



Efficacy of Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Meconium Aspiration Syndrome

Chae-Ku Jo, MD,
Sung-Min Kang, MD,
Sun-Young Lee, MD,
Myo-Jing Kim, MD

Department of Pediatrics, Dong-A
University College of Medicine,
Busan, Korea

Objective: To evaluate the relationship between serum neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and severity of meconium aspiration syndrome (MAS).

Methods: We retrospectively analyzed 197 neonates who admitted for MAS between 2008 and 2016 at the neonatal intensive care unit of Dong-A University Hospital. The serial changes of NLR were analyzed from 1st to 3rd day of life. The NLR was compared by disease severities (non-invasive respiratory care group vs. invasive respiratory care group and MAS with or without persistent pulmonary hypertension of the newborn [PPHN]).

Results: The NLR values from 1st to 3rd day of life significantly increased and then decreased ($P=0.031$). The NLR of invasive respiratory care group was significantly higher than non-invasive respiratory care group at 2nd, 3rd, and average of 1 to 3 days of life. The NLR of PPHN group was significantly higher than without PPHN group at 3rd, and average of 1 to 3 days of life.

Conclusion: The NLR was significantly increased and then decreased in early stage of MAS and associated with the severity of MAS.

Key Words: Inflammation, Meconium aspiration syndrome, Neutrophils, Infant, Newborn, Lymphocytes

Received: 13 June 2017

Revised: 21 July 2017

Accepted: 26 August 2018

Correspondence to

Myo-Jing Kim, MD
Department of Pediatrics, Dong-A
University College of Medicine, 132
Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan
49201, Korea

Tel: +82-51-240-2589

Fax: +82-51-242-2765

E-mail: myojing@dau.ac.kr

Copyright© 2018 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

서론

태변흡인증후군은 태변에 착색된 양수에서 출생한 신생아가 다른 원인으로 설명되지 않는 호흡곤란 증상을 보이는 경우로 정의할 수 있다.^{1,2} 태변이 착색된 양수는 정상 임신의 약 13%에서 관찰되며, 이들 중 약 5%에서 태변흡인증후군을 보이는 것으로 알려져 있으며, 사망률은 5-40%까지 높게 보고되고 있다.²⁻⁵ 태변흡인증후군의 병태생리에 대한 연구에서 다양한 기전이 관련되는 것으로 알려져 있으나, 최근의 연구에서 태변 노출에 반응하는 선천 면역계와 연관된 전신성 염증 반응이 주요 병태생리의 하나라고 하였다.^{1,6-9}

태변에 노출된 후 수시간 내에 폐포, 기도, 폐 실질에서 호중구와 대식세포가 증가하고 Interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- α 와 같은 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)이 활성화된다고 하였다.⁶⁻¹² 하지만 실제 진료 현장에서 염증성 사이토카인의 측정이 용이하지 않기 때문에 태변흡인증후군에서 염증 반응에 대한 평가를 위하여 일반적으로 C-반응단백수치(C-reactive protein, CRP)를 사용하고 있다.^{8,12-14}

염증 반응과 관련하여 연구된 보고들에 따르면 염증 반응이 발생하면 백혈구 수가 증가하게 되고, 스트레스 상황에서 코티솔(cortisol)과 카테콜아민(catecholamine)이 상승하게 되어 림프구 수가 감소하게 된다. 즉, 백혈구 수는 증가하고 림프구 수는 감소하게 되어 림프구 대비 호중구 비율(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)이 상승하게 된다.^{9,15-18} 이러한 NLR은 많은 질환과 관련된 연구들에서 급성 염증 반응의 좋은 예측인자라고 하였다.¹⁵⁻¹⁸ 또한 혈소판의 경우도 마찬가지로 염증 반응에서 상승하여 림프구 대비 혈소판 비율(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)이 상승한다고 알려져 있다.^{15,19} 이와 같은 질환에 따른 염증 반응

에 대한 연구는 많은 부분이 성인을 대상으로 시행된 연구이며, 신생아에서 NLR과 PLR의 유용성에 대하여 알려진 바는 제한적이다.²⁰⁻²³

이에 저자들은 신생아 태변흡인증후군에서 NLR, PLR이 급성기 염증 반응의 지표로 의미가 있는지에 대하여 알고, 또한 임상적인 질환의 중증도에 따른 차이가 있는지를 알고자 하였다.

대상 및 방법

2008년 3월부터 2016년 2월까지 동아대학교병원 신생아 중환자실에 태변흡인증후군으로 입원한 환아들 중 출생 첫 3일 동안 2차례 이상 전 혈구검사 및 CRP 검사를 시행한 197명을 대상으로 의무기록지를 이용하여 후향적으로 연구하였다. 태변흡인증후군과 관련이 없는 염증 반응을 배제하기 위하여 혈액 배양 양성의 폐혈증 환자, 선천성 감염증 환아들은 연구에서 제외하였다.

태변흡인증후군은 출생력에서 태변착색이 있고, 호흡곤란의 임상증상이 있으면서, 흉부 방사선검사에서 양측 폐의 과팽창 소견과 함께 불규칙적인 폐 음영 감소 또는 무기폐를 보이는 경우로 정의하였다.^{1,2} 검사실 검사는 출생 당일 시행된 경우 첫째 날 검사(n=197, NLR1, PLR1)로, 출생 2일째는 둘째 날 검사(n=66, NLR2, PLR2)로, 출생 3일째는 셋째 날 검사(n=186, NLR3, PLR3)로 정의하였고, 출생 1-3일까지의 검사항목의 평균치(NLR1_3, PLR1_3)도 비교하였다.

태변흡인증후군의 중증도는 입원 기간 동안 호흡 보조장치를 필요로 하지 않거나, 비강 캐눌라를 통하여 산소만 투여한 경우, 지속적 양압 환기(continuous positive airway pressure), 고유량 비강 캐눌라(high flow nasal cannula) 치료를 받은 경우는 비침습적 호흡 보조군으로 정의하였고, 입원 기간 동안 한 번이라도 고식적 인공호흡기, 고빈도 환기 인공호흡기의 인공호흡기 치료를 필요로 하였던 경우는 침습적 호흡 보조군으로 정의하였다. 또 다른 방법으로 최종 진단명에서 신생아 폐고혈압 지속증 동반군과 신생아 폐고혈압 지속증이 없었던 경우로 구분하여 중증도에 따른 결과를 비교하였다. 신생아 폐고혈압 지속증은 호흡곤란 증상에 대한 치료에도 불구하고 저산소혈증 악화 및 전-후 동맥관의 산소포화도가 10% 이상 차이가 나면서, 심장 초음파검사에서 선천성 심기형이 없고 난원공 및 동맥관을 통한 우-좌 단락 확인, 좌로 치우친 심실 중격 또는 삼첨판 역류가 확인되는 경우로 정의하였다.

통계치는 평균±표준편차로 표기하였으며, IBM SPSS Statistics 22 프로그램(IBM Corporation, Armonk, NY, USA)을 이

용하여 분석하였다. 모든 통계적 검정은 양측검정을 하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우에만 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다. 독립집단인 두 군 사이의 연속형 변수의 평균 분석은 Mann-Whitney *U* test를 이용하였으며, 범주형 변수의 빈도와 비율의 비교는 Fisher's exact test를 이용하였다. 시간에 따른 검사 결과들의 변화에 대한 평가는 Repeated Measures analysis of Variance를 이용하여 분석하였으며, 결측값에 대한 보정을 시행하였다.

결과

1. 대상 환아들의 임상적 특징

대상 환자 197명의 평균 재태 주수는 38.73 ± 2.44 주였고, 출생 체중은 $3,092.67 \pm 690.61$ g이었다. 남아가 114명(57.87%)으로 더 많았고, 정상 질식 분만된 경우가 103명(52.28%)으로 많았다. 재태 주수에 비하여 출생 체중이 적은 경우가 22명(11.17%)이었고, 아프가 점수의 평균은 1분 7.04 ± 1.85 , 5분 8.54 ± 1.36 이었다. 134명(68.02%)의 환아들이 원외에서 출생 후 전원된 경우였다. 출생력에서 조기양막파수가 있었던 경우는 16명(8.12%), 임신 중독증 산모 7명(3.55%), 산모의 용모양막염이 확인된 경우는 22명(11.17%)이었다. 중증도 평가에서 침습적 호흡보조를 필요하였던 경우는 78명(39.59%)이었고, 신생아 폐고혈압 지속증 동반군은 31명(15.74%)이었다(Table 1).

2. NLR, CRP와 PLR의 변화

출생 첫날 검사실 수치는 백혈구 $17,569.90 \pm 9,304.30/\text{mm}^3$, 림프구 $4,392.47 \pm 1,302.60/\text{mm}^3$ 였고, 2일째 검사실 수치는 백혈구 $23,830.00 \pm 34,155.57/\text{mm}^3$, 림프구 $3,869.99 \pm 25,548.37/\text{mm}^3$ 였고, 3일째 검사실 수치는 백혈구 $13,622.31 \pm 13,438.57/\text{mm}^3$, 림프구 $3,586.78 \pm 13,371.38/\text{mm}^3$ 로 시간이 지남에 따라 백혈구 수치는 의미 있게 증가하였다가 감소하였고($P=0.003$), 림프구 수치는 의미 있게 감소하였다($P=0.009$). 백혈구, 림프구 수치의 변화와 관련하여 출생 첫날 시행한 NLR1 3.83 ± 2.91 , 2일째 시행한 NLR2 5.86 ± 3.31 , 3일째 시행한 NLR3 3.07 ± 2.32 로 NLR도 출생 1일에서 3일까지 시간이 지남에 따라 의미 있게 증가하였다가 감소하였다($P=0.031$). 출생 첫날 시행한 CRP1 0.54 ± 1.14 mg/dL, 2일째 시행한 CRP2 3.84 ± 4.52 mg/dL, 3일째 시행한 CRP3 1.63 ± 2.08 mg/dL로 NLR의 변화와 유사하게 출생 1일에서 3일까지 시간이 지남에 따라 의미 있게 증가하였다가 감소하였다($P=0.045$). 이에 반하여 출생 첫날 시행한 PLR1

123.17±82.28, 2일째 시행한 PLR2 142.00±111.82, 3일째 시행한 PLR3 99.28±55.64로 PLR이 시간에 지남에 따라 증가하였다가 감소하는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지 않았다 (Fig. 1).

Table 1. Clinical Characteristics of Study Patients

Variable	Value (n=197)
Gestational age (weeks)	38.73±2.44
Male	114 (57.87)
Birth weight (g)	3,092.67±690.61
SGA	22 (11.17)
Vaginal delivery	103 (52.28)
Apgar score 1 minute	7.04±1.85
Apgar score 5 minutes	8.54±1.36
Outborn	134 (68.02)
Maternal age (years)	31.8±4.63
PROM	16 (8.12)
PIH	7 (3.55)
Maternal chorioamnionitis	22 (11.17)
Expired	1 (0.51)
Surfactant	17 (8.63)
Steroid	6 (3.04)
Invasive respiratory support	78 (39.59)
PPHN	31 (15.74)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: SGA, small for gestational age; PROM, premature rupture of membrane; PIH, pregnancy induced hypertension; PPHN, persistent pulmonary hypertension of newborn.

3. 중증도에 따른 NLR, CRP와 PLR의 변화

1) 비침습적 호흡 보조군 vs. 침습적 호흡 보조군

출생 첫날 시행한 NLR1은 침습적 호흡 보조군에서 높은 경향을 보였지만 통계적인 차이는 없었다. 2일째 시행한 NLR2 (3.82±2.82 vs. 6.82±3.16, $P=0.043$)와 3일째 시행한 NLR3 (2.54±1.45 vs. 3.93±3.11, $P<0.001$)은 모두 침습적 호흡 보조군에서 의미 있게 증가되어 있었다. 출생 1-3일까지 평균치인 NLR1_3 (3.07±1.56 vs. 3.78±2.63, $P=0.017$)을 비교하더라도 침습적 호흡 보조군에서 의미 있게 높았다. 출생 첫날 시행한 CRP1과 2일째 측정된 CRP2는 침습적 호흡 보조군에서 높은 경향을 보였지만 통계적인 차이가 없었다. 그러나 3일째 측정된 CRP3 (3.16±2.58 mg/dL vs. 0.74±0.93 mg/dL, $P<0.001$)과 출생 1-3일까지 평균치인 CRP1_3 (1.63±1.49 mg/dL vs. 0.61±0.69 mg/dL, $P<0.001$)은 침습적 호흡 보조군에서 의미 있게 높았다. PLR은 출생 첫날 시행한 PLR1, 2일째 시행한 PLR2, 3일째 시행한 PLR3, 출생 1-3일까지 평균치인 PLR1_3 모두에서 두 군 간의 차이가 없었다(Fig. 2A).

2) 신생아 폐고혈압 지속증 동반군 vs. 비동반군

출생 첫날 시행한 NLR1과 2일째 시행한 NLR2가 신생아 폐고혈압 지속증 동반군에서 높은 경향을 보였지만 통계적인 차이는 없었다. 3일째 시행한 NLR3 (4.57±3.31 vs. 2.80±2.00, $P<0.001$)과 출생 1-3일까지 평균치인 NLR1_3 (4.08±2.60 vs. 3.22±1.94, $P=0.034$)은 모두 신생아 폐고혈압 지속증 동반군에서 의미 있게 증가되어 있었다. 출생 첫날 시행한 CRP1과 2일째 시행한 CRP2는 신생아 폐고혈압 지속증 동반군에서 높은 경향을 보였지만 통계적인 차이가 없었다. 그러나 3일째 측정된

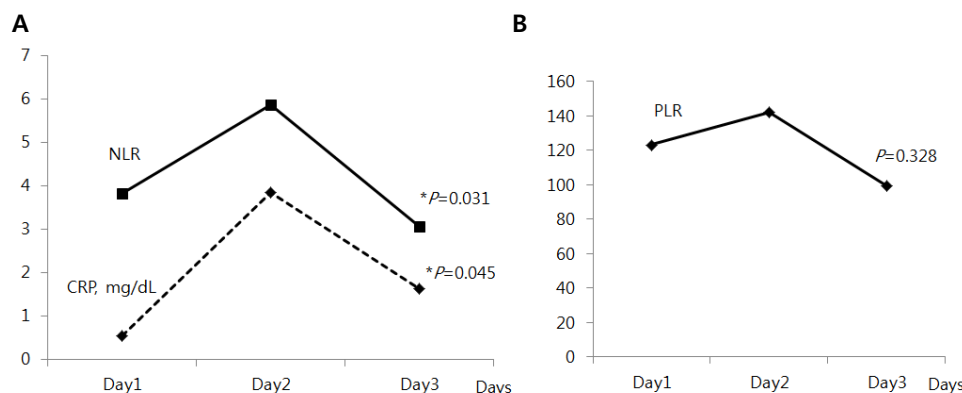


Fig. 1. The changes of NLR, CRP levels (A) and PLR (B) for first 3 days were analyzed using repeated measures analysis of variance. NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; CRP, C-reactive protein; PLR, platelet-to-lymphocyte ratio. *The changes of NLR and CRP levels for first 3 days were analyzed using repeated measures analysis of variance.

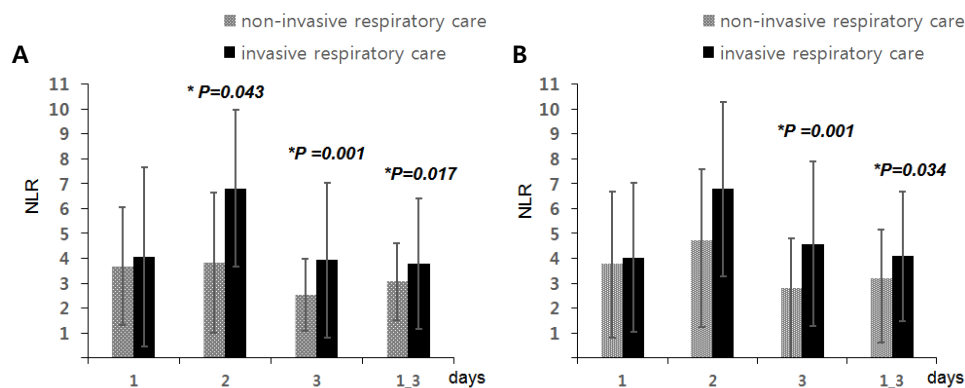


Fig. 2. NLRs of different disease severity groups were compared using Mann-Whitney *U* test. (A) non-invasive respiratory care group vs. invasive respiratory care group, (B) without PPHN vs. with PPHN. NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio; PPHN, persistent pulmonary hypertension of newborn. *NLRs of different disease severity groups were compared using Mann-Whitney *U* test.

CRP3 (4.36 ± 2.52 mg/dL vs. 1.21 ± 1.65 mg/dL, $P < 0.001$)과 출생 1-3일까지 평균치인 CRP1_3 (1.99 ± 1.51 mg/dL vs. 0.83 ± 1.03 mg/dL, $P < 0.001$)은 신생아 폐고혈압 지속증 동반군에서 의미 있게 높았다. PLR 모두에서 두 군 간의 차이가 없었다 (Fig. 2B).

고찰

본 연구에서 신생아 태변흡입증후군에서 NLR은 출생 1일에서 3일까지 질병의 급성기에 의미 있게 증가하였다가 감소하였고, PLR의 변화는 의미가 없었다. 이런 NLR의 변화는 기존에 염증 반응의 지표로 사용되던 CRP의 변화와 비교하였을 때도 유사한 결과로 의미를 가진다고 하겠다.

임상적인 질병의 중증도 평가에서 침습적 호흡 보조군은 비침습적 호흡 보조군에 비하여 NLR은 출생 첫날 높은 경향을 보였고, 2일째, 3일째, 출생 1-3일 평균치 모두에서 의미 있게 높았다. 신생아 폐고혈압 지속증 동반군은 비동반군에 비하여 NLR은 출생 첫날, 2일째 높은 경향을 보였고, 3일째 의미 있게 높았으며, 생후 1-3일째 평균치 역시 의미 있게 높았다. 이에 반하여 PLR은 중증도에 따른 차이가 없었다. 중증도에 따른 NLR의 변화는 CRP와 비교하였을 때 침습적 호흡 보조군에서는 CRP보다 우선하여 증가하는 결과를 보였고, 신생아 폐고혈압 지속증 동반군에서는 CRP와 같이 증가하는 결과를 보였다. 이는 NLR이 중증의 태변흡입증후군에서 더 많이 증가하였으며, 이런 변화는 염증 반응의 지표인 CRP와 비교하여도 의미가 있는 것으로 해석할 수 있겠다.

NLR은 염증 반응의 지표인 호중구와 스트레스 반응의 지표

인 림프구에 의하여 결정되어지는 계산된 수치이며, 많은 연구에서 전신적인 염증 반응을 보이는 경우 의미 있게 변화하는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁻¹⁸ 이런 NLR의 변화는 호중구로 반영되는 선천 면역 반응(innate immune response)과 림프구로 반영되는 후천 면역 반응(adaptive immune response)의 균형을 반영하는 것으로 이해되고 있다.^{9,15-17} 신생아에서 NLR의 유용성에 대한 기존의 연구들을 살펴보면 Akgun 등²¹은 모체의 NLR과 PLR 수치는 출생 주수와 출생 체중과 반비례한다고 보고하였다. Lee 등²⁰은 32주 미만의 미숙아에서 모체의 NLR 수치가 높았던 경우 미숙아 괴사성 장염 발생의 독립된 위험인자라고 하였다. Kurtul 등²²은 32주 미만의 미숙아를 대상으로 한 연구에서 미숙아 망막증의 발생과 생후 24시간 이내에 검사한 호중구, NLR은 상관관계가 없었으며, 오히려 낮은 림프구 수치가 의미 있게 관련 있었다고 보고하였다.

태변흡입증후군의 병태생리는 다양하고 복잡한 기전이 관련되는 것으로 알려져 있다. 1978년 태변에 의한 화학적 폐렴 발생이 기술된 이후, 최근의 연구들은 폐에 국한된 염증 반응을 넘어 전신적인 염증 반응이 주요 병태생리의 하나라고 보고하였다.⁶⁻⁹ 이와 관련하여 신생아 패혈증에서 염증 반응의 지표로 사용되는 CRP가 비감염성 태변흡입증후군의 염증 반응 지표로 사용되고 있다.^{8,12,13} 또한 동물 실험 모델에서 IL-6, IL-8, TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인의 활성화, 보체계의 활성화를 보고하였다.^{6,11}

실제 임상 진료 현장에서 태변흡입증후군에서 전신성 염증 반응의 정도를 평가하기 위하여 염증성 사이토카인의 활용은 상당한 제한점이 있고, CRP는 염증 반응에 대하여 빠르게 반응하지 않는다는 제한점이 있다. 따라서 저자들은 신생아 태변흡입증후군에서 새로운 염증 반응의 지표로 NLR의 유용성에 대

해 조사하였다.

NLR은 출생 첫날에서 3일까지의 질병기 동안 의미 있게 증가하였다가 감소하는 변화를 보여 신생아 태변흡입증후군에서도 NLR은 염증에 반응하여 급성기에 증가하였다가 이후 감소하였다고 생각할 수 있겠다. 하지만 이런 변화가 더욱 의미를 가지기 위해서는 대조군인 정상 신생아에서 생후 3일까지의 NLR 변화와 비교하는 것이 필요하겠다. 본 연구진들은 이러한 제한점을 보완하기 위하여 태변흡입증후군에서 NLR 수치를 기존에 널리 사용되던 CRP 결과와 비교하였으며, 임상적인 중증도에 따라 비교하였다. CRP와의 비교에서 NLR은 CRP와 마찬가지로 질병의 초기 시기에 의미 있게 증가하였다가 감소하였다. 임상적인 중증도에 따른 비교에서 침습적 호흡 보조군에서 비침습적 호흡 보조군에 비하여 각 시기별로 NLR이 높은 경향을 보이거나 의미 있게 높았고, 신생아 폐고혈압 지속증 동반군에서 비동반군에 비하여 마찬가지로의 결과를 보였다. 이는 중증인 경우 더 많이 상승하였던 CRP의 반응과 같은 결과를 보였다. 따라서 NLR은 전신적인 염증이 심한 중증의 태변흡입증후군에서 더 많이 상승하는 것을 알 수 있었다. 이는 태변흡입증후군의 병태생리에서 전신성 염증 반응이 관여하는 것으로 설명할 수 있겠다. 또한 질병의 초기 경과에서 이런 염증 지표들이 질환의 중증도를 예측하는 인자로서의 의미를 가질 수 있을 것으로 생각할 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 후향적인 연구로 계획된 스케줄에 따라 채혈이 시행되지 않아, 출생 후 수시간에서 수일간 정상적으로 변화하는 검사실의 수치에 따른 변화를 배제하지 못하였다. 신생아 가사인 경우 혈액학적인 변화를 보일 수 있는데, 본 연구의 경우 분만장에서 심폐소생술을 시행하였던 4명과 신생아 가사를 보인 10명 중 9명이 모두 침습적 호흡 보조군에 포함되어 이에 따른 결과치의 영향이 일부 있을 수 있겠다. 인공호흡기 치료, Surfactant 치료, 흡입용 일산화질소가스 치료, sildenafil 치료, 전신성 스테로이드 사용, 항생제 치료 여부 등에 따른 영향을 완전히 배제하기 어렵다는 점이다. 또한 정상 신생아의 검사실 수치와 짝지는 비교가 없었다는 제한점이 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구는 신생아 태변흡입증후군의 병태생리에 기초하여 NLR의 변화를 관찰하는 최초의 연구라는 점에 의의가 있다. NLR은 신생아 태변흡입증후군의 급성기 질병 경과에 따라 증가하였으며, 중증인 경우 더 많이 증가하여 중증도를 평가할 수 있는 유용한 염증 반응인자가 될 것으로 기대된다. 임상적으로 더 많은 의미를 가지기 위해서는 질환의 초기에 계획된 스케줄에 따른 반복적인 검사를 통하여 NLR을 통하여 초기에 중증도를 예측하여 치료 계획 수립에 도움을 줄 수 있으면 더 의미가 있을 것이다. 이를 위하여 앞으로 많은 환자들을 대상으로 하는

전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology* 2015;107:225-30.
- 2) Lee EC, Choi MG, Shim GH, Song YH, Chey MJ. Comorbid risk factors of persistent pulmonary hypertension of the newborn in infants with meconium aspiration syndrome. *Neonatal Med* 2014;21:166-71.
- 3) Singh SN, Srivastava R, Singh A, Tahazzul M, Kumar M, Kanta C, et al. Respiratory distress including meconium aspiration syndrome in vigorous neonates born through meconium stained amniotic fluid: incidence, onset, severity and predictors at birth. *Indian J Pediatr* 2013;80: 583-43.
- 4) Louis D, Sundaram V, Mukhopadhyay K, Dutta S, Kumar P. Predictors of mortality in neonates with meconium aspiration syndrome. *Indian Pediatr* 2014;51:637-40.
- 5) Wiswell TE. Handling the meconium-stained infant. *Semin Neonatol* 2001;6:225-31.
- 6) Vidyasagar D, Lukkarinen H, Kaapa P, Zagariya A. Inflammatory response and apoptosis in newborn lungs after meconium aspiration. *Biotechnol Prog* 2005;21:192-7.
- 7) de Beaufort AJ, Bakker AC, van Tol MJ, Poorthuis BJ, Schrama AJ, Berger HM. Meconium is a source of pro-inflammatory substances and can induce cytokine production in cultured A549 epithelial cells. *Pediatr Res* 2003;54:491-5.
- 8) Mokra D, Mokry J. Glucocorticoids in the treatment of neonatal meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr* 2011;170:1495-505.
- 9) Hofer N, Jank K, Strenger V, Pansy J, Resch B. Inflammatory indices in meconium aspiration syndrome. *Pediatric Pulmonology* 2016;51:601-6.
- 10) Dargaville PA. Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide. *Int J Pediatr* 2012;23:965159.
- 11) Castellheim A, Lindenskov PH, Pharo A, Aamodt G, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome induces complement-associated systemic inflammatory response in newborn piglets. *Scand J Immunol* 2005;61:217-25.
- 12) Gupta GK, Cole CH, Abbasi S, Demissie S, Njinimbam C, Nielsen HC, et al. Effects of early inhaled beclomethsone therapy on tracheal aspirate inflammatory mediators IL-8 and IL-1ra in ventilated preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:275-81.
- 13) Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology* 2012;102:25-36.
- 14) Bhandari V. Effective biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3:234-45.
- 15) Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immu-*

- nopharmacol 2016;36:94-9.
- 16) Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:218-30.
- 17) Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181-4.
- 18) 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.
- 19) Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1204-12.
- 20) 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.
- 21) Akgun N, Namli Kalem M, Yuce E, Kalem Z, Aktas H. Correlations of maternal neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30:2086-91.
- 22) Kurtul BE, Kabatas EU, Zenciroglu A, Ozer PA, Ertugrul GT, Beken S, et al. Serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2015;19:327-31.
- 23) Lee J, Dammann O. Perinatal infection, inflammation, and retinopathy of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:26-9.