

Erken ve geç preeklampside birinci trimester inflamasyon belirteçlerinin yeri

Cenk Gezer, Atalay Ekin, Mehmet Özeren, Cüneyt Eftal Taner, Muhittin Eftal Avcı, Aşkın Doğan

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir

Özet

Amaç: Çalışmamızda gebeliğinde erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı preeklampsisi gelişen hastaların birinci trimester nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR), eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyleri arasındaki farkın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimizde preeklampsisi tanısı almış 118 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı preeklampsisi olarak iki gruba ayrıldı. Birinci trimester laboratuvar verileri toplandı ve iki grup inflamasyon belirteçleri açısından incelendi.

Bulgular: Her iki grup arasında inflamasyon belirteçleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Erken preeklampsisi grubunda doğum haftası, ortalama doğum kilosu ve ortalama yenidoğan persantil değerleri (sırasıyla 33.12 ± 3.05 hafta, 1703 ± 640 gram ve 11.15 ± 15.54 persantil) geç preeklampsisi grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla 37.42 ± 1.50 hafta, 2760 ± 580 gram ve 29.16 ± 30.36 persantil; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.002$). Erken preeklampsisi grubunda sezaryen ile doğum oranı ve gelişme geriliği olan bebek sıklığı ise (sırasıyla %100 ve %64) geç preeklampsisi grubuna göre anlamlı derecede fazla bulundu (sırasıyla %86 ve %37; $p = 0.024$, $p = 0.018$).

Sonuç: Erken preeklampside gelişme geriliği sıklığının daha fazla olması plasental bir patolojinin bu grupta daha ön planda olduğunu düşündürmektedir. Biz bu patolojinin sistemik yansımaları erken gebelik haftalarındaki inflamasyon belirteçleri açısından değerlendirdiğimizde herhangi bir fark saptayamadık.

Anahtar sözcükler: İnflamasyon, preeklampsisi, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı.

Abstract: The role of the first trimester inflammation markers at early and late preeclampsia

Objective: Our aim was to compare the difference between the levels of first trimester neutrophil/lymphocyte rate (NLR), platelet/lymphocyte rate (PLR), red blood distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) in patients developing early-onset or late-onset preeclampsia during their pregnancies.

Methods: In our clinic, 118 patients diagnosed as preeclampsia were evaluated retrospectively. The patients were separated into two groups as early-onset and late-onset preeclampsia. First trimester laboratory data were collected and the two groups were evaluated in terms of inflammation markers.

Results: No significant difference was found among two groups in terms of inflammation markers. Birth week, mean birth weight and mean newborn percentile values (33.12 ± 3.05 weeks, 1703 ± 640 g and 11.15 ± 15.54 percentile, respectively) of early preeclampsia group were found to be significantly lower than the late preeclampsia group (37.42 ± 1.50 weeks, 2760 ± 580 g and 29.16 ± 30.36 percentile, respectively; $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.002$). The rate for delivery by cesarean section and the incidence for baby with growth retardation in the early preeclampsia group (100% and 64%, respectively) was significantly higher than the late preeclampsia group (86% and 37%, respectively; $p = 0.024$, $p = 0.018$).

Conclusion: High rate of growth retardation in early preeclampsia brings to mind that a placental pathology has a significant role in this group. We found no difference when we evaluate the systemic reflection of this pathology in terms of the inflammation markers in early weeks of gestation.

Keywords: Inflammation, preeclampsia, platelet, neutrophil/lymphocyte rate, platelet/lymphocyte rate.

Giriş

Preeklampsisi (PE), daha önce normotansif olduğu bilinen bir gebede 20. gebelik haftasından sonra ortaya çı-

kan hipertansiyon (HT) ve eşlik eden proteinüri ile karakterize bir hastalıktır.^[1] Gebeliklerin %3-5'inde görülen bu hastalık, dünya çapında görülen maternal mortalitenin



%12'sinden sorumlu tutulmaktadır.^[1,2] Hastalık bulgularının 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkması erken başlangıçlı PE olarak adlandırılırken, 34. haftadan sonra tespit edilmesi geç başlangıçlı PE olarak tanımlanır.^[3]

Preeklampsiyi açıklamak için birçok patolojik mekanizma öne sürülmüştür. Literatürde birinci trimesterdeki defektif trofoblastik invazyonun PE'ye yol açtığı bildirilmiştir.^[4] Öne sürülen bir diğer mekanizma ise, gebenin bağışıklık sistemindeki değişikliklerin artmış inflamatuvar yanıtı neden olarak hatalı plasentasyona yol açması ve bunun sonucunda kapiller permeabilitede artış, mikrovasküler tromboz ve artmış vasküler tonusun meydana gelmesidir.^[4,5] Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada gebeliğin 14. gününde düşük tek doz endotoksin verilen farelerden sadece gebe olanlarda HT ve proteinüri meydana gelmiştir.^[6] Bu durum bize implantasyon ve plasentasyon sırasında meydana gelen bir inflamatuvar reaksiyonun ileriki dönemde PE ile sonuçlanabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

İnflamasyon, gebe olmayan hastalarda görülen HT patogeneğinde, kardiyovasküler sistem hastalıklarının (KVH) başlangıcı ve progresyonunda da rol oynar.^[7-9] Gestasyonel proteinürik HT olarak da tanımlanan PE'nin gebe olmayan hastalarda ortaya çıkan KVH ile benzer yanlarının olması bize her iki hastalığın artmış sistemik inflamasyona dayalı ortak bir patolojik süreçte sahip olabileceğini düşündürmektedir.^[10] Pratikte bu hastalıklardaki sistemik inflamasyonun düzeyi, bazı kan parametreleri ya da formüller kullanılarak kolay bir şekilde değerlendirilebilir.

Son zamanlarda periferik kandaki nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) gibi sistemik inflamasyonu gösteren ve basit bir tam kan sayımı (hemogram) tetkiki ile kolayca elde edilen belirteçler ile yapılan çalışmalar ilgi çekmektedir. Bu çalışmalarda yüksek NLR'nin artmış kardiyovasküler risk ve bazı malignensilerde de artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[7,11] Artmış trombosit aktivasyonunun göstergesi olan ortalama trombosit hacmi (MPV) ve PLR de aterosklerozun başlangıcı ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.^[7,11] RDW ise gebe olmayan hastalardaki HT şiddeti ve varlığı ile ve ayrıca da non-dipper HT ile ilişkili bulunmuştur.^[12,13] Literatürde, sistemik inflamasyonun göstergesi kabul edilen ve klinik olarak kullanımı yaygınlaşmaya başlayan NLR, PLR ve RDW'nin, PE hastalarındaki birinci trimester düzeyini araştırarak çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda erken ve geç PE tanısı alan gebelerin 1.

trimester NLR, PLR, MPV ve RDW düzeyleri arasındaki farkın karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmamıza Ocak 2010 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatalogi Kliniği'nde PE tanısı konulan 118 hasta dahil edildi. Preeklampsi tanısı 'American College of Obstetrics and Gynecology' kriterlerine göre konuldu.^[14] Tanı konulan tüm PE hastaları 22-40 hafta arasında olup, 34 hafta öncesinde tanı alan hastalar erken PE, 34 hafta ve sonrasında tanı alan hastalar ise geç PE olarak gruplandırıldı. Tüm hastaların birinci trimester (7-14 hafta) hemogram değerleri tarandı ve birden fazla hemogram sonucu olması durumunda 7. haftaya en yakın olan değerler kabul edildi. Doksan iki hastanın doğum verilerine ulaşılırken, 26 hastanın doğum verilerine çeşitli nedenlerle dış merkezde doğum yapmaları sebebiyle ulaşılamadı.

Herhangi bir sistemik rahatsızlığı, akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı olan, daha önceden herhangi bir hematopoetik sistem hastalığı öyküsü, malignensi öyküsü ya da kan tablosunu etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların demografik bilgileri, birinci trimester hemogram değerleri, tanı aldığı hafta, doğum şekli, cinsiyet, doğum kilosu ve yenidoğan persantil bilgileri hasta kayıtları geriye yönelik incelenerek elde edildi.

Tam kan sayımı merkezimiz laboratuvarında Coulter LH 750 cihazı (Beckman Coulter, Brea, CA, ABD) ile çalışıldı. Nötrofil/lenfosit oranı, mutlak nötrofil sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek, PLR ise mutlak trombosit sayısı mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplandı. Fetal persantil değerleri Hadlock formülü kullanılarak hesaplandı, 5 persantil altındaki değerler gebelik haftası için küçük (SGA) olarak kabul edildi.^[15]

Çalışma grubu erken ve geç PE grupları arasındaki birinci trimester inflamasyon belirteçleri açısından değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ve χ^2 testleri kullanıldı. Bütün testler için $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 118 PE hastasından 43 hasta erken PE, 75 hasta ise geç PE olarak tanı aldı. Her iki

Tablo 1. Çalışma grubunun genel özelliklerinin karşılaştırılması.

	Erken PE grubu (n=43)	Geç PE grubu (n=75)	p değeri
Maternal yaş (y)*	28.7±6.37	28.6±5.76	0.868
Gebelik sayısı *	2.34±1.41	2.51±1.49	0.595
Tanı aldığı hafta (h)*	29.57±2.62	36.69±1.55	<0.001
Tanı ile doğum arası süre (g)	14.05±20.07	3.43±6.98	<0.001
Doğum haftası (h)*	33.12±3.05	37.42±1.50	<0.001
Doğum kilosu (gram)	1703±640	2760±580	<0.001
Persantil*	11.15±15.54	29.16±30.36	0.002
SGA sıklığı	22/34 (0.64)	22/58 (0.37)	0.018
Sezaryen oranı (%)	100	86	0.024
Kız erkek oranı	16/18 (0.88)	22/36 (0.61)	0.511

*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir. y: Yıl; h: Hafta; g: Gün.

grubun genel özelliklerinin karşılaştırılması **Tablo 1**'de gösterilmektedir. Erken PE grubunun ortalama yaş değeri 28.7 (dağılım: 18-41) saptanırken geç PE grubunda 28.6 (dağılım: 17-43) olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş, gebelik sayısı ve bebek cinsiyeti açısından fark saptanmadı (sırasıyla p=0.868, p=0.595 ve p=0.511). Erken ve geç PE grubunun tanı aldıkları haftalar sırasıyla 29.57±2.62 ve 36.69±1.55 olarak saptandı. Erken PE grubunda doğum haftası, ortalama doğum kilosu ve ortalama yenidoğan persantil değerleri (sırasıyla 33.12±3.05 hafta, 1703±640 gram ve 11.15±15.54 persantil) geç PE grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı (sırasıyla 37.42±1.50 hafta, 2760±580 gram ve 29.16±30.36 persantil; p<0.001, p<0.001, p=0.002). Erken PE grubunda sezaryen ile doğum oranı ve SGA bebek sıklığı ise (sırasıyla %100 ve %64) geç PE grubuna göre anlamlı derecede daha fazlaydı (sırasıyla %86 ve %37; p=0.024, p=0.018). Tanı konulması ile doğumun gerçekleşmesi arasındaki süre açısından değerlendirme yapıldığında erken PE grubunda hastaların daha uzun süre takip edildi-

ği, geç PE grubunda ise bu sürenin anlamlı derecede kısa olduğu izlendi (sırasıyla 14.05±20.07 gün ve 3.43±6.98 gün; p<0.001).

Hastalar birinci trimester inflamasyon belirteçleri açısından değerlendirildiğinde ortalama beyaz küre sayısı (WBC), MPV, nötrofil, lenfosit, trombosit değerleri erken PE grubunda daha yüksek olmakla birlikte geç PE grubuna göre anlamlı derecede fark saptanmadı (sırasıyla p=0.792, p=0.678, p=0.954, p=0.689, p=0.896). Diğer inflamasyon belirteçlerinden NLR, PLR ve RDW ise erken PE grubunda daha düşük olmakla birlikte geç PE grubuna göre yine anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p=0.608, p=0.637, p=0.498). Her iki grubun inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması **Tablo 2**'de gösterilmektedir.

Tartışma

Erken ve geç başlangıçlı PE'nin klinik sonuçları bakımından birbiri ile bazı noktalarda farklılıklar gösterdiği

Tablo 2. Erken ve geç başlangıçlı preeklampsi gruplarında inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması.

Belirteç*	Erken PE grubu (n=43)	Geç PE grubu (n=75)	p değeri
WBC (10 ³ / mm ³)	10.07±2.62	9.94±2.27	0.792
Nötrofil (10 ³ / mm ³)	7.01±2.40	6.99±1.81	0.954
Lenfosit (10 ³ / mm ³)	2.22±0.58	2.17±0.67	0.689
Trombosit (10 ³ / mm ³)	258.28±62.34	256.77±58.34	0.896
RDW (%)	14.11±1.86	14.47±3.15	0.498
MPV (fL)	8.44±0.97	8.35±1.20	0.678
NLR	3.31±1.22	3.42±1.04	0.608
PLR	123.19±39.38	126.91±41.91	0.637

*Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

görülmektedir. Erken PE'de yenidoğanların daha kısa ve zayıf olduğu, geç PE'de ise yenidoğanların zayıf olabileceği gibi, fazla kilolu da olabileceği bildirilmiştir.^[16] Aynı hastalığın fetal gelişim açısından iki farklı tablo çizmesi, erken PE'nin görünürde plasental yetmezliğe daha fazla neden olması, implantasyon ve plasantasyon sürecinde bir takım farklılıkların olabileceğini düşündürmektedir.

Gebelerde plasantasyon ve implantasyon aşamasında meydana gelen bazı patolojilerin maternal periferik kan değerlerinde değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir. Tzur ve ark. yaptıkları çalışmada PE hastalarda yüksek birinci trimester trombosit düzeyleri saptamışlardır.^[17] Bu durum plasental hipoksinin, eritropoetin salgısını artırarak kemik iliğini stimule etmesi, megakaryosit ve trombositlerde artışa neden olmasına bağlı olabilir.^[18] Ayrıca PE olan ve olmayan hastalar erken gebelik döneminde trombosit aktivasyonu açısından karşılaştırıldığında da iki grup arasında fark olduğu görülmüştür.^[19] Klinik olarak PE tablosu başlamadan önce trombositlerin aktif halde oldukları gösterilmiş ve trombosit aktivasyonu PE için erken bir belirteç olarak tanımlanmıştır.^[19-21] Trombosit aktivasyonunun bir göstergesi de tam kan sayımındaki MPV değeridir.^[22] Ortalama trombosit hacmi aynı zamanda inflamasyonu da yansıtmakta olup kronik inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir.^[22] Ayrıca yüksek MPV değerleri HT ve miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü, KVH için ise kötü prognoz belirticidir.^[23,24] Ortalama trombosit hacminin PE'yi öngörmekteki değerini araştıran çalışmalar arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur.^[22] Altınbaş ve ark. yaptıkları çalışmada MPV'nin PE gelişimini ve şiddetini öngörmekte yetersiz olduğunu ifade etmişlerdir, yine benzer bir çalışmada ise PE grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek MPV değerleri saptanmıştır.^[22,25]

Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen NLR ve PLR değerleri ise birçok hastalıkta çalışılmıştır. Yüksek NLR ve PLR değerlerinin artmış inflamasyonu gösterdiği, diyabetik hastalarda kötüleşen renal fonksiyonlarla, malignensi hastalarında artmış mortaliteyle ve KVH hastalarında kötü prognoz ile ilişkili oldukları bildirilmiştir.^[7,11,26,27] Yüksek NLR değerindeki artmış nötrofil sayısı artmış inflamasyona, düşük lenfosit sayısı ise genel sağlık durumundaki bozukluğa, fizyolojik stres nedeniyle artan kortizol seviyelerine ve artmış apoptoza bağlıdır.^[17,28] End organ hasarı ve kardiyovasküler mortalite ile birlikte görülen non-dipper hipertansiyonda da yüksek NLR ve PLR değerleri saptanmıştır.^[29] Non-dipper HT'deki organ hasarı, PE'de olduğu gibi HT'nin endotelial hasara

yol açmasına bağlıdır.^[29] Preeklampside ise NLR ve PLR ile ilgili az sayıda çalışma olup sonuçları çelişkilidir. Kurt ve ark. NLR'yi PE ve kontrol grubunda, ayrıca hafif ve ağır PE gruplarında karşılaştırmış ancak anlamlı fark bulmamışlardır, ancak bu konuda Oylumlu ve ark.'nın yaptığı son çalışmada, PE grubunda NLR, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.^[25,30]

Klinikte kullanılan bir diğer belirteç olan RDW ise hemogram tetkiklerinde eritrosit hacminin dağılımını gösteren bir parametredir. Defektif eritropoez, artmış inflamasyon ya da hemoliz sonucunda RDW değerleri artar.^[30,31] Eritrosit dağılım genişliğinin anemi dışında klinikte ilişkili olduğu birçok durum vardır. Artmış RDW değerleri HT varlığı ve şiddeti, non-dipper HT ile ilişkilidir.^[12,13] Ayrıca kalp hastalıklarında, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsünde kötü prognoz ile de ilişkisi vardır ve bu ilişkinin kronik inflamasyon ve artmış inflamatuvar aktivite ile alakalı olduğu düşünülmektedir.^[30,32] Gebelerde ise RDW 16-34 haftaları arasında çok fazla değişmez ve sabit kalır.^[32] Preeklampside RDW düzeyinin incelendiği nadir yayınlardan biri olan Kurt ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, yazarlar RDW'yi preeklampitik gebelerde ve özellikle ağır preeklampitik gebelerde daha yüksek olarak saptamışlar ve bu durumun artmış inflamasyona bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir.^[30]

Hastalardan elde ettiğimiz verileri karşılaştırdığımızda, SGA yenidoğan sıklığının erken PE grubunda daha fazla olduğunu saptadık. Literatürle de uyumlu bu durum bize erken PE grubundaki patolojinin plasental hasara daha fazla neden olduğunu düşündürmektedir. Erken ve geç PE'yi birinci trimester NLR, PLR, RDW ve MPV açısından değerlendirdiğimizde ise iki grup arasında anlamlı fark elde etmedik. Bu durum literatürle çelişiyor gibi görünmekle birlikte diğer çalışmalarda hastaların birinci trimester değerlerinden çok PE tanısının alındığı haftadaki değerlerin incelenmiş olması bu farkı açıklayabilir. Sonuçlarımız iki grup arasında birinci trimesterde sistemik inflamasyon açısından fark olmadığını göstermekteyse de aynı zamanda bir limitasyonumuz da olan normotansif kontrol grubunun çalışmaya alınmamış olması, genel olarak PE'de birinci trimesterde inflamasyon artışının olmadığını göstermemektedir. Bu konuyu aydınlatmak için daha çok randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Erken PE'de SGA sıklığının fazla olması plasental bir patolojinin bu grupta daha ön planda olduğunu göstermektedir. Söz konusu patolojinin sistemik yansı-

masını erken gebelik haftalarındaki inflamasyon belirtilerinde görmememiz ise kan değerlerine yansıyan bir takım başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:53-6.
- World Health Organization Collaboration. The world health report: make every mother and child count. 2005. Department of Reproductive Health and Research, WHO. www.who.int/whr/2005/en/index.html (accessed Aug 2006).
- von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143-8.
- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397-413.
- Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28:192-209.
- Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:158-64.
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
- Turak O, Ozcan F, Tok D, İşleyen A, Sökmen E, Taşoğlu I, et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2013;15:7-13.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Belo L, Santos-Silva A, Quintanilha A, Rebelo I. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? *Curr Med Chem* 2008;15:2223-9.
- Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictor of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:177-90.
- Tanindi A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press* 2012;21:177-81.
- Gunbakmaz O, Kaya MG, Duran M, Akpek M, Elcik D, Eryol NK. Red blood cell distribution width in 'non-dippers' versus 'dippers'. *Cardiology* 2012;123:154-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
- Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129-33.
- Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:575-83.
- Tzur T, Sheiner E. Is there an association between platelet count during the first trimester and preeclampsia or other obstetric complications later in pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2013;32:74-82.
- Troeger C, Holzgreve W, Ladewig A, Zhong XY, Hahn S. Examination of maternal plasma erythropoietin and activin A concentrations with regard to circulatory erythroblast levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:156-60.
- Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblast invasion of human decidua from 8-18 weeks of pregnancy. *Placenta* 1980;1:3-19.
- Zemel MB, Zemel PC, Berry S, Norman G, Kowalczyk C, Sokol RJ, et al. Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. *N Engl J Med* 1990;323:434-8.
- Felfernig-Boehm D, Salat A, Vogl S, Murabito M, Felfernig M, Schmidt D, et al. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. *Thromb Res* 2000;98:139-46.
- Altınbas S, Toğrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012;26:403-6.
- Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of CVD. *Stroke* 2004;35:622-6.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factors: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
- Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A, Oylumlu M, Acet H, Polat N, et al. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens* 2014 Jan 16. [Epub ahead of print]
- Azab B, Daoud J, Naem FB, Nasr R, Ross J, Ghimire P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail* 2012;34:571-6.
- Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-STelevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
- Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91.
- Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014;36:217-21.
- Keskin Kurt R, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, İslimye M, Kosar O, et al. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013 May 31. [Epub ahead of print]
- Means RT Jr. Free and easy? Red cell distribution width (RDW) and prognosis in cardiac disease. *J Card Fail* 2011;17:299-300.
- Ozcan F, Turak O, Durak A, İşleyen A, Uçar F, Giniş Z, et al. Red cell distribution width and inflammation in patients with non-dipper hypertension. *Blood Press* 2013;22:80-5.