



Preeklampsi ve preterm doğumda nötrofil-lenfosit oranı ve 25 hidroksi D vitamini durumu

Lebriz Hale Tamer¹, Yeliz Aykanat¹, Fulya Gökdağlı Sağır¹, Oktay Olmuşçelik², Suna Özdemir¹

¹*İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

Özet

Amaç: Preeklampsi ve preterm doğumda düşük 25 hidroksi D vitamini (25-OH D) seviyelerini ve nötrofil-lenfosit oranlarını (NLO) incelemektir.

Yöntem: İstanbul Medipol Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2014 – 2017 yılları arasında doğum yapan toplam 180 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu 61 preeklampşik gebeden (n=61) ve preterm doğum yapan 74 kadından (n=74), kontrol grubu ise miadında doğum yapan 45 kadından (n=45) oluşuyordu. Üç grubun demografik, obstetrik ve laboratuvar sonuçları, 25-OH D seviyeleri ve NLO bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: VKİ, düşük sayısı ve sosyoekonomik durum yönünden üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Maternal yaş, gravida, parite, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve Apgar skorları, kontrol grubuna kıyasla preeklampşik ve preterm grupta anlamlı şekilde daha düşüktü (p<0.05). 25-OH D seviyeleri, miad gebeliklere kıyasla preeklampşik ve preterm gebeliklerde anlamlı şekilde daha düşükken (sırasıyla 18.2±4.3 ng/ml; 19.1±3.7 ng/ml; 34±5.1 ng/ml, p<0.05), NLO ise miad doğum grubuna kıyasla preeklampsi ve preterm doğum gruplarında anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla 3.96±1.23, 3.98 ±1.34, 3.22±1.24, p<0.05).

Sonuç: Düşük 25-OH D seviyeleri ve artmış NLO'nun, spontane preterm doğum ve preeklampsi etiyolojisinde rol oynaması muhtemeldir. Maternal D vitamini takviyesinin maternal, fetal ve neonatal sağlığın gelişmesi üzerindeki etkisi belirsizdir, ancak potansiyel olumlu etkiler üzerine daha kapsamlı araştırma gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: D vitamini, nötrofil-lenfosit oranı, preeklampsi, preterm doğum.

Abstract: Status of neutrophil-lymphocyte ratio and 25-hydroxyvitamin D in preeclampsia and preterm birth

Objective: To examine the effect of low 25-hydroxyvitamin D (25-OH D) levels and the neutrophil-to-lymphocyte ratios (NLRs) on preeclampsia and preterm birth.

Methods: A total of 180 pregnant women who gave birth at the Istanbul Medipol University Gynecology and Obstetrics Clinic between 2014 and 2017 were enrolled in the study. The study group consisted of 61 preeclampsia women (n=61) and 74 women (n=74) with preterm births, and the control group consisted of 45 women (n=45) with term births. The demographic, obstetric and laboratory results of all three groups were compared according to 25-OH D levels and NLRs.

Results: There was no statistically significant difference among the three groups in terms of BMI, abortus numbers and socioeconomic status (p>0.05). Maternal age, gravida, parity, gestational week, birth weight and Apgar scores were significantly lower in the preeclampsia and preterm groups compared to the control group (p<0.05). 25-OH D levels were found to be significantly lower in preeclampsia and preterm pregnancies compared to term pregnancies (18.2±4.3 ng/ml; 19.1±3.7 ng/ml; 34±5.1 ng/ml, p<0.05, respectively) while the NLR was significantly higher in the preeclampsia and preterm birth group compared to the term birth group (3.96±1.23, 3.98 ±1.34, 3.22±1.24, p<0.05, respectively).

Conclusion: Low levels of 25-OH D and increased NLR are likely to play a role in spontaneous preterm birth and preeclampsia etiology. The impact of maternal vitamin D supplementation on the improvement of maternal, fetal and neonatal health is not clear, but more extensive research is needed on the potential positive effects.

Keywords: Vitamin D, neutrophil-lymphocyte ratio, preeclampsia, preterm birth.

Yazışma adresi: Dr. Lebriz Hale Tamer. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul. e-posta: lebrizhale@gmail.com

Geliş tarihi: 18 Temmuz 2017; **Kabul tarihi:** 24 Ekim 2017

Bu yazının atf künyesi: Tamer LH, Aykanat Y, Gökdağlı Sağır F, Olmuşçelik O, Özdemir S. Status of neutrophil-lymphocyte ratio and 25-hydroxyvitamin D in preeclampsia and preterm birth. Perinatal Journal 2017;25(3):91-96.

©2017 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20170253001
doi:10.2399/prn.17.0253001
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

D vitamini, kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerinde önemli bir role sahiptir.^[1,2] D vitamini durumu ve mevsim, doğası gereği birbiriyle bağlantılıdır; doğal güneş ışığına maruz kalındığında, D vitaminin endojen cilt üretimi gerçekleşir.^[3,4] D vitamini seviyelerini değerlendirmek için genellikle, serum 25 hidroksi D vitamini (25-OH D) ölçülmektedir. 25-OH D, 1.25 dihidroksi D vitamininin aktif formudur ve 4–6 saatlik yarı ömre sahiptir; 25-OH D'nin yarı ömrünün ise yaklaşık 2–3 hafta olduğu bulunmuştur.^[5–7] Son yapılan çalışmalar, 25-OH D'nin kemik-kalsiyum metabolizmasında kesin bir şekilde belirlenmiş rolüne ek olarak birçok önemli metabolik yoldan sorumlu olduğunu göstermiştir. Apoptoz, anti-proliferatif yollar, immünosupresyon üzerinde önemli bir rol oynadığı, beyin, retiküloendotelial sistem ve ürogenital sistem gibi birçok farklı doku üzerinde anti-enflamatuvar etkilere sahip olduğu zaten bilinmektedir. Buna ek olarak, farklı sistemik enflamatuvar hastalıkların etiyolojisini, tip 2 diyabeti, depresyonu ve otoimmün hastalıkları etkilediği de gösterilmiştir.^[8–11] Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), sistemik enflamatuvar hastalıklar için faydalı bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Uygun iklim koşullarında dahi 25-OH D eksikliği, halen zorlu bir konudur. Gebelik esnasında 25-OH D eksikliği rolünü ve hipertansiyon hastalıklar, diyabet ve preterm doğum ile olan ilişkisini gösteren çalışmalar hızlı bir şekilde artmaktadır. Gebelik esnasında hipertansiyon (prevalans: %5–10), ciddi morbidite ve mortaliteden sorumludur.^[12] Gebelikte hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi şeklinde ortaya çıkabilir.^[13] Endotelial disfonksiyon, oksidatif stres ve enflamasyon, gebelik esnasında hipertansif hastalık riskini artırmada kritik bir rol oynamaktadır.^[14] Gebelikte düşük 25-OH D seviyeleri, maternal preeklampsi, diyabet, kolestaz, periodontal hastalık, intrauterin büyüme geriliği, preterm doğum ve sezaryen doğumda rol oynayabilir. Maternal 25-OH D eksikliği, yenidoğanlarda ve erken çocukluk döneminde raşitizm için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. 25-OH D'nin, yaşamın ileri yıllarında tip 1 diyabete, astıma, alerjiye, multipl skleroz ve şizofreniye yol açtığı da ileri sürülmüştür. Bu bakımdan gebelik esnasında D vitamini takviyesi, erken ve geç aşama sağlık problemlerini ortadan kaldırmak için önemli bir tedavi stratejisi haline gelmektedir. Gebelik esnasındaki hipertansif hastalıkların, kreatinin metabolizmasını ve ürik asit seviyelerini artırdığı ve

metabolik değişiklikler nedeniyle serum kalsiyum seviyesini azalttığı gösterilmiştir. 25-OH D, implantasyon ve plasentasyon için anjiyojenik, immünmodülatör ve anti-enflamatuvar rollere sahiptir.^[15,16] Bazı çalışmalar, yüksek 25-OH D seviyelerinin preeklampsi için özellikle koruyucu olduğunu göstermiştir.^[17–22] Bu bağlamda, 10 ng/ml'nin altında şiddetli 25-OH D eksikliğinin gebelik esnasında preeklampsi ve eklampsi riskini artırabileceği öne sürülmüştür.^[23] Tarama ve takviyeye yönelik ideal tavsiyeler hala tartışmalıdır. Çalışmanın amacı, preterm eylem ve preeklampside 25-OH D seviyeleri ve NLO arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem

İstanbul Medipol Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2014–2017 yılları arasında doğum yapan toplam 180 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubu 61 preeklampsili kadından (n=61) (Grup 1) ve 74 preterm doğumlu kadından (n=74) (Grup 2) oluşurken, kontrol grubu miadında doğum yapan 45 kadından (n=45) (Grup 3) oluşmuştur. Üç grubun demografik, obstetrik ve laboratuvar sonuçları, 25-OH D seviyeleri ve NLO yönünden karşılaştırılmıştır.

Preeklampsi tanısı, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'nin (ACOG) gebelikte hipertansiyon kılavuzunda yer alan kriterlere göre konulmuştur. Preeklampsi, en az 4 saatlik aralıklarla iki ölçümde arteriyel kan basıncının sistolik 140 mmHg ve/veya diastolik 90 mmHg seviyelerinden daha fazla veya bu seviyelere eşit olduğu ve gebeliğin 20. haftasından sonra proteinürininin 24 saatlik idrar testi başına 300 mg/dl'ye eşit olduğu veya bu seviyeden yüksek olduğu veya dipstik okumasının 1+ veya daha fazla olduğu durum şeklinde tanımlanmıştır. Preterm doğum, canlı doğan bebeğin gebeliğin 37. haftasından önce doğurulması olarak tanımlanmaktadır. Geçmişinde metabolik hastalık, uterin anomalileri, çoklu gebelikler, fetal anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, pregestasyonel ve gestasyonel diyabet, membran rüptürü, koriyoamniyonit, fetal taşikardi veya sebebi bilinmeyen ateş bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu, herhangi bir tıbbi durum veya kötü obstetrik özellik (diyabet, hipertansiyon, obezite veya gestasyonel yaşına göre küçük doğum geçmişi) olmaksızın 37. ila 42. gebelik haftaları arasında doğum yapan sağlıklı gebelerden oluşmuştur. Kan örnekleri doğumhanede alınmıştır. Klinik parametreler arasında yaş, vücut kitle indeksi, sosyo-ekonomik durum, gravida, parite, gestas-

Tablo 1. Demografik ve klinik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=61)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=45)	p değeri
Maternal yaş (yıl)	23.7±2.4 [†]	22.5±2.1 [†]	29.2±3.1	<0.001*
Gravida	2 (0–2) [†]	2 (0–2) [†]	3 (1–8)	<0.001*
Parite	1 (0–3) [†]	1 (0–3) [†]	2 (0–6)	<0.001*
Abortus	1 (0–3) [†]	1 (0–3) [†]	2 (0–6)	<0.001*
Doğumdaki gebelik haftası	0 (0–3)	0 (0–2)	0 (0–3)	NS
VKI (kg/m ²)	22.9±3.2	22.7±3.5	23.1±2.9	NS
Sosyo-ekonomik durum				
Düşük	%19	%18	%19	NS
Orta	%63	%65	%64	NS
Yüksek	%18	%17	%17	NS
Doğum ağırlığı (g)	2445±280 [†]	2100±370 [†]	3320±310	<0.001*
Apgar skoru				
1. dakika	7.2±1.1 [†]	7.0±1.2 [†]	8.8±0.5	<0.001*
5. dakika	8.2±0.7 [†]	7.8±0.6 [†]	9.7±0.2	<0.001*

Ortalama±SS, ortalama (min–maks). n: Sayı (%); NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil; VKI: Vücut kitle indeksi.

*İstatistiksel olarak anlamlı; †İstatistiksel anlamlılık, sağlıklı gebe grubu temel almıştır (p<0.05).

yonel yaş, abortus neonatal ağırlığı ve 1–5. dakika Apgar skorları yer almıştır.

Laboratuvar analizi

Venöz kan örnekleri doğumhanede alınmıştır. Serum 25-OH D seviyesi, elektrokemilüminasan immünoassay yöntemiyle (ECLIA) oto-analiz cihazında (Cobas 6000; Roche, Tokyo, Japonya) ölçülmüştür. 30–80 ng/ml optimal seviye, 20 ng/ml yeterli seviye, 20–29 ng/ml yetersiz seviye ve <15 ng/ml toksik seviye olarak belirlenmiştir. Sonuçlar, standart sapma olarak hesaplanmıştır. Hemogram değerleri, otomatik hematoloji cihazıyla (XT2000i; Symex, Osaka, Japonya) analiz edilmiştir.

İstatistiksel analiz: Veriler, Statistical Package Social Sciences (SPSS), versiyon 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Betimleyici istatistikler, sayısal değişkenler için standart sapmalar ve ortalamalar olarak ifade edilmiştir. Değişkenlerin düzensiz dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testi, alt-grup

karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için ise Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. <0.05 p değeri anlamlı kabul edilmiştir. Çoklu grup karşılaştırmaları için, tek yönlü ANOVA (Sağlamlık testi: Brown-Forsythe) ve Kruskal-Wallis H testi post hoc analizi ve parametrik olmayan post hoc testleri (Miller, 1996) kullanılmıştır.

Bulgular

Grupların sosyo-demografik ve klinik verilerinin karşılaştırmaları **Tablo 1**'de sunulmaktadır. VKİ, düşük sayısı ve sosyoekonomik durum yönünden üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Maternal yaş, gravida, parite, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve Apgar skorları, kontrol grubuna kıyasla preeklampitik ve preterm grupta anlamlı şekilde daha düşüktü (p<0.05). Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırması **Tablo 2**'de sunulmaktadır. 25-OH D seviyeleri, kontrol grubuna kıyasla preeklampitik

Tablo 2. Laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=61)	Grup 2 (n=74)	Grup 3 (n=45)	p değeri
25-OH D Vitamini (ng/ml)	18.2±4.3 [†]	19.1±3.7 [†]	34±5.1	0.001*
NLO	3.96±1.23 [†]	3.98 ±1.34 [†]	3.22±1.24	0.005*

*İstatistiksel olarak anlamlı; †İstatistiksel anlamlılık, sağlıklı gebe grubu temel almıştır (p<0.05).

ve preterm gruplarda anlamlı şekilde daha düşükken ($p<0.05$), NLO değerleri kontrol grubuna kıyasla pre-eklampitik ve preterm gruplarda daha yüksekti ($p<0.05$).

Tartışma

Gebelik esnasında 25-OH D eksikliği, fetal ve maternal sonuçlar yönünden kritiktir. Gestasyonel diyabet gibi metabolik hastalıklar, preeklampsi ve preterm doğum prevalansının, şiddetli 25-OH D eksikliği olan gebeliklerde, özellikle de antepartum dönemin ilk trimesterinde, arttığı gösterilmiştir. Hollis ve ark., birinci trimester boyunca 350 gebeye üç farklı dozda (400, 2000 ve 4000 IU) uygulanan D vitamini takviyelerinin etkisini değerlendirmiştir. Yazarlar, ilginç bir şekilde 2000 ve 4000 IU'lık dozlar arasında hiçbir anlamlı farklılık bulmazken, düşük doz ile yüksek doz takviye arasında gebelik sonuçları bakımından anlamlı bir farklılık bulmuşlardır. Umut verici bu klinik verilere rağmen, eksiklik bakımından iyi bilinen etkileriyle ilişkili olan, gebeliklerde dozlama rejimleri üzerine bazı anlaşmazlıklar bulunmaktadır.^[24]

Çalışmamızda, preterm doğum, preeklampsi ve 25-OH D eksikliği arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Maternal 25-OH D serum seviyelerinin, preeklampitik ve preterm doğum grubunda enflamatuvar ve oksidatif stres belirteci olarak azaldığı sonucuna vardık. Kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, hastaların demografik özelliklerinde hiçbir anlamlı farklılık bulmadık. Preeklampsi grubunun sonuçları bakımından bulgularımız, D vitamini seviyelerinin kontrol gruplarından daha düşük olduğunu gösteren birçok çalışma ile paraleldir.

D vitamini seviyeleri ve preterm doğum arasındaki ilişkiye yönelik en yeni tartışmalı bulgular ışığında, preterm doğumda D vitamini seviyelerinin azaldığı sonucuna vardık. Bulgularımız, D vitamini eksikliğinin önemini vurgulamaktadır. Buna göre, Parlak ve ark. (Türkiye) D vitamini eksikliği bulunan gebe kadınları gözlemlemiş ve gebeler, düşük sosyo-ekonomik durum, gebelik sayısı ve giysi tarzı yönünden karşılaştırılmıştır. Geleneksel kıyafet tarzına ve düşük ekonomik duruma sahip primipar kadınlarda, artmış 25-OH D eksikliği riskinin bulunduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmada, Türkiye'deki gebe kadınların çoğunluğunu oluşturan bu popülasyon için D vitamini takviyesinin önemi vurgulanmıştır.^[25] Gebelik ve postpartum dönem boyunca 1500 ila 2000 IU günlük takviye öneren bu çalışmanın bulgularına katılıyoruz. Literatürdeki birçok çalışmada tekrarlanan Bodnar ve ark.'nın çalışmasında da önerildiği üzere, D vitamini ek-

sikliğinin erken aşamada teşhisi ve önlenmesi, preterm doğum oranlarını durdurabilir/azaltabilir. Çalışmamızda, preterm doğum riski bakımından düşük 25-OH D seviyelerine sahip hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunduğu sonucuna vardık.^[26] Ayrıca, Schulz ve ark. 25-OH D eksikliği ve plasentasyon arasındaki ilişki üzerine bir çalışma gerçekleştirmiştir. D vitamini, vasküler patolojilerin oluşumunda kritik bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, sFlt-1'in, VEGF ekspresyonuyla olan ilişkisi aracılığıyla preeklampsi oluşumunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Potansiyel olarak D vitamini takviyesinin, plasental gen transkripsiyonu aracılığıyla antianjiyojenik faktörlerin seviyelerini azalttığı ileri sürülmüştür.^[27]

Çakmak ve ark., epikardiyal yağ kalınlığı, pentraksin-3 ve NLO'nun, preeklampsiyi değerlendirmede faydalı enflamatuvar belirteçler olabileceğini göstermiştir.^[28] Retrospektif bir çalışmada, NLO ve platelet-lenfosit oranlarının (PLO) ilk trimesterdeki seviyelerini preeklampitik kadınlarda ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırmıştır. Yazarlar, birinci trimester boyunca yüksek NLO ve PLO'nun takip eden preeklampsinin bağımsız öngörücüleri olduğunu belirtmiştir.^[29] Kim ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir başka retrospektif çalışmada, 483 preterm doğum değerlendirilmiştir. Bu preterm doğum olguları, plasental enflamatuvar yanıtı olan ve olmayan kadınlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Araştırmacılar, NLO'nun doğuma kabul aralığı bakımından plasental enflamatuvar yanıtı olan kadınlarda maliyet-etkin bir parametre olduğu sonucuna varmıştır.^[30] Jung ve ark., 32. gebelik haftası öncesindeki preterm doğumlarda acil serklaj sonrası artmış pre-operatif NLO'nun ve amniyotik sıvı IL-8 seviyelerini incelemiş ve bunların, servikal yetersizliği bulunan kadınlarda acil serklaj sonuçlarını öngörmeye önemli belirteçler olabileceklerini öne sürmüştür.^[31] Kim ve ark., servikal uzunluğu NLO'ya bölerek birleşik bir belirteç tasarlamış ve birleşik belirtecin preterm eylem riskini öngörmeye tek başına C-reaktif protein (CRP), NLO ve servikal uzunluktan daha hassas olduğunu göstermiştir.^[32] Ayrıca, maternal NLO'nun ileri seviye preterm bebeklerdeki NEC riskini bağımsız şekilde öngördüğünü, fakat klinik ve histolojik koryoamniyonitin ve funisitinin NEC'i öngöremediğini bulmuştur.^[33] Yukarıdaki veriler ışığında çalışmamızda, artmış NLO'nun preterm ve preeklampitik hasta gruplarında sistemik enflamatuvar hastalığın bir belirteci olduğunu bulduk.

Eleştirel bakış açısından çalışmamızın zayıflığı, iatrojenik preterm doğumları hariç tutmamızdır. Bu nedenle veriler üzerinde, sadece spontane preterm doğuma göre işlem yaptık. NLO ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren ek çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, konu üzerinde hala fikir birliği olmasa da, gebe kadınlara D vitamini takviyesi verilebileceğini düşünüyoruz. Ayrıca NLO, sistemik enflamasyonun predominant olduğu hastalıklar için önemli bir parametre olarak değerlendirilebilir, ancak prospektif çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Vogeser M. Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:565–73.
- Moy FM, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health* 2011;11:735.
- van der Meer IM, Middelkoop BJC, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Saharan African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int* 2011;22:1009–21.
- Shea MK, Houston DK, Toozee JA, Davis CC, Johnson MA, Hausman DB, et al.; Health, Aging and Body Composition Study. Correlates and prevalence of insufficient 25-hydroxyvitamin D status in black and white older adults: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1165–74.
- Mallah EM, Hamad MF, Elmanaseer MA, Qinna NA, Idkaidek NM, Arafat TA, et al. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D among Jordanians: effect of biological and habitual factors on vitamin D status. *BMC Clin Pathol* 2011;11:8.
- Vu LH, Whiteman DC, van der Pols JC, Kimlin MG, Neale RE. Serum vitamin D levels in office workers in a subtropical climate. *Photochem Photobiol* 2011;87:714–20.
- Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2016;67:261–72.
- Ringe JD. The effect of Vitamin D on falls and fractures. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012;243:73–8.
- Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol* 2016;45:439–47.
- Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes* 2016;7:89–100.
- Okereke OI, Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord* 2016;198:1–14.
- Berhan Y. No hypertensive disorder of pregnancy; no preeclampsia-eclampsia; no gestational hypertension; no hellp syndrome. *Vascular disorder of pregnancy speaks for all. Ethiop J Health Sci* 2016;26:177–86.
- Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med* 2009;37:1–5.
- Garovic VD, Hayman SR. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:613–22.
- Zhao X, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J. Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in Southeastern China. *Nutrients* 2017;9:pii:E138.
- Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014;29:208–19.
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105–9.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3517–22.
- Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset severe preeclampsia. *Am J Perinatol* 2013;30:167–72.
- Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2012;119:832–9.
- Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:38–42.
- Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:366.e1–6.
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105–9.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26:2341–57.

25. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A, Guney O, Koklu E. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28: 548–51.
26. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol* 2015;125:439–47.
27. Schulz EV, Cruze L, Wei W, Gehris J, Wagner CL. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:273–9.
28. Cakmak HA, Dincgez Cakmak B, Abide Yayla C, Inci Coskun E, Erturk M, Keles I. Assessment of relationships between novel inflammatory markers and presence and severity of preeclampsia: epicardial fat thickness, pentraxin-3, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Hypertens Pregnancy* 2017;36: 233–9.
29. Gezer C, Ekin A, Ertas IE, Ozeren M, Solmaz U, Mat E, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekol Pol* 2016;87:431–5.
30. Kim MA, Lee YS, Seo K. Assessment of predictive markers for placental inflammatory response in preterm births. *PLoS One* 2014;9:e107880.
31. Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Joo JK, Park JW. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;132: 165–9.
32. Kim MA, Lee BS, Park YW, Seo K. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour. *Eur J Clin Invest* 2011;41:773–80.
33. Lee JY, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH. Maternal and placental risk factors for developing necrotizing enterocolitis in very preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58: 57–62.