

PREEKLAMPSİDE SİSTEMİK ENFLAMATUAR CEVAP BELİRTEÇLERİ

Systemic Inflammation Response Markers in Preeclampsia

Taylan ONAT (0000-0002-8920-1444), Demet AYDOĞAN KIRMIZI (0000-0001-7849-8214), Melike DEMİR ÇALTEKİN(0000-0001-8797-7794), Emre BAŞER (0000-0003-3828-9631), Ethem Serdar YALVAÇ (0000-0001-9941-4999)

ÖZET

Amaç: Preeklampitik ve sağlıklı gebelerde; sistemik enflamatuar cevap belirteçlerinin değerlendirilmesi ve hastalığı predikte etmedeki etkisinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mart 2017/Mayıs 2019 tarihleri arasında yapılmış, retrospektif bir çalışmadır. Preeklampitik hastalar ile sağlıklı gebelerin verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sistemi taranarak elde edildi. Kontrol grubu oluşturulurken PE grubu ile yaş ve VKİ parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına dikkat edildi. Gestasyonel diyabetes mellitus, tip I-II diyabetes mellitus, çoğul gebelikler, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, tiroid hastalıkları, kronik enflamatuar hastalıklar, akut enfeksiyonlar ve kortikosteroid kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 39 preeklampitik gebe ve 91 sağlıklı gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş ortalaması 30.5±5.26; vücut kitle indeksi ortalaması 27.9±4.28 idi. Gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi değerleri anlamlı değildi. Parite, sistolik ve diastolik kan basınçları gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı. Fakat nötrofil/lökosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda preeklampitik ve sağlıklı grupta sistemik enflamatuar cevap belirteçleri açısından farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Gebelik; hipertansiyon; preeklampsi; enflamasyon

ABSTRACT

Aim: In preeclamptic and healthy pregnant women; the evaluation of systemic inflammatory response markers and determining the effect in predicting the disease.

Material and Methods: Our study is a retrospective study conducted between March 2017 / May 2019. The data of preeclamptic patients and healthy pregnant women were obtained by scanning patient files and hospital information management system. While forming the control group, it was paid attention that there was no statistically significant difference for age and BMI parameters between groups. Pregnant women with gestational diabetes mellitus, type I-II diabetes mellitus, multiple pregnancies, kidney diseases, liver diseases, thyroid diseases, chronic inflammatory diseases, acute infections and using corticosteroids were excluded.

Results: Thirty nine preeclamptic pregnant women and 91 healthy pregnant women were included in the study. The average age included women in the study was 30.5 ± 5.26; mean body mass index was 27.9 ± 4.28. Age and body mass index values were not significant between the groups. Parity, systolic and diastolic blood pressures were significantly different between the groups. However, when neutrophil / leukocyte ratio (NLR), platelet / lymphocyte ratio (PLR) and lymphocyte / monocyte (LMR) ratio were evaluated, no significant difference was found between the groups.

Conclusion: In our study, no difference was found in terms of systemic inflammatory response markers in preeclamptic and healthy groups.

Keywords: Pregnancy; hypertension; preeclampsia; inflammation

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.,
Yozgat,Türkiye

Taylan ONAT, Dr. Öğr. Üyesi
Demet AYDOĞAN KIRMIZI, Dr. Öğr.
Üyesi
Melike DEMİR ÇALTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi
Emre BAŞER, Dr. Öğr. Üyesi
Ethem Serdar YALVAÇ, Prof. Dr.

İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Taylan ONAT
Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.
Yozgat,Türkiye
Tel: +90 505 522 52 75
e-mail: onat.taylan@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 12.02.2020
Kabul tarihi/Accepted: 16.04.2020
DOI: 10.16919/bozoktip.688220

Bozok Tıp Derg 2020;10(2):159-63
Bozok Med J 2020;10(2):159-63

GİRİŞ

Preeklampsi (PE), genellikle 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan multisistemik, idiyopatik bir hastalıktır. Sıklığı dünya genelinde değişiklik gösterebilir % 2-8 arasındadır (1). Maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerindendir. Yaş (>40), obezite, iki gebelik arasındaki süre (>7 yıl), ailede PE hikayesi, daha önce PE geçirmek, kronik hastalık varlığı ve kötü obstetrik hikaye genellikle nullipar hastalığı olarak bilinen PE'nin risk faktörlerindedir. Ayrıca son yıllarda artan yardımcı üreme teknikleri kullanımı ile PE birliktelik göstermektedir (2). The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Task Force on Hypertension in Pregnancy Group gebelikte görülen hipertansif hastalıkları aşağıdaki gibi yeniden sınıflandırmıştır (3):

- PE-eklampsi
- Kronik hipertansiyon (HT)
- Kronik HT'ye süperimpoze PE
- Gestasyonel HT

PE'nin dinamik bir süreç olduğunu, dolayısıyla ilerleme eğiliminde olduğu için "hafif PE" tanısının kullanımı önerilmemektedirler (3). Etiyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulmamakla beraber vasküler endotelial hasar, genetik yatkınlık, artmış oksidatif stres, anormal trofoblast invazyonu ve abartılı enflamatuvar cevap gibi birçok hipotez mevcuttur (4-6). Şu anki bilimize göre doğum dışında PE'yi sonlandırabilecek herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Bu durumda iyatrojenik preterm doğumlara yol açarak neonatal morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Tedavide seçeneklerin olmayışı hastalığı önlemek veya daha yakından takip edebilmek için tarama testlerinin önemini ortaya çıkarmaktadır.

PE'nin patofizyolojisine bakıldığında enflamatuvar cevaptaki artışın varlığı dikkat çekmektedir. Preeklampsideki enflamatuvar ve immünolojik yanıtların hiperaktivasyonu, nötrofil sayısında belirgin bir artışa, nötrofillerde endotel hasarı ve disfonksiyonuna yol açan süperoksit üretimine doğru değişime neden olmaktadır (7). Bu çalışmanın amacı preeklampsi ve sağlıklı gebelerde; hematolojik enflamatuvar cevap parametrelerinin değerlendirilmesi ve hastalığı predikte etmedeki etkisinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2017/Mayıs 2019 tarihleri arasında, Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, Lokal Etik Kurul'dan (2017-KAEK-189_2019.12.11_13) onay alındıktan sonra yapılmıştır. Bu çalışmadaki veriler retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden toplanmıştır.

Katılımcılar PE grubu ve kontrol (sağlıklı) grubu olarak ayrılmıştır. PE tanısı The ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy Group'un tanımladığı şu kriterlere göre konulmuştur (3): En az dört saat aryla ölçülen iki kan basıncının 140/90 mmHg veya üstünde olması; 24 saatlik idrarda 300 mg veya üstünde protein olması, 24 saatlik idrarda protein bakılmıyorsa spot idrarda +1 protein olması. Gestasyonel diyabetes mellitus, tip I-II diyabetes mellitus, çoğul gebelikler, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, tiroid hastalıkları, kronik enflamatuvar hastalıklar, akut enfeksiyonlar ve kortikosteroid kullanan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak elektif olarak sezaryen ile doğurtulacak hastaların pre-operatif dönemdeki sonuçları alınmıştır. PE grubunda ise hospitalizasyon sırasında ilk alınan sonuçlar kullanılmıştır.

Kontrol grubu oluşturulurken PE grubu ile yaş ve VKİ parametrelerinde istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına dikkat edildi. Tüm gebelerin yaş, obstetrik hikayesi (gravida, parite gibi), vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik-diyastolik kan basıncı, tam kan sayımından hesaplanan belirteçler [nötrofil/lökosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR)] ve PE grubunun 24 saatlik idrarda protein değerleri kaydedildi.

Çalışmanın verilerinin istatistiksel analizi SPSS 20.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin dağılımı görsel (histogram) ve analitik (Kolmogorov-Smirnov test) testler ile değerlendirilmiştir. Katılımcıların temel özellikleri ortalama±standard sapma şeklinde gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar, verilerin normal dağılıp-dağılmamasına göre student-T test veya Mann-Whitney U test ile yapılmıştır. P değeri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 130 gebe 2 gruba ayrıldı. PE grubu 39 gebeden, kontrol grubu 91 sağlıklı gebeden oluştu. Tüm gebeler dikkate alındığında yaş ortalaması 30.5 ± 5.26 ; VKİ ortalaması 27.9 ± 4.28 idi (Tablo 1). PE grubunda ortalama 24 saatlik idrarda protein miktarı 1200 ± 1879 mg/dl olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile PE grubu ile karşılaştırıldığında yaş ($p=0.851$), VKİ ($p=0.254$) ve gravida ($p=0.531$) parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2). Sistolik ve diyastolik kan basınçları ($p<0.001$) ile parite ($p=0,048$) iki grup arasında anlamlı olarak farklı çıkmıştır. NLR, PLR, LMR, plateletkrit ve MPV değerleri ile platelet sayısında gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 1. Gebelerin demografik özellikleri ve tam kan sayımı parametreleri

Özellikler	Ortalama	Standart sapma
Yaş	30,50	5,26
VKİ	27,90	4,28
Gravida	2,89	1,46
Parite	1,65	1,24
Lökosit (x103/ μ L)	9,72	2,43
Hemoglobin (gr/dl)	12,20	1,33
Platelet (x103/ μ L)	231	80

TARTIŞMA

PE, etiyojisi henüz net olarak bilinmeyen, maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebi olmaya devam eden, insan gebeliklerine özgü multisistemik bir hastalıktır. Anne sağlığı açısından bu denli önemli olması sebebiyle PE'nin erken tanısını sağlayabilecek ve PE'yi öngörebilecek testler yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu çalışmada PE ile kolay ve ucuz bir kan testi olan tam kan sayımından elde edilen, sistemik enflamatuvar cevap (SIR) belirteçleri olarak adlandırılan (NLR, PLR, LMR gibi) belirteçlerin ilişkisi araştırılmıştır. Bu belirteçlerle PE arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Literatürde PE ile platelet belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların temelinde PE'de artmış platelet fonksiyonlarının gösterilmiş olması yatmaktadır (8). Bu çalışmalar gerek PE'yi öngörmek gerekse PE'nin ciddiyetini değerlendirmek için yapılmıştır. MPV plateletlerin büyüklüğünü gösteren bir parametredir ve PE ile ilişkisi en çok çalışılan belirteçlerden birisidir. Bu konudaki çalışmaların sonuçları heterojendir. Bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı çalışmalardan birinde 211 preeklampsi gebe, 460 sağlıklı gebe ile karşılaştırılmış ve MPV'nin preeklampsinin ciddiyetini öngörebileceği sonucuna varmışlardır (9). Sonuçları bu çalışmaya benzer çalışmalar literatürde mevcuttur (10, 11).

Tablo 2. Grupların sistemik enflamatuvar cevap belirteçlerinin karşılaştırılması

Parametreler	PE grubu (N:39)	Kontrol grubu (N:91)	P değeri
Yaş	30.5 ± 4.78	30.54 ± 5.47	0.851
VKİ	28.19 ± 3.29	27.65 ± 4.84	0.254
Gravida	2.84 ± 1.70	2.91 ± 1.34	0.531
Parite	1.35 ± 1.26	1.78 ± 1.21	0.048
Sistolik KB (mmHg)	156.40 ± 17.80	101.40 ± 6.07	<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	96.70 ± 13.10	60.90 ± 7.84	<0.001
Lökosit (x103/ μ L)	10.49 ± 3.09	9.38 ± 2.00	0.169
Hemoglobin (gr/dl)	12.18 ± 1.42	12.20 ± 1.28	0.964
Platelet (x103/ μ L)	220.61 ± 86.74	235.65 ± 77.05	0.129
Plateletkrit (%)	0.24 ± 0.08	0.25 ± 0.08	0.301
MPV (fl)	10.63 ± 1.07	11.62 ± 9.84	0.798
NLR	4.53 ± 2.84	3.40 ± 1.18	0.058
LMR	4.06 ± 2.23	3.52 ± 1.43	0.403
PLR	121.61 ± 67.07	121.73 ± 46.44	0.305
Protein (mg/l)	1200 ± 1879		

Fakat bu çalışmaların tersine MPV'nin PE'nin ciddiyetini gösteremeyeceğini düşündüren çalışmalarda vardır (12). MPV ile kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (11). MPV aynı zamanda PE'yi öngörmek ve erken tanı koymak içinde çalışılmıştır. Hassan ve ark. (13) yaptıkları çalışmada solubl E-selektin ve platelet belirteçlerini PE erken tanısı için kullanmışlar ve kullandıkları parametrelerin beraber kullanılmasının erken tanıda yardımcı olabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda MPV ile PE arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Enflamatuvar ve immün yanıt arasındaki denge gebeliğin devamı için önemlidir. Bu denge blastokist implantasyonunu, trofoblast hücrelerinin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve infiltrasyonunu uyarır, aynı zamanda plasentanın büyümesini ve gelişimini destekler (14). Spiral arterlerde sitotrofoblastların yetersiz invazyonunun PE'nin oluşumunu başlattığı düşünülmektedir. Bu yetersiz invazyon utero-plasental kan akımının azalmasına ve plasentanın yetersiz perfüzyonuna yol açmaktadır. Yetersiz perfüzyona sekonder olarak oluşan hipoksik durum reaktif oksidatif ürünler ile plasentada oksidatif strese ve plasental disfonksiyona neden olmaktadır (15). Bu hipoksik durum aynı zamanda salınan enflamatuvar sitokinler ve anti-anjiojenik faktörler ile aktive olan monosit ve nötrofiller aracılığıyla enflamasyonu indüklemektedir (7). PE ile yardımcı T hücreleri üzerinden gerçekleştirilen enflamatuvar cevabın düzenlenmesi arasında ilişki gösterilmiştir (16). Sistemik enflamasyon ve immün dengenin etkin göstergeleri olarak kabul edilen SIR belirteçleri obstetrik komplikasyonlarda, metabolik sendromda, çeşitli kanser türlerinde ve sepsiste çalışılmıştır (17-20). Literatürde SIR belirteçlerinin PE'yi öngörmede veya PE'nin ciddiyetini değerlendirmedeki yerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Yücel ve Üstün (10) ile Yavuzcan ve ark. (21) yaptıkları çalışmalarda NLR ile PE arasında ilişki saptayamamışlardır. Bunun yanında NLR'nin PE'de anlamlı olarak yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur (22, 23). Toptaş ve ark. (23) yaptıkları çalışmada NLR'yi PE'de anlamlı olarak yüksek saptamışlardır, fakat bu yükseklik ile hastalığın ciddiyeti arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir. Yine benzer çalışmalarda ise NLR, PE grubunda hem anlamlı

olarak yüksek bulunmuş hem de hastalığın ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur (24, 25). Çalışmamızda NLR ile PE arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

PE'de platelet sayısının düşmesi, PE ile PLR arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara dayanak olmuştur. Gogoi ve ark. (22) PE gelişimi açısından yüksek riskli hasta grubunda yaptıkları çalışmada PLR'nin PE'yi öngörmek için kullanışlı olabileceğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada ise PLR'nin aynı zamanda PE'nin ciddiyetini gösterebileceğini saptanmıştır (26). Genel olarak bu çalışmalarda PLR'nin düşük olmasının PE için anlamlı olduğu ileri sürülmüştür. Yücel ve Üstün'ün yaptıkları çalışma ise bizim çalışmamızda olduğu gibi PLR ile PE arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (10).

SIR belirteçleri, çeşitli hastalıkların tanı, prognoz ve terapötik değerlendirmesinde önemli rol oynayan enflamatuvar aktivatörler (nötrofiller/monositler) ve regülatörler (lenfositler) tarafından hesaplanan oran endeksleridir. Monositler PE'de salgıladıkları sitokinler aracılığıyla rol oynamakla beraber, aynı zamanda ürettikleri serbest oksijen radikalleri de PE gelişimine etki etmektedir (27). PE'de plasentadan salınan anti-anjiojenik faktörler ve plasental mikropartiküller de monositleri aktive etmektedir (28, 29). Wang ve ark. (30) yaptıkları çalışmada NLR ve LMR'yi PE'nin ciddiyetinin belirlenmesi, hastalığın kliniğinin ve prognozunun saptanmasında efektif bulmuşlardır. Biz çalışmamızda LMR ile PE arasında bir ilişki saptamadık.

Çalışmamızın sonuçları düşünüldüğünde literatürle genel olarak uyumsuz olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara çalışma grubunun küçük olması ve yine çalışma grubunun homojen olmaması (hafif-ağır PE, erken-geç başlangıçlı PE) sebep olarak gösterilebilir. Bunun yanında literatür incelendiğinde bu konudaki çalışmaların genel olarak retrospektif olduğu, anlamlılık gösterilen araştırmalarda bile SIR belirteçlerinin PE'yi öngörmedeki sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğu göze çarpmaktadır. Bu konuda prospektif, randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wong TY, Groen H, Faas MM, van Pampus MG. Clinical risk factors for gestational hypertensive disorders in pregnant women at high risk for developing preeclampsia. *Pregnancy Hyperten-*

- sion: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2013;3(4):248-53.
2. Erez O, Vardi IS, Hallak M, Hershkovitz R, Dukler D, Mazor M. Preeclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2006;19(3):141-6.
 3. Obstetricians ACo, 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.
 4. Pijnenborg R, Vercruyse L, Carter AM. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodelling in the placental bed of the chimpanzee. *Placenta*. 2011;32(5):400-8.
 5. Redman C, Sargent I. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30:38-42.
 6. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(3):375-84.
 7. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of leukocyte biology*. 2013;94(2):247-57.
 8. Holthe MR, Staff AC, Berge LN, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(4):1128-34.
 9. Özdemirci Ş, Başer E, Kasapoğlu T, Karahanoğlu E, Kahyaoglu I, Yalvaç S, et al. Predictivity of mean platelet volume in severe preeclamptic women. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(4):474-82.
 10. 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: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2017;7:29-32.
 11. Thalor N, Singh K, Pujani M, Chauhan V, Agarwal C, Ahuja R. A correlation between platelet indices and preeclampsia. *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2019;41(2):129-33.
 12. Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2012;26(5):403-6.
 13. Hassan HE-S, Azzam H, Othman M, Hassan M, Selim T. Soluble E-selectin, platelet count and mean platelet volume as biomarkers for pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2019;17:1-4.
 14. Mor G, Kwon J-Y. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4):S131-S7.
 15. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *The Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
 16. Tarnowska-Mądra U, Leibschan J, Kowalska B, Filipp E, Kozar A, Nimer A, et al. Levels of immunoreactive cytokines in serum of women with preeclampsia or severe pregnancy hypertension. *Ginekologia polska*. 2010;81(3).
 17. Vahit D, Akboga MK, Samet Y, Hüseyin E. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomarkers in medicine*. 2017;11(7):535-40.
 18. Yu W, Dou Y, Wang K, Liu Y, Sun J, Gao H, et al. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio but not platelet lymphocyte ratio predicts survival and early relapse in patients with oral, pharyngeal, and lip cancer. *Head & neck*. 2019.
 19. Westerdijk K, Simons KS, Zegers M, Wever PC, Pickkers P, de Jager CP. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PloS one*. 2019;14(2):e0212861.
 20. Kan E, Emektar E, Corbacioglu K, Safak T, Sariaydin T, Cevik Y. Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department. *The American journal of emergency medicine*. 2019.
 21. Yavuzcan A, Caglar M, Ustun Y, Dilbaz S, Yidiz E, Ozbilgec S, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekologia polska*. 2014;85(3).
 22. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Fimal P, Rajaram S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;144(1):16-20.
 23. 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.
 24. 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 Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2016;6(1):22-5.
 25. Abd-Alazim M, Mohammad AH, Radwan MS, Shokr AA. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio A Useful Marker to Predict the Severity of Pre-Eclampsia? *Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;73(5).
 26. Kholief A, Swilam R, Elhabashy A, Elsherief R. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and c-reactive protein as markers for severity of pre-eclampsia. *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care*. 2019;6(1):1.
 27. Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(1):80-6.
 28. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thrombosis Research*. 2009;123:S93-S9.
 29. Redman C, Sargent I. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta*. 2000;21(7).
 30. Wang J, Zhu Q-W, Cheng X-Y, Liu J-y, Zhang L-l, Tao Y-M, et al. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2019;132:29-34.