

Klinik Araştırma

Preterm Erken Membran Ruptürü olan Gebelerin Klinik İzleminde Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Rolü

Gülşah DAĞDEVİREN^{1,a}, Ayşe İSTEK KELEŞ¹, Özge YÜCEL ÇELİK¹, Aykan YÜCEL¹, Dilek ŞAHİN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Preterm erken membran ruptürü (PEMR) sonrası, doğuma kadar geçen sürenin belirlenmesinde, Nötrofil -Lenfosit oranı (NLR), Lenfosit-Monosit oranı (LMR), Trombosit-Lenfosit oranı (PLR), Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) ve C- reaktif protein (CRP) değerlerinin rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada kullanılan veriler, kurumsal inceleme kurumumuzun onayı alınarak Ocak 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arası hastane kayıtlarından toplanmıştır. Aktif doğum eyleminde olmayan, 34 gebelik haftasının altındaki PEMR tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların CRP, NLR, LMR, PLR ve MPV değerleri, hastalara antibiyotik profilaksisi ve akciğer maturasyonu için betametazon dozu verilmeden, ilk başvuru anında alınan laboratuvar testlerinden elde edilmiştir. Hastalar membran ruptüründen doğuma kadar geçen zamana göre iki gruba ayrılmış; Grup 1'deki hastalar ilk 72 saatte spontan doğum eylemi başlayanlar, Grup 2'deki hastalar ise 72 saatten sonra spontan doğum eylemi başlayanlar olarak tanımlanmıştır. İki grup CRP, NLR, LMR, PLR ve MPV değerleri açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya kriterleri sağlayan 172 hasta dahil edilmiştir. Grup 1'de Grup 2'ye göre CRP (ortanca değerler sırasıyla 1,08 ve 0,75 (p =0,012)) ve NLR (ortanca değerleri sırasıyla 6,68 ve 4,74 (p =0,001)) daha yüksek saptanırken, LMR (ortanca değerler sırasıyla 3,00 ve 4,07 (p =0,001)) daha düşük saptanmıştır.

Sonuç: PEMR olan hastalarda doğuma kadar geçen sürenin kısa olması yüksek NLR ve CRP ile düşük LMR değerleri ile ilişkilidir. Bu hastalara danışmanlık verilebilmesinde ve hastaların takibiyle ilgili koşulların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar Sözcükler: CRP, İnflamatuvar Belirteçler, Lökosit, Preterm Erken Membran Ruptürü.

ABSTRACT

The Role of the Systemic Inflammatory Markers in the Clinical Follow-Up of Pregnant Women with Preterm Premature Rupture of Membranes

Objective: To investigate the role of Neutrophil-Lymphocyte ratio (NLR), Lymphocyte-Monocyte ratio (LMR), Platelet-Lymphocyte ratio (PLR), Mean Platelet Volume (MPV), C- reactive protein (CRP) values in determining of the time until delivery after preterm premature rupture of membranes (PPROM).

Material and Method: The study data were collected from the hospital records between January 2017 and December 2018. The patients with ppprom, below 34 weeks of gestation were included in the study. The CRP, NLR, LMR, PLR and MPV values of the patients were obtained from the blood sample taken at the first admission before antibiotic prophylaxis and betamethasone dose for lung maturation. The patients were divided into two groups; the patients in group 1 were defined as those who started spontaneous delivery in the first 72 hours, and the ones in group 2 as those who started spontaneous delivery after 72 hours. The two groups were compared in terms of their CRP, NLR, LMR, PLR and MPV values.

Results: The study included 172 patients who met the inclusion criteria. There was no significant difference between the two groups in terms of PLR and MPV values. CRP, NLR and LMR mean values of group I and group II were calculated as (1.08; 6.68; 3.00 and 0.75; 4.74; 4.07) respectively (p =0.012, p =0.001, p =0.001).

Conclusion: In the patients with ppprom, high NLR, CRP and low LMR values may be helpful to predict delivery within 72 hours and provide appropriate patient counseling. CRP, Inflammatory Marker, Leukocyte, Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM).

Keywords:

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Dağdeviren G, İstek Keleş A, Yücel Çelik Ö, Yücel A, Şahin D. Preterm Erken Membran Ruptürü olan Gebelerin Klinik İzleminde Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Rolü. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27(1): 43-47.

How to cite this article: Dagdeviren G, Istek Keles A, Yucel Celik O, Yucel A, Sahin D. The Role of the Systemic Inflammatory Markers in the Clinical Follow-Up of Pregnant Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. Firat Med J 2022; 27(1): 43-47.

ORCID IDs: G.D. 0000-0003-3426-033X, A.İ.K. 0000-0002-0570-9014, Ö.Y.Ç. 0000-0002-7746-1943, A.Y. 0000-0002-5888-692X, D.Ş. 0000-0001-8567-9048

Doğum eylemi başlamadan önce meydana gelen membran ruptürü, erken membran ruptürü (EMR) olarak adlandırılırken bu durum 37. gebelik haftasından önce meydana gelirse preterm erken membran ruptürü

(PEMR) olarak adlandırılır (1). PEMR tüm gebeliklerin yaklaşık %1-3'ünde görülür ve tüm erken doğumların yaklaşık üçte birinden sorumludur (2). Spontan membran ruptürünün patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, PEMR'nin

*Yazışma Adresi: Gülşah DAĞDEVİREN, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: 0(312) 5674000

Geliş Tarihi/Received: 07.01.2022

*Bu çalışma Perinatal-Neonatal Tıp ve Yüksek Riskli Gebelikler Subgrubu sözlü bildiri olarak sunulmuştur (9-11 Mayıs 2019, İzmir).

e-mail: dagdevirengulsah@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2022

ana etyolojik mekanizmasının inflamasyon olduğunu göstermiştir (3, 4). PEMR'de inflamasyonun rolü birçok çalışmada değerlendirilmiş ve çeşitli inflamatuvar belirteçler ile arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (5-7). Nötrofiller, lenfositler ve trombositler inflamasyonun kontrolünde rol oynar ve sistemik inflamasyon, nötrofil, lenfopeni ve trombositoz gibi dolaşımdaki kan hücrelerinin miktar ve bileşimindeki değişikliklerle ilişkilidir (8). Ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranı (PLR) yakın zamanda birçok hastalıkta yeni inflamatuvar belirteçler olarak araştırılmıştır (9, 10). MPV, trombosit sayısını ve aktivitesini gösteren ve inflamasyon ve inflamasyon şiddeti ile ilişkili olan potansiyel bir belirteçtir. NLR, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların aktivitesini tahmin etmek için yararlı olabilir (11). PLR, çeşitli hastalıklarda inflamatuvar durum için bir indeks olarak kullanılır (12). Bu belirteçler çeşitli klinik durumlarda hastaları ve hastalığın prognozunu belirlemede veya sağlık durumunu öngörmede kullanılabilir (13).

Bu çalışma ile PEMR olan gebelerin klinik izleminde sistemik inflamatuvar belirteçlerin (Lenfosit-Monosit oranı (LMR), NLR, PLR, MPV ve C-reaktif protein (CRP)) rolünü araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada kullanılan veriler retrospektif olarak kurumsal inceleme kurumumuzun onayı alınarak Ocak 2017 ile Aralık 2018 tarihleri arasında tek bir üçüncül merkezin veritabanından toplandı. Çalışmaya 34. gebelik haftasının altında PEMR tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. PEMR tanısı, amniyon akışının görülmesi veya vajinada amniyotik sıvının birikmesi, yada tanı testi olan vajinal akıntıda insülin büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) -1 (Actim® PROM) mevcudiyeti ile konuldu. Tıbbi kayıtlardan maternal yaş, parite, tanı yöntemi, membran rüptürünün gerçekleştiği ve doğum sırasındaki gebelik yaşı, doğuma kadar geçen süre kaydedildi. Tüm hastaların CRP, NLR, LMR, PLR ve MPV değerleri, hastalara antibiyotik profilaksisi ve akciğer maturasyonu için betametazon dozu verilmeden, ilk başvuru anında alınan laboratuvar testlerinden elde edilmiştir. NLR mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile, PLR mutlak trombosit sayısına bölünen mutlak lenfosit sayısı ile, LMR mutlak lenfosit sayısına bölünen mutlak monosit sayısı olarak tanımlandı. Hastalar membran rüptüründen doğuma kadar geçen zamana göre iki gruba ayrıldı; Grup 1'deki hastalar ilk 72 saatte spontan doğum eylemi başlayanlar, Grup 2'deki hastalar ise 72 saatten sonra spontan doğum eylemi başlayanlar olarak tanımlanmıştır. İki grup CRP, NLR, LMR, PLR ve MPV değerleri açısından karşılaştırılmıştır.

Gestasyonel 24 haftadan önce membran rüptürü olanlarda gebeliğin sonlandırılması ve gestasyonel 34 haftadan sonra ise doğum indüksiyonuna başlanması nedeniyle 24 hafta 0 günden küçük gebelikler ile 34 hafta

0 günden büyük gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü olanlar ve sezeryan ile doğumu gerçekleşen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca çoğul gebelikler, hematolojik bozukluklar, maligniteler, karaciğer hastalığı, otoimmün hastalık öyküsü, gestasyonel diyabetes mellitus ve preeklampsi gibi gebeliğin herhangi bir inflamatuvar hastalığı, herhangi bir akut veya kronik enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalığı olan kadınlar çalışma dışı bırakıldı.

Veriler SPSS versiyon 23.0 kullanılarak analiz edildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılımında analiz için medyanlar ve çeyrekler arası aralık değerleri kullanıldı. Medyan değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ve normal dağılım gösteren sayısal değişkenleri karşılaştırmak için Bağımsız Örneklem T-Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. İki grup arasındaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans ve/veya yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kriterleri sağlayan 172 hasta dahil edilmiştir. Bunlardan 84'ünde membran rüptürü sonrası 72 saat içinde doğum gerçekleşmiş olup, 88 gebede PEMR sonrası doğuma kadar geçen süre 72 saati aşmıştır. Tablo 1'de gebelerin demografik özellikleri gösterilmektedir. Gruplar arasında maternal yaş ve doğumdaki gestasyonel hafta benzer bulundu (sırasıyla $p = 0,366$, $p = 0,079$). Parite, tanı yöntemi ve membran rüptürünün meydana geldiği gestasyonel hafta ile doğuma kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,001$, $p < 0,0001$) (Tablo1).

Tablo 1. Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırması.

	Doğuma kadar geçen süre \leq 72 sa (n=84)	Doğuma kadar geçen süre $>$ 72 sa (n=88)	p değeri
Maternal yaş ^a	27,00 (8)	28,50 (10)	0,366
Nullipar ^b	45 (%64,3)	25 (%35,7)	0,001
Multipar ^b	39 (%38,2)	63 (%61,8)	
Tanı yöntemi ^b			
Aktif akış	67 (%57,3)	50 (%42,7)	0,001
IGFBP-1 (+)	17 (%30,9)	38 (%69,1)	
Tanımda gestasyonel hafta ^a	33,00 (3)	30,00 (6)	<0,0001
Doğumda gestasyonel hafta ^a	33,00 (3)	32,00 (5)	0,079

^a Mann-Whitney (ortanca (çeyrekler arası aralık)), ^b Ki-kare testi (sayı (yüzde)), IGFBP-1: İnsülin büyüme faktörü bağlayıcı protein-1.

Gruplar arası laboratuvar test sonuçlarının karşılaştırması tablo 2'de gösterilmektedir. Grup 1'de Grup 2'ye göre CRP (ortanca değerler sırasıyla 1,08 ve 0,75 ($p = 0,012$)) ve NLR (ortanca değerleri sırasıyla 6,68 ve 4,74 ($p = 0,001$)) daha yüksek saptanırken, LMR (ortanca değerler sırasıyla 3,00 ve 4,07 ($p = 0,001$)) daha düşük saptanmıştır. Doğuma kadar geçen süre ile lökosit sayısı, nötrofil sayısı, monosit sayısı, CRP, NLR,

LMR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p = <0,0001$, $p = <0,0001$, $p = 0,044$, $p = 0,012$, $p = 0,001$, $p = 0,001$). Lenfosit sayısı, trombosit sayısı, MPV ve PLR değerleri her iki grupta da benzerdi (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasında laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması.

	Doğuma kadar geçen süre ≤ 72 sa (n=84)	Doğuma kadar geçen süre > 72 sa (n=88)	p değeri
Lökosit sayısı ($10^3 / \mu\text{L}$) ^a	12,85 (6,59)	10,38 (3,67)	<0,0001
Nötrofil sayısı ($10^3 / \mu\text{L}$) ^a	10,61 (6,40)	7,67 (3,36)	<0,0001
Lenfosit sayısı ($10^3 / \mu\text{L}$) ^b	1,58±0,57	1,69±0,58	0,199
Monosit sayısı ($10^3 / \mu\text{L}$) ^b	0,50±0,22	0,44±0,18	0,044
Trombosit ($10^3 / \mu\text{L}$) ^b	261,35±68,17	257,10±68,56	0,685
MPV (fL) ^a	8,90 (1,00)	8,70 (1,08)	0,067
CRP (mg/L) ^a	1,08 (1,90)	0,75 (0,88)	0,012
NLR ^a	6,68 (7,43)	4,74 (4,01)	0,001
LMR ^a	3,00 (2,35)	4,07 (2,03)	0,001
PLR ^a	169,50 (124,47)	152,58 (81,64)	0,119

^a Mann-Whitney (ortanca (çeyrekler arası aralık)), ^b Bağımsız Örnekleme T Testi (ortalama ± SD), MPV: Ortalama trombosit hacmi, CRP: C-reaktif protein, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, LMR: Lenfosit-Monosit oranı, PLR: Trombosit/lenfosit oranı.

TARTIŞMA

PEMR'in patogenezinde çeşitli faktörler öne sürülsede, enfeksiyon veya inflamasyon preterm doğumu başlatan önemli bir nedendir (3, 5-7). Çalışmamızda membran rüptüründen doğuma kadar geçen sürenin 72 saatten kısa sürdüğü gebelikler için daha yüksek lökosit, nötrofil, monosit, CRP, NLR ve düşük LMR değerleri bulundu. Bu sonuçlar inflamasyonun şiddeti ile doğuma kadar geçen sürenin ters orantılı olduğunu düşündürmektedir.

Lökosit alt tipleri olan lenfosit, nötrofil ve monosit seviyeleri sistemik inflamatuvar olaylarda değişiklik göstermektedir. Gebelikle ilişkili olan veya olmayan birçok çalışmada NLR ve PLR'nin prognostik ve prediktif değerlere sahip olduğu gösterilmiştir (14-18). Gebelikle ilişkili olarak intrahepatik kolestaz, hiperezis gravidarum ve preeklampside yüksek NLR değerleri bildirilmiştir (19-21). Ayrıca spontan preterm doğum eyleminde (22) ve PEMR'de NLR değerlerinin daha yüksek olduğu (23, 24) ve PEMR öngörüsünde faydalı olduğu gösterilmiştir (23). PEMR sonrası doğuma kadar geçen süre ile NLR ve PLR arasındaki ilişkiyi araştıran diğer bir çalışmada, NLR ve PLR ile latent dönem arasında ilişki saptanmamıştır (25). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak NLR değeri 72 saat içinde doğum yapanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmayla

benzer olarak çalışmamızda PLR değerleri ile doğuma kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

İnflamatuvar durumlarda trombositlerde aktivasyon (26) ve lenfosit sayısında azalma sık görülen bir bulgudur (27). Buna bağlı olarak inflamasyonla ilişkili birçok hastalıkta PLR değerlerinde artışın hastalığın tanınmasında ve prognozun öngörülmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (28-32). Ekin ve ark.(6) PEMR olan olgularda ilk trimester trombosit sayısında artış ve MPV düzeylerinde azalma bildirmiştir. Diğer bir çalışmada PLR'nin PEMR oluşumu ile ilişkisi araştırılmış ve hem PEMR hem de olumsuz maternal ve neonatal olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24). Yakın tarihli bir çalışmada, araştırmacılar PEMR'li olgularda nötrofil, trombosit ve lenfosit sayımlarından elde edilen "Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi"ni kullanmış ve olumsuz neonatal sonuçları öngörebileceğini bildirmişlerdir (33). Bazı çalışmalarda ise PRL ve PEMR arasında bir ilişki saptanmamıştır (25, 26). Bizim çalışmamızda da doğuma kadar geçen süre ile PRL ve MPV arasında ilişki saptanmamıştır.

Preterm doğum yapan gebelerde LMR'nin incelendiği bir çalışmada artmış LMR ile preterm doğum arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (22). Çalışmamızda ise LMR'nin doğumu 72 saat içinde gerçekleşenlerde anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Bu sonucun diğer indekslerde olduğu gibi kronik inflamasyonda azalan lenfosit sayısına bağlı olduğunu düşünüyüz.

İntrauterin enfeksiyonun erken tanınması amacıyla CRP ve lökosit sayısı da kullanılmaktadır (34). PEMR'li gebelerde klinik enfeksiyon belirtisi olmasa bile CRP'de ki artış inflamasyon gelişimini düşündürmektedir (35). Çalışmamızda da doğuma kadar geçen süre 72 saatten kısa olanlarda anlamlı olarak daha yüksek CRP ve lökosit düzeyleri görülmüştür.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Hastalarımızın membran rüptürü sonrası rezidü amniyon sıvısı ve vajinal grup B Streptokok kültür sonuçları ve preterm doğum öyküsü ve servikal uzunluk gibi prognostik faktörler çalışmaya dahil edilememiştir.

Sonuç olarak inflamatuvar durumlarda değişiklik gösteren lökosit, nötrofil, monosit, CRP ile NLR ve LMR belirteçleri PEMR olgularında doğuma kadar geçen süreyi öngörmekte faydalı görünmektedir. Membran rüptüründen sonra doğuma kadar geçen sürenin öngörülebilmesi ailenin bilgilendirilmesi ve doğum şartlarının uygun hale getirilebilmesi için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstetrics & Gynecology* 2020; 135: 80-97.
2. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG* 2005; 112: 32-7.
3. Romero R, Espinoza J, Gonçaves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med* 2007; 25: 21-39.
4. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 1394-409.
5. Isik H, Aynoglu O, Sahbaz A et al. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 676-80.
6. Ekin A, Gezer C, Kulhan G, Avcı ME, Taner CE. Can platelet count and mean platelet volume during the first trimester of pregnancy predict preterm premature rupture of membranes? *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 23-8.
7. Gioia S, Piazza J, Anceschi MM et al. Mean platelet volume: association with adverse neonatal outcome. *Platelets* 2007; 18: 284-8.
8. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
9. Liu JF, Ba L, Lv H et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 38551.
10. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med* 2012; 44: 805-16.
11. Okyay GU, Inal S, Oneç K et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2013; 35: 29-36.
12. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013; 17: 391-6.
13. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: 11138.
14. Ying HQ, Deng QW, He BS et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2014; 31: 305.
15. Sari I, Sunbul M, Mammadov C et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol* 2015; 73: 1310-6.
16. Seçkin KD, Karşlı MF, Yücel B et al. Neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio and mean platelet volume; which one is more predictive in the diagnosis of pelvic inflammatory disease? *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2015; 21: 150-4.
17. Seekin KD, Karşlı MF, Yucel B et al. The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196: 60-3.
18. Kumtepe Y, Dündar O, Cetinkaya K, Ingeç M. Preeclampsia and eclampsia incidence in the eastern anatolia region of Turkey: the effects of high altitude. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2011; 12: 26-30.
19. Kurt RK, Güler A, Silfeler DB, Özçil MD, Karateke A, Hakverdi AU. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekol Pol* 2014; 85: 589-93.
20. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic marker of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 180: 12-5.
21. 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. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 97-9.
22. Daglar HK, Kirbas A, Kaya B, Kilincoglu F. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 801-5.
23. Köseoğlu SB, Guzel AI, Deveer R et al. Maternal serum amyloid A levels in pregnancies complicated with preterm prelabour rupture of membranes. *Ginekol Pol* 2014; 85: 516-20.
24. Toprak E, Bozkurt M, Dinçgez Çakmak B et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2017; 18: 122-6.
25. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Ozeren M, Uyar I, Gulhan I. Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 449-55.

26. Ozel A, Alici Davutoglu E, Yurtkal A, Madazli R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *J Obstet Gynaecol* 2020; 40: 195-9.
27. Akboga MK, Canpolat U, Yuksel M et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study. *Platelets* 2016; 27: 178-83.
28. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 751-3.
29. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med* 2019; 39: 345-57.
30. Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol* 2015; 6: 98.
31. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015; 26: 680-1.
32. Wang D, Yang JX, Cao DY et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 211-6.
33. Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac MS. A cut-off value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46: 1333-41.
34. Hock N, Reuschel E, Aigner F, Ernst W, Seelbach-Göbel B. Neonatal parameters in correlation to non-invasive determination of cytokines in amniotic fluid in preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* 2017; 221: 103-13.
35. Loukovaara MJ, Alftan HV, Kurki MT, Hiilesmaa VK, Andersson SH. Serum highly sensitive C-reactive protein in preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: 26-8.