

DOI: 10.38136/jgon.956301

**Gebelerde düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımının sistemik immün-inflamasyon indeksi üzerine etkisi****The effect of low molecular weight heparin on the systemic immune-inflammation index in pregnancy**DENİZ OLUKLU<sup>1</sup>ŞULE GÖNCÜ AYHAN<sup>1</sup>MEHMET CAN KEVEN<sup>1</sup>DİLEK ŞAHİN<sup>1</sup>

ORCID ID:0000-0002-9050-2041

ORCID ID:0000-0002-5770-7555

ORCID ID:0000-0003-2763-7602

ORCID ID:0000-0001-8567-9048

<sup>1</sup> TC Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Perinatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye**ÖZ****Amaç:** Gebelerde Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) kullanımı sonrası inflamasyon belirteçlerinin değişiminin saptanması amaçlanmıştır.**Gereç ve Yöntemler:** Gebeliğinde DMAH kullanan 57 hastanın DMAH kullanımı öncesi ve bir ay sonrası hemogram tetkikindeki parametreler kullanılarak hesaplanan, NLO (Nötrofil Lenfosit Oranı), TLO (Trombosit Lenfosit Oranı), LMO (Lenfosit Monosit Oranı) ve SII (Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi) (Nötrofil x Trombosit / Lenfosit) karşılaştırıldı.**Bulgular:** DMAH kullanımı sonrasında OEDG (Ortalama eritrosit dağılım genişliği), OTH (ortalama trombosit hacmi), OTDG (Ortalama trombosit dağılım genişliği), NLO ve SII anlamlı olarak artarken; platekrit, LMO anlamlı olarak azalmış olarak saptandı ( $p<0,05$ ). Ayrıca TLO anlamlı olarak değişmemiştir.**Sonuç:** DMAH'nin anti inflamatuvar sürece katkısını göstermek için teknik olarak ucuz ve uygulanabilir olan hemogram parametrelerinden OTH, OTDG ve platekrit kullanılabilir. Bu parametreler DMAH kullanan gebelerin takibinde klinisyenlere yardımcı olabilir. DMAH'nin gebelik sonuçlarını iyileştirmesinde antikoagülan etkisinin yanı sıra anti inflamatuvar etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır.**Anahtar Kelimeler:** Düşük molekül ağırlıklı heparin, hemogram, OTH, OTDG, platekrit, Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi**ABSTRACT****Aim:** The aim of this study was to investigate the effect of low molecular weight heparin (LMWH) use on inflammatory markers.**Material and Methods:** Fifty seven pregnant women were enrolled in this study. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte monocyte ratio (LMR), and systemic immune-inflammation index (SII) (Neutrophil x Platelet / Lymphocyte) were calculated using complete blood count parameters. These parameters were compared before and after 1 month usage of LMWH. .**Results:** After the usage of LMWH , mean erythrocyte distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV), mean platelet distribution width (PDW) , NLR, and SII increased and platecrit, and LMR decreased significantly ( $p<0.05$ ). Also, there was no change in TLR.**Conclusion:** In order to see anti-inflammatory effect of LMWH easily and cost effectively MPV, PDW, platecrit may be used. These parameters might be helpful in LMWH prescribed patient follow-ups. LMWH might be associated with better pregnancy outcomes as a result of both anticoagulation and anti-inflammatory effects.**Keywords:** Low Molecular Weight Heparin, Complete Blood Count, MPV, PDW, Platecrit, LMR, Systemic Immune-inflammation Index**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Deniz Oluklu

**Adres:** TC Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye, 1604.

Sokak, No: 9, Çankaya/Ankara, 06800 Türkiye.

**E-mail:** denizoluklu9@gmail.com

Başvuru tarihi : 23.06.2021

Kabul tarihi : 31.10.2021

## GİRİŞ

Obstetrik klinik pratiğinde sıklıkla kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), anfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile oluşturulan antikoagülandır. Venöz tromboembolizm tedavisi, arteriyel ve venöz tromboembolizm tromboprofilaksisi, mekanik kalp kapakçığı olan hastalarda tromboprofilaksi ve trombofil tanılı gebelerde antenatal dönemde tromboprofilaksi sağlamak amacıyla antikoagülan olarak DMAH kullanılmaktadır (1). Sıklıkla antikoagülan etkisi ön planda olmasına rağmen yapılan araştırmalarda kanser tanılı hastalarda, viral enfeksiyonlarda, inflamatuvar hastalıklarda ve diyabetin komplikasyonlarında da antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (2). Hochart ve arkadaşları DMAH'nin, TNF-alfa üretimini önemli ölçüde azalttığını ayrıca IL-8, IL-6 ve IL-1 beta'nın yanı sıra NF-κB translokasyonu üzerinden de inflamasyonu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (3).

Hemogram parametrelerinden; nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ile birbirine oranlarına bakılarak sistemik inflamatuvar süreci öngörmek mümkün olabilmektedir. Obstetrik pratiğinde de preeklampsi, gestasyonel diyabet, hiperemesis gravidarum, gebeliğin intra hepatik kolestazi gibi etyopatogenezinde inflamasyon düşünülen birçok hastalıkta Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), Trombosit Lenfosit Oranı (TLO), Lenfosit Monosit Oranı (LMO), Sistemik İmmün-inflamasyon İndeksi (Sii) gibi parametrelere bakılmış ve inflamasyonla ilişkisi araştırılmıştır(4-6). Çalışmamızda gebelik takibinin rutin bir parçası olan hemogram parametrelerinden OEDG (Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği), OTH(Ortalama Trombosit Hacmi), platekriti, OTDG (Ortalama Trombosit Dağılım Genişliği) ile NLO,TLO,LMO ve Sii hesaplanarak DMAH kullanımının inflamatuvar süreç üzerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Eylül 2019 - Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji kliniğinde takipli DMAH kullanan 482 gebe dahil edildi. Dışlanma kriterleri; maternal ek hastalığın olması, ilaç kullanımı, çoğul gebelik, fetal anomali, sigara kullanımı, aktif enfeksiyon ya da malignite tanısının olması olarak belirlendi. Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 367 gebenin hastane kayıtları incelendiğinde 118 gebenin DMAH kullanımı öncesi hemogram parametrelerine ulaşıldı. Bu 118 gebeden 57 gebenin DMAH kullandıktan 4 hafta sonraki hemogram parametrelerine ulaşıldı. DMAH öncesi ve bir ay sonrası hemogram

tetkikine ulaşılan bu 57 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 57 gebenin DMAH kullanım endikasyonları; trombofil, kötü obstetrik öykü ve geçirilmiş tromboembolizm nedeniyle tromboprofilaksiydi. Tromboprofilaksi sağlamak amacıyla enoksaparin sodyum 4000 IU ve bemiparin sodyum 3500 IU verilmişti. Çalışmaya dahil olan gebelerin yaş, gravide, parite, DMAH kullanımı öncesi ve sonrasındaki gebelik haftası ile hemogramdaki nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit (10<sup>9</sup>/Litre), OEDG, OTH, platekriti, OTDG ile NLO,TLO,LMO ve Sii hesaplanıp kayıt edildi.

Tam kan sayımları tek bir laboratuvar tarafından otomatik bilgisayarlı teknoloji (Autoslide ile Siemens ADVIA 2120i Hematoloji Sistemi, Erlangen, Almanya) ile raporlandı. Çalışma için Ankara Şehir Hastanesinden etik kurulu onayı alındı (E2-21-133).

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 for Windows kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum- maksimum değerleri ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Çalışma grubundaki etkilenmeyi göstermek için normal dağılan veriler için Bağımlı örneklem T testi, normal dağılmayan veriler içinse Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 57 gebenin demografik ve obstetrik verileri Tablo-1 de sunuldu.

Tablo 1: Demografik ve obstetrik veriler (n=57)

	Ortalama +/- Standart sapma Ortanca (Min-Max)
Yaş	30,1+/-5,2
Gravide	4 (1-13)
Parite	1 (0-4)
DMAH öncesi gebelik Haftası	7 (5-14)
DMAH sonrası gebelik haftası	11 (9-18)

DMAH kullanımı öncesi ve sonrasındaki hemogram parametreleri ve hesaplanan oranların değişimi Tablo-2 de sunuldu.

Tablo 2: Hemogram parametrelerinin DMAH kullanımı öncesi ve sonrasındaki değişimleri

	Ortalama +/- Standart sapma Ortanca (25-75 persentil)	P de- ğeri
OEDG (önce)	13,8 (13,3-14,4)	<b>0,01**</b>
OEDG (sonra)	14,4 (13,4-15,4)	
OTH (önce)	8,1+/-0,8	<b>0,01*</b>
OTH(sonra)	8,5+/-0,9	
Platekrit (önce)	0,19 (0,18-0,24)	<b>0,01**</b>
Platekrit (sonra)	0,18 (0,16-0,23)	
OTDG (önce)	51+/-7	<b>0,03*</b>
OTDG (sonra)	53,6+/-8,3	
NLO (önce)	3,04 (2,32-3,79)	<b>0,01**</b>
NLO (sonra)	3,99 (3,19-4,87)	
TLO (önce)	126,3 (109,5-155,9)	0,37**
TLO (sonra)	128,6 (100,2-159,7)	
LMO (önce)	5,1+/-1,5	<b>0,01*</b>
LMO (sonra)	4+/-1,2	
SII (önce)	830933,3 (577117,9-920150,5)	<b>0,01**</b>
SII (sonra)	870862,4 (651064,1-1203896)	

\* Bağımlı Örneklem T Testi

\*\* Wilcoxon İşaretili Sıra Testi

DMAH kullanımı sonrasında OEDG, OTH, OTDG, NLO ve SII anlamlı olarak artarken; platekrit, LMO anlamlı olarak azalmıştı ( $p<0,05$ ). TLO ise anlamlı olarak değişmemişti.

## TARTIŞMA

Gebelerde antikoagülan olarak sıklıkla kullanılan DMAH' nin antikoagülan etkisinin yanı sıra anti-inflamatuar etkisinin de olabileceği görüşü mevcuttur (2). Plasenta, gebelik sürecinde anahtar rol oynayarak fetal ve maternal etkileşimin dengesini sağlamaktadır. Fetal büyüme için intervillöz boşlukta stabil bir ortam ve yeterli perfüzyon gerekmektedir. Çeşitli immünolojik, metabolik ve epigenetik faktörler intervillöz boşlukta inflamasyona neden olarak kötü obstetrik sonuçlara neden olabilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda DMAH profilaksisinin, metabolik ve immünolojik faktörlerin neden olduğu plasental inflamasyonu baskılayarak çeşitli obstetrik komplikasyonların önlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (8, 9).

Klinik pratikte rutin kullanılan, kolaylıkla yapılan ve kısa sürede sonuçlanan hemogram parametreleri ve bu parametrelerin oranlarına bakılarak inflamasyon öngörüsü değeri son yıllarda daha fazla merak uyandırmıştır.

Eritrosit hacmindeki değişimi gösteren OEDG, anizo-

sitozun belirteçidir. İnflamatuar sitokinler kemik iliğinde eritrositlerin olgunlaşmasını önleyerek immatür eritrositlerin dolaşıma geçmesine neden olmaktadır. Bu yüzden sistemik inflamasyonun OEDG düzeylerinde artışa neden olabileceği ve inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir(10, 11). Yapılan bir çalışmada intrahepatik kolestaz tanılı gebelerde sağlıklı gebelere göre OEDG daha yüksek bulunmuş, ayrıca hastalığın şiddetiyle de OEDG'nin arttığı bildirilmiştir(12). Çalışmamızda DMAH kullanımı sonrasında OEDG'nin anlamlı olarak arttığını gözledik. Böylece DMAH'nin anti inflamatuvar etkisinin OEDG üzerinden olmadığı düşünülmüştür.

Trombosit aktivasyon belirteçleri olarak hemogram parametrelerinden OTH, OTDG ve platekrit kullanılabilir. Literatürde OTH' nin; pelvik inflamatuvar hastalık, ankilozan spondilit, akut apendisit ve akut kolesistit gibi inflamatuvar hastalıklarda düzeyinin düştüğü gösterilmiştir(13-16). Ayrıca Öztürk ve arkadaşlarının inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda sağlıklı kontrollere göre OTH, OTDG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve platekrit düzeylerinde ise artma tespit etmişlerdir (17). Çalışmamızda da DMAH kullanımı sonrasında OTH, OTDG' nin anlamlı olarak arttığını ( $p=0,01$ ,  $p=0,03$ ), platekritin ise anlamı olarak azaldığını ( $p=0,01$ ) bulduk. Bu sonucun DMAH' nin trombosit aktivasyon belirteçleri ile bağlantılı anti inflamatuvar etkisine bağlı olarak görülmüş olabileceğini düşünmekteyiz.

Beyaz küre hücrelerinin çoğunu oluşturan nötrofiller; inflamasyondaki ilk savunma hattını oluştururlar ve immün savunmada aktif nonspesifik inflamasyonu sağlarlar. İnflamatuar sürecin modülasyonunda ise lenfosit, trombosit ve monositler rol almaktadır (18, 19). İnflamatuar yanıtta nötrofil sayısı artarken lenfosit sayısı azalır, NLO artışı ile sonuçlanır (20). Yapılan çalışmalarda preeklampsi tanılı gebelerde sağlıklı gebelere göre NLO artmış olarak tespit edilmiştir (21-23). Ayrıca başka bir çalışmada geç preterm eylem tanılı gebelerde termde doğuran gebelere göre NLO artmış olarak bulunmuş (24). Ayrıca sistemik inflamasyonla ilişkili hastalık tanılı gebelerde NLO'nun sağlıklı gebelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bulunmuştur(25). Patogenezinde inflamasyon suçlanan gebeliğin intrahepatik kolestazında benzer şekilde NLO sağlıklı gebelere oranla artmış olarak bulunmuştur(4). Bizim çalışmamızda ise DMAH kullanımı sonrasında beklenenin aksine NLO'nun azalmadığını bulduk. Bu durum da inflamatuvar sürecin karmaşık ve çok yönlü olmasına bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini düşündürmüştür.

İmmün sistemde trombosit ve lenfositler önemli rol oy-

namakla birlikte TLO sitokin bağımlı immün yanıtta önem arz etmektedir (26). Özellikle kronik inflammatuar süreçlerde megakaryositik seri giderek çoğalırken lenfositler ise şiddetli apoptoze bağlı azalır ve bu durum TLO artışı ile sonuçlanır(27-29). Literatürde inflamasyonla TLO değişimi arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Arttığını, azaldığını ya da değişmediğini gösteren çalışmalar vardır (28, 29). Çalışmamızda DMAH kullanımı sonrasında TLO'nun anlamlı olarak değişmediğini, DMAH kullanımının TLO üzerine etkisinin olmadığını gördük.

Son dönemlerde LMO sistemik inflammatuar yanıtı gösterdiği belirtilmiştir (30).Yapılan bir çalışmada preterm eylem tanılı 55 gebenin; 37 haftadan önce doğum yapan 30 gebesinde, 37. haftadan sonra doğum yapan 25 gebesine göre LMO daha yüksek bulunmuş(29). Çalışmamızda da beklediği şekilde DMAH kullanımı sonrasında LMO ise azaldığını; DMAH kullanımının anti inflammatuar sürece etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

SII nötrofil ve trombosit sayısının birbiriyle çarpılıp; lenfosit sayısına oranıyla elde edilen yeni bir parametredir (31). Yapılan bir çalışmada SII'nın preterm erken membran rüptüründe kötü neonatal sonuçları öngörmeye ek bir gösterge olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (32). Bizim çalışmamızda SII DMAH kullanımı sonrası artış göstermektedir. Bu beklenmedik sonuç DMAH kullanımının bu parametre üzerinden anti inflammatuar etki göstermediğini düşündürmektedir.

İnflamasyon günümüzde birçok kronik ve sistemik hastalığın patogeneğinde ana rolü üstlenmektedir. Bu süreçle ilgili birçok parametrenin değişimi tanımlanmıştır. İnflammatuar süreçte özellikle OEDG, NLO, SII ve platekrit artarken, OTH ve OTDG azalmakta ve TLO değişmemektedir. Ayrıca inflammatuar süreç karmaşık ve çok sayıda bileşeni mevcuttur. DMAH kullanımı sonrası; trombosit aktivasyon belirteçlerinden OTH, OTDG'nin anlamlı olarak arttığını, platekritin ve LMO'nun ise anlamı olarak azaldığını bulduk. DMAH'nin potansiyel anti inflammatuar etkisinin OTH, OTDG, platekrit ve LMO üzerinden gerçekleştiğini düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Teknik olarak ucuz ve uygulanabilir olan hemogram parametrelerinden bazılarının değişiminin DMAH'nin anti-inflammatuar sürece katkısının olabileceğini düşündürmektedir. Ancak DMAH'nin gebelik sonuçları üzerindeki olumlu etkisinin

antikogulan etkinliğinin yanında anti inflammatuar etkinliğinin de olabileceği sonucuna varılabilir. Bu konu ile ilgili bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yanındır. Çalışmamızın nispeten az sayıda vaka içermesi ve retrospektif tasarımı olması temel kısıtlılıklarıydı. Bunun için daha çok sayıda vaka içeren prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *British journal of haematology*. 2005;128(5):593-601.
2. Yan Y, Ji Y, Su N, Mei X, Wang Y, Du S, et al. Non-anti-coagulant effects of low molecular weight heparins in inflammatory disorders: A review. *Carbohydrate polymers*. 2017;160:71-81.
3. Hochart H, Vincent Jenkins P, Smith OP, White B. Low molecular weight and unfractionated heparins induce a down-regulation of inflammation: decreased levels of proinflammatory cytokines and nuclear factor- $\kappa$ B in LPS-stimulated human monocytes. *British journal of haematology*. 2006;133(1):62-7.
4. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, İskender C, Erkaya S, Dede H, 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.
5. 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(8):589-93.
6. 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 Hypertens*. 2016;6(1):22-5.
7. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(5):1872-9.
8. Tanacan A, Beksac MS, Orgul G, Duru S, Sener B, Karaagaoglu E. Impact of extractable nuclear antigen, anti-double stranded DNA, antiphospholipid antibody, and anticardiolipin antibody positivity on obstetrical complications and pregnancy outcomes. *Human antibodies*. 2019;27(2):135-41.
9. Beksac MS, Tanacan A, Ozten G, Cakar AN. Low-dose low-molecular-weight heparin prophylaxis against obstetrical complications in pregnancies with metabolic and immunological disorder-associated placental inflammation. *The Journal*

of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020;1-8.

10. Montagnana M, Cervellin G, Meschi T, Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(4):635-41.
11. Artaza JR, Carbia C, Ceballo M, Diaz N. Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. *Medicina*. 1999;59(1):17-22.
12. Yılmaz ZV, Turkmen GG, Daglar K, Yılmaz E, Kara O, Uygur D. Elevated red blood cell distribution width is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekologia polska*. 2017;88(2):75-80.
13. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk MA, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):291-4.
14. Seçkin KD, Karslı MF, Yücel B, Özköse B, Yıldırım D, Çetin BA, 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(3):150-4.
15. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yıldırım R, Aylu B, Uyanik A, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(4):362-6.
16. Sayit AT, Gunbey PH, Terzi Y. Is the mean platelet volume in patients with acute cholecystitis an inflammatory marker? *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(6):TC05.
17. Öztürk Z, Dag M, Kuyumcu M, Cam H, Yesil Y, Yılmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(3):334-41.
18. Lurie S, Rahamim E, Piper I, Golan A, Sadan O. Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008;136(1):16-9.
19. Naccasha N, Gervasi M-T, Chaiworapongsa T, Beriman S, Yoon BH, Maymon E, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in normal pregnancy and maternal infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(5):1118-23.
20. Galliazzo S, Nigro O, Bertù L, Guasti L, Grandi AM, Ageno W, et al. Prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Internal and emergency medicine*. 2018;13(4):603-8.
21. Jeon Y, Lee W-I, Kang SY, Kim MH. Modified Complete Blood Count Indices as Predicting Markers of Preeclampsia from Gestational Hypertension: Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, and. *Clinical laboratory*. 2017;63(11):1897-902.
22. 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. *Hypertension in pregnancy*. 2017;36(3):233-9.
23. Kang Q, Li W, Yu N, Fan L, Zhang Y, Sha M, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy hypertension*. 2020;20:111-8.
24. Gezer C, Ekin A, Solmaz U, Sahingoz Yildirim AG, Dogan A, Ozeren M. Identification of preterm birth in women with threatened preterm labour between 34 and 37 weeks of gestation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(5):652-7.
25. İlhan M, İlhan G, Gök AFK, Bademler S, Verit Atmaca F, Ertekin C. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute pancreatitis in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(9):1476-80.
26. Sargın MA, Yassa M, Taymur BD, Celik A, Ergun E, Tug N. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios: are they useful for predicting gestational diabetes mellitus during pregnancy? *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:657-65.
27. Nikolsky E, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Sadeghi M, et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *The American journal of cardiology*. 2007;99(8):1055-61.
28. Cintesun E, Çintesun FNI, Ezveci H, Akyürek F, Celik C. Systemic inflammatory response markers in preeclampsia. *Journal of laboratory physicians*. 2018;10(3):316.
29. Toprak E, Bozkurt M, Çakmak BD, Özçimen EE, Silahlı M, Yumru AE, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Journal of the Turkish German Gynecological*

Association. 2017;18(3):122.

30. Gong S, Gao X, Xu F, Shang Z, Li S, Chen W, et al. Association of lymphocyte to monocyte ratio with severity of coronary artery disease. *Medicine*. 2018;97(43).

31. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(23):6212-22.

32. Tanacan A, Uyanik E, Unal C, Beksac MS. A cutoff value for systemic immune-inflammation index in the prediction of adverse neonatal outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(8):1333-41.