort±ss: Ortalama±standart sapma, $p^{*}<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 6. Preeklampsi ve kontrol grubu arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz sonuçları

Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	SH	p
NLR>4.55	0.390	0.792	0.587 (0.542-0.632)	0.023	<0.001
PLR<108.85	0.542	0.708	0.627 (0.583-0.672)	0.022	<0.001

p<0.05 anlamlı kabul edildi, EAA: Eğri altında kalan alan, SH: Standart hata, NLR: n/l oranı; PLR: p/l oranı

Tablo 7. Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun demografik ölçütlerinin karşılaştırılması

	Hafif preeklampsi		Ağır preeklampsi		Kontrol grubu		p
	M	Ort± ss	M	Ort± ss	M	Ort±ss	
Yaş(yıl)	27.00	28.32±7.68	28.00	29.00±8.27	28.00	28.38±6.11	0.727
Doğum sayısı	1.00	1.48±1.86	0.00	1.37±1.81	2.00	2.13±1.57	<0.001
SKB(mm.Hg)	140.00	143.57±13.67	160.00	161.39±18.67	110.00	107.21±8.07	<0.001
DKB(mm..Hg)	90.00	92.17±8.15	100.00	102.64±11.71	70.00	67.44±7.75	<0.001
Gest. Yaş(hafta)	38.00	38.00±2.15	34.50	34.21±3.64	38.64	38.83±0.78	<0.001
Doğum kilosu(gr)	3000.00	2992.02±600.78	1965.00	1996.86±759.65	3320.00	3380.61±342.60	<0.001
APGAR 1.dak	7.00	7.32±1.13	6.50	5.66±2.40	8.00	7.80±0.74	<0.001
APGAR 5.dak	9.00	8.65±0.85	8.00	6.96±2.64	9.00	8.98±0.60	<0.001

M:medyan değer, Ort±SS: Ortalama±Standart sapma, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diastolik Kan Basıncı

Tablo 8. Hafif preeklampsi, ağır preeklampsi ve kontrol grubunun laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hafif preeklampsi		Ağır preeklampsi		Kontrol grubu		p
	M	Ort± ss	M	Ort± ss	M	Ort±ss	
BUN(mg/dL)	8.80	9.35±3.25	11.40	11.99±4.79	7.00	7.20±2.19	<0.001
Kreatinin(mg/dL)	0.58	0.58±0.11	0.66	0.69±0.21	0.48	0.49±0.09	<0.001
AST(UI/L)	22.00	24.63±10.39	32.00	100.92±272.33	20.00	21.08±5.89	<0.001
ALT(UI/L)	13.00	15.00±9.63	17.00	59.89±101.18	12.00	13.33±5.18	<0.001
Hemoglobin(gr/dL)	11.80	11.76±1.52	12.25	12.26±1.80	11.50	11.40±1.43	<0.001
Trombosit(10 ³ /mm ³)	234.50	240.73±70.84	209.50	215.51±97.72	254.00	266.87±53.82	<0.001
Lokosit(10 ³ /mm ³)	10.97	11.25±2.75	11.97	13.11±5.05	10.55	12.99±39.80	0.502
Notrofil(10 ³ /mm ³)	7.94	8.39±2.57	9.19	10.48±5.77	7.51	7.83±2.12	0.450
Lenfosit(10 ³ /mm ³)	2.16	2.14±0.58	2.01	2.16±1.01	2.05	2.17±.66	0.862
Monosit(10 ³ /mm ³)	0.58	0.62±0.31	0.58	0.65±0.57	0.55	0.58±0.18	0.098
Eozinofil(10 ³ /mm ³)	0.07	0.10±0.13	0.06	0.09±0.19	0.08	0.11±0.10	0.198
Bazofil(10 ³ /mm ³)	0.02	0.02±0.01	0.02	0.03±0.03	0.02	0.02±0.01	<0.001
MPV(fL)	10.80	10.90±1.32	10.75	11.01±1.39	10.20	10.74±7.00	0.861

M:medyan değer, ort±ss: Ortalama±standart sapma, p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Laboratuvar parametreleri şiddetine göre preeklamsi grubu hafif preeklamsi, ağır preeklamsi olarak 2 gruba ayrıldı. Hafif preeklamsi ve ağır preeklamsi grupları kendi arasında ikili grup olarak karşılaştırıldı ve değerlendirildi (Tablo 8). Hafif preeklamsi, ağır preeklamsi ve kontrol grubu olmak üzere üç grup arasında yapılan değerlendirmede, biyokimyasal parametrelerden BUN değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{***}<0.001$, Tablo 8). Üç grup arasında yapılan değerlendirmede biyokimyasal parametrelerden kreatinin, AST ve ALT değerleri açısından hafif ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu parametrelerin hafif ve ağır preeklamsinin ikili karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{***}<0.001$). Hemoglobin ve trombosit değerlerinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p^{***}<0.001$, Tablo 8).

NLR, PLR ve MLR değerleri hafif preeklamsi, ağır preeklamsi ve kontrol grupları arasında değerlendirildi (Tablo 9). Üç grup arasında yapılan NLR ve PLR de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Üç grup arasında NLR ve PLR de hafif preeklamsi ve ağır preeklamsi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (NLR $p^{***}<0.001$; PLR $p^{***}<0.001$). MLR de üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p >0.05$, Tablo 9).

NLR ve PLR' nin preeklamsi ve kontrol grubunu ayırt etmedeki yerini belirlemek için yapılmış ROC analizinde her iki inflamatuvar parametrenin ağır preeklamsiyi ayırt ettiği saptandı (Tablo 10). Analiz sonucunda NLR>4.69 olması %46.4 duyarlılık ve %72.0 özgüllükle preeklamsi varlığını öngördüğü saptandı (EAA: 0.588; $p^{**}<0.01$, Tablo 10). PLR<73.62 olması %31.4 duyarlılık ve %88.7 özgüllükle preeklamsi varlığını öngördüğü saptandı (EAA: 0.574; $p^{*}<0.05$, Tablo 10).

NLR, klinik ve biyokimyasal parametrelerin yapıldığı karşılaştırmalı ROC eğrisi şekil 1'da verilmiştir. Analiz sonucunda klinik verilerden sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı; biyokimyasal parametrelerden üre, kreatinin, AST ve ALT parametreleri NLR'ye göre eğrinin altında kalan alan daha büyük yer kapladığı saptanmıştır.

Tablo 9. Hafif preeklamsi, ağır preeklamsi ve kontrol grubunun NLR, PLR VE MLR oranlarının karşılaştırılması

	Hafif preeklamsi		Ağır preeklamsi		Kontrol grubu		p
	M-1	Ort± ss	M-2	Ort± ss	M	Ort±ss	
NLR	3.80	4.30±2.34	4.40	6.46±7.31	3.55	3.92±1.94	<0.001
PLR	107.88	122.41±62.25	97.05	144.06±339.95	126.48	131.48±40.59	<0.001
MLR	0.28	0.31±0.25	0.29	0.34±.25	0.26	0.28±0.09	0.160

M-1:Medyan değer, ort± ss: ortalama± standart sapma, M-2: Mean değer $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 10. Hafif preeklamsi ve ağır preeklamsi arasındaki; NLR ve PLR ROC analiz sonuçları

Kesim noktası	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	SH	p
NLR >4.69	0.464	0.720	0.588 (0.523 0.653)	0.033	0.008
PLR <73.62	0.314	0.887	0.574 (0.508 0.640)	0.025	0.025

EAA: Eğri altında kalan alan. SH: Standart Hata. $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. NLR: n/l oranı; PLR: p/l oranı

TARTIŞMA

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar sınıfında bulunan preeklampsi gebelikte ve sonrasında maternal ve fetal mortalite ve morbidite riskini artırmaktadır. Preeklampsi şiddetine göre kendi içinde hafif preeklampsi ve ağır preeklampsi olarak sınıflandırılmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında preeklampsinin kesin ve tek tedavisi doğum olduğu için hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve hızlı karar verilmesi gerekir.

Preeklampsinin gelişiminde iki aşama olduğu düşünülmektedir. Birinci aşama plasentasyonun yetersiz olması, ikinci aşama ise sistemik inflamatuvar yanıtı aktive eden proinflamatuvar faktörlerin hastalıklı plasentadan salınması ve bunun preeklampsi bulgularının oluşmasına neden olmasıdır (14). Bu sistemik ve kuvvetli inflamatuvar yanıtın yaygın endotelial disfonksiyona ve buna bağlı olarak da ciddi bir vazö konstrüksiyon ve hedef organ hasarına neden olduğu varsayılmaktadır (15). Bir diğer mekanizma ise nötrofil ve lenfositlerin hiperaktivasyonu ve immünolojik yanıtına bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin ve oto antikorların salınarak endotelial disfonksiyona neden olmasıdır (16).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı bir gebede monosit, makrofaj ve NK hücrelerinin lokal immün yanıtla anjiogenez, spiral arterin yeniden yapılandırıldığı ve trofoblast gelişimini indükleyerek plasental gelişime katkıda bulunduğu gösterilmiştir (17). Başka bir çalışmada sistemik inflamatuvar yanıtla ilgili olarak uyarılan monosit ve makrofajların desiduayı invaze ettikleri gösterilmiştir. Bu durumun spiral arterleri etkileyerek aterosklerozise neden olduğu ve plasental kan akımını bozarak eklampsi gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür (18).

Sistemik inflamatuvar yanıtı belirlemek için hemogramdan elde edilen NLR, PLR ve MLR gibi hematolojik parametrelerin kardiyovasküler, onkolojik ve metabolik hastalıklarda hastalığın varlığını ve şiddetini belirlemedeki yeri gösterilmiştir (19, 23). NLR ve PLR nin özellikle koroner arter hastalarında ve akut koroner sendromlar da mortalite ön gördürücüsü olduğu belirlenmiştir (24, 25). Yine yakın zamanda yapılmış çalışmalarda bu sistemik inflamatuvar yanıt belirteçlerinin preeklampsinin varlığı ve şiddetini ön gördürebileceği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların sonuçlarında oldukça tartışmalı bulgular olduğu görülmektedir (26, 28).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada NLR ve MLR' nin preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede yardımcı olacağı gösterilmiştir. Aynı çalışmada kötü obstetrik sonuçların MLR tarafından öngörülebildiği sonucuna varılmıştır (29). Bizim çalışmamızda MLR' nin preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirleme açısından istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.

Kurtoğlu ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada preeklampsi gebelerde NLR değeri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak preeklampsi başlangıcı ve şiddeti açısından NLR anlamlı bulunmamıştır (26). Yavuzcan ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da NLR' nin ağır preeklampsi gebelerde, sağlıklı gebe olmayan kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, ancak sağlıklı gebe olanlara kıyasla anlamlı bulunmamıştır (27). Diğer çalışmalarda da NLR preeklampsi gebelerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, aynı zamanda hafif preeklampsi grubunda NLR, ağır preeklampsi grubuna göre yüksek saptanmış. Bu sonuca göre yazarlar NLR preeklampsinin şiddetini ön gördürücü bir parametre olabileceği vurgulanmıştır (29, 31). Yakın zamanda yapılan bir meta analiz incelemesinde NLR' nin tanısalla doğruluğunun yetersiz özgüllüğe, ancak preeklampsi tanısı için kabul edilebilir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir (32). Pawler ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada preeklampsinin gelişimini ve şiddetini araştırmak amaçlı erken ikinci trimesterde artmış NLR ve serum β -HCG düzeyini tayin ederek takiplerinde preeklampsi ve şiddetli preeklampsi gelişen aynı hastalarla karşılaştırmışlar ve NLR preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede yardımcı olacağını göstermişler (33). Bizim çalışmamızda NLR' nin preeklampsiyi öngördüğü ve şiddetini belirlemede yardımcı bir parametre olabileceği gösterilmiştir.

Yapılan farklı çalışmalarda PLR' nin hasta gruplarında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (30, 34, 35). Bizim çalışmamızda PLR' nin preeklampsiyi öngördüğü ve şiddetini belirlemede yardımcı bir parametre olabileceğini gösterdik.

Bizim çalışmamızda yaptığımız ROC eğrisi analizleri sonucunda klinik ve biyokimyasal parametreler preeklampsiyi öngörmede ve şiddetini belirlemede NLR ve PLR' den daha üstün olduğu sonucuna vardık. NLR ve PLR preeklampsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede tek başlarına kullanılabilecek parametreler olamayacağı sonucuna vardık. NLR ve PLR preeklampsiyi gösterme ve şiddetini tanımlayabilmek için klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri ile birlikte yardımcı parametreler olarak kullanılabileceğini gösterdik.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif yapılması, hasta sayısının azlığı çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

SONUÇ

Preeklampsi maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu bir sendromdur. Özellikle ağır preeklampsi komplikasyon oranı yüksek ve maternal mortalite riskini artırmaktadır. Preeklampsiyi öngörebilecek veya şiddetini tespit etmemize yardımcı olabilecek hızlı çalışılabilen ve ucuz olan parametrelere ihtiyaç vardır. Bu parametreler özellikle ağır preeklampsi gelişebilecek hastaların önceden tespitinde

yardımcı olacak; preeklamsiyeye bağlı maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin azalmasına yardımcı olacaktır.

Bu araştırma sonucunda NLR ve PLR' nin preeklamsiyi öngörme ve şiddetini belirlemede klinik göstergeler ve laboratuvar parametreleri ile beraber yardımcı bir parametre olabileceğini göstermektedir. MLR'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. NLR, PLR ve MLR uygulanması ve ulaşılabileceği kolay olan değerlendirmeler olup preeklamsiyi öngörmesi ve şiddetinin belirlenmesi açısından daha fazla sayıda hasta değerlendirilmesi ve araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

BİLDİRİMLER

Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek

Bu çalışma ile ilgili olarak hiçbir kurumdan finans desteği sağlanmamıştır.

Etik Kurul Beyanı

Bu çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.07.2020 tarih ve 08 sayılı yazı ile etik kurul izni alınmış olup Helsinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Bu makalenin Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Dr. Umut Kudret'in yapmış olduğu 674734 nolu tıpta uzmanlık tezinden (17.12.2021) türetilmiş olduğunu beyan ederiz.

Yazarlık Katkıları

Konsept: U.K., M.D.Ö., Dizayn: U.K., M.D.Ö., Veri Toplama veya İşleme: U.K., M.D.Ö., Analiz veya Yorumlama: U.K., M.D.Ö., Literatür Arama: U.K., M.D.Ö., Yazan: U.K., M.D.Ö.

KAYNAKLAR

1. Hebisch G. Hypertonie und Schwangerschaft [Hypertension and pregnancy]. Praxis (Bern 1994). 2003 Dec 10; 92(50): 2137-43. German. <https://doi.org/10.1024/0369-8394.92.50.2137>
2. Sağol S, Özkinay E. Lipid peroxidation in the etiopathogenesis of preeclampsia. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology. 2000; 10(1): 7 - 15.
3. Ray JG, Wanigaratne S, Park AL, Bartsch E, Dzakupas S, Urquia ML. Preterm preeclampsia in relation to country of birth. Journal of perinatology : Official journal of the California Perinatal Association. 2016; 36(9): c718-22. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.73>
4. Lenfant C. Report of The National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. 2000. Am J Obstet Gynecol 183: S1-S22. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn). 2001; 3: 75-88.
5. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004; 114 (Supplement 2): 555-76.
6. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Obstetrics & Gynecology. 2020; 135(6): 1492-5. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003892>
7. Çankaya A, Savan K. Preeklamsi ve normal gebelik olgularında plasenta lokalizasyonunun uterin arter doppler S/D oranlarına etkisi. Perinatoloji Dergisi. ARALIK 1999; 7(4): 315-8.
8. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. Advances in chronic kidney disease. 2013; 20(3): 265-70. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2013.02.003>
9. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ (Clinical research ed). 2005; 330 (7491): 576-80. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7491.576>
10. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH Position Paper: Hypertension in Pregnancy. The Journal of Clinical Hypertension. 2009; 11(4): 214-25. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2009.00085.x>
11. Duan D-M, Niu J-M, Lei Q, Lin X-H, Chen X. Serum levels of the adipokine chemerin in preeclampsia. J Perinat Med [Internet]. 2012 2012/02//; 40(2): [121-7 pp.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/22117111> <https://doi.org/10.1515/JPM.2011.127>
12. Luis B, Alice S-S, Alexandre Q, Irene R. Similarities Between Pre-Eclampsia and Atherosclerosis: A Protective Effect of Physical Exercise? Current Medicinal Chemistry. 2008; 15(22): 2223-9. DOI: <https://doi.org/10.2174/092986708785747553>
13. 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. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>
14. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. Placenta. 2009; 30 Suppl A:S38-42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.021>
15. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. Circulation. 2011; 123(24): 2856-69. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127>

16. Laresgoiti-Servitje E, Gómez-López N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Human reproduction update*. 2010;16(5):510-24. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq007>
17. Svensson-Arvelund J, Ernerudh J, Buse E, Cline JM, Haeger JD, Dixon D, et al. The placenta in toxicology. Part II: Systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicologic pathology*. 2014; 42(2): 327-38. <https://doi.org/10.1177/0192623313482205>
18. Faas MM, Spaans F, De Vos P. Monocytes and macrophages in pregnancy and preeclampsia. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00298>
19. Zhang WW, Liu KJ, Hu GL, Liang WJ. Preoperative platelet/lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015; 36(11): 8831-7. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3533-9>
20. 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. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016; 196: 60-3. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.10.025>
21. Pek E, Beyazit F, Korkmaz NS. Predictive value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Vaginitis. *Pakistan journal of medical sciences*. 2021; 37(1): 250-5. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.1.2774>
22. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Predict Diabetic Retinopathy. *International journal of environmental research and public health*. 2015; 12(8): 10009-19. <https://doi.org/10.3390/ijerph120810009>
23. Kocas C, Yildiz A, Abaci O, Karaca OS, Firdin N, Dalgic Y, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Contrast-Induced Nephropathy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Angiology*. 2015; 66(10): 964-8. <https://doi.org/10.1177/0003319715578057>
24. Ayhan SS, Oztürk S, Erdem A, Ozlü MF, Ozyaşar M, Erdem K, et al. [Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2013; 41(3): 185-90. <https://doi.org/10.5543/tkda.2013.83030>
25. 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. *Kardiologia polska*. 2015; 73(12): 1310-6. <https://doi.org/10.5603/KP.a2015.0098>
26. 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. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015; 28 (1): 97-9. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.905910>
27. 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. *Ginekologia Polska*. 2014; 85(3): 197-203.
28. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender C, Erkaya S, Dede H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014; 180: 12-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.042>
29. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu JY, Zhang LL, Tao YM, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2019; 132: 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.02.001>
30. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kıran H. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *Pregnancy hypertension*. 2016; 6(1): 22-5. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.01.005>
31. Sachan R, Patel M, V, Sachan P, Shyam R. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*. 2017; 3(2): 79-83. <https://doi.org/10.4103/jcrsm.jcrsm-27-17>
32. 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*. 2019; 98(51): e18496. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018496>
33. Panwar M, Kumari A, Hp A, Arora R, Singh V, Bansawal R. Raised neutrophil lymphocyte ratio and serum beta HCG level in early second trimester of pregnancy as predictors for development and severity of preeclampsia. *Drug discoveries & therapeutics*. 2019; 13(1): 34-7. <https://doi.org/10.5582/ddt.2019.01006>
34. Mannaerts D, Heyvaert S. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? 2019; 32(9): 1412-9.
35. Yücel B, Ustun B. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy hypertension*. 2017; 7: 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002>