

The role of platelets as an early prognostic factor in preterm labor

Preterm Eylemde Erken Prognostik Faktör Olarak Trombositlerin Rolü

Lebriz Hale AKTÜN

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate changes in platelet index in preterm labor and to investigate whether it has a predictive value for the diagnosis of preterm labor. Retrospectively, women with 140 preterm labor and 130 healthy pregnant women who were examined between 2013 and 2016 were included in the study. Demographic, obstetric and laboratory results (hemoglobin, hematocrit, white blood cell, platelet, platelet distribution width, mean platelet volume) of 270 pregnant women were compared. Mean platelet volume (MPV) and hemoglobin levels were significantly lower in the preterm labor group ($p<0.001$, $p=0.01$, respectively). Platelet distribution width (PDW) levels were higher in the preterm labor group ($p=0.05$). There was no significant difference between platelet counts in both groups. Successful balance between coagulation and anticoagulation is very important for the induction and progression of the pregnancy. For this, many markers such as PDW, MPV have been studied. More recently, however, blood subtypes are thought to be able to provide clues for prognosis and diagnosis in chronic low-grade inflammatory diseases. MPV levels in preterm labor suggest that high levels of low PDW levels may be due to pathologic thrombocytopenia and inflammation. Further PDW levels may alert the obstetrician to the risk of preterm labor. However, there is a need for further study for the beneficial role of platelets in the diagnosis of preterm labor.

Keywords: Preterm labor, platelet, mean platelet volume

ÖZ

Bu çalışmanın amacı, preterm eylemde trombosit indeksindeki değişiklikleri değerlendirmek ve preterm eylemi tanı için bir öngörü değeri taşıyıp taşımadığını araştırmaktır. Retrospektif olarak 2013-2016 yılları arasında 140 preterm eylem ve 130 sağlıklı gebeliği olan kadınlar çalışmaya alındı. Toplam 270 gebenin demografik, obstetrik ve laboratuvar sonuçları (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre, trombosit, trombosit yayılım genişliği, ortalama trombosit volümü) karşılaştırıldı. Ortalama trombosit volümü (MPV) ve hemoglobin seviyeleri preterm eylem grubunda önemli derecede düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,01$). Trombosit yayılım genişliği (PDW) seviyeleri ise preterm eylem grubunda yüksek bulundu ($p=0,05$). Trombosit sayısı arasında her iki grupta önemli bir fark görülmedi. Gebeliğin oluşumu ve seyri için başarılı bir koagülasyon ve antikoagülasyon dengesi çok önemlidir. Bunun için PDW, MPV gibi birçok belirteç çalışılmıştır. Ancak, bilhassa son dönemde kan hücreleri subtıp oranlarının kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili hastalıklarda prognoz ve teşhis için ipuçları barındırabileceği düşünülmüştür. Preterm eylemde MPV seviyelerinin düşük PDW seviyelerinin yüksek bulunması patolojide trombosit aktivasyonu ve inflamasyona bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Artmış PDW seviyeleri obstetrisyeni preterm eylem riski konusunda uyarabilir. Mamafih preterm eylem tanısında trombositlerin yararlı rolü için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, trombosit, ortalama trombosit volümü

GİRİŞ

Preterm doğum, tüm gebeliklerin %5-15'ini, 37 gebelik haftasından önceki doğumların ise yaklaşık %10'unu oluşturur¹. Perinatal morbidite ve mortalitenin ana nedeni olduğu için önlenmesi önemli bir sağlık önceliğidir². Preterm doğum obstetrik sendromlardan biridir ve birçok nedenden kaynaklanır³. Strese bağlı maternal veya fetal hipotalamik pitüiter-adrenal

eksen aktivasyonu, desidual-koriyoamniyotik veya sistemik inflamasyon ve uterin distansiyon (multifetal gebelik, polihidramnios, uterin anomali) dört ana tetik mekanizması olarak düşünülmektedir⁴. Risk faktörlerinin ve patolojik mekanizmalarının anlaşılmasına rağmen, preterm doğum oranı, son yirmi yılda pek çok ülkede değişmemiş hatta yükselmiştir^{5,6}. Etiyolojide fetoplental-uterin faktörler ve maternal kronik hastalıklar etkili olmakla birlikte, çoğu idiopattir⁷.

Received: 21.05.2017

Accepted: 03.06.2017

İstanbul Medipol University Hospital, İstanbul, Turkey

Yazışma adresi: Lebriz Hale Aktün, İstanbul Medipol University Hospital, İstanbul, Turkey

e-mail: lebrizhale@gmail.com

Gebeliğin oluşumu ve seyri için başarılı bir koagülasyon ve antikoagülasyon dengesi çok önemlidir. Trombositler, pıhtılaşma faktörleri ile birlikte hemostaz veya kanamanın önlenmesinde temel işlevleri olan dinamik kan parçacıklarıdır. Trombositler, lökosit ve endotel hücrelerinin yanı sıra birbirleriyle etkileşimde bulunurlar ve uyarıldığında şekil değişikliklerine uğrayarak yüzey alanlarını ve depoladıkları biyoaktif molekülleri arttırırlar ve yoğun granül molekülleri hızla salgırlar⁸.

Hemostaz ve trombozdaki önemli rollerine ilaveten, son çalışmalar trombositlerin inflamatuvar sürece, mikrobiyal konakçı savunmasına, yara iyileşmesine, anjiyogenezise ve yeniden modellemeye katkıda bulunduğunu göstermektedir⁹. İnflamasyona eşlik eden oksidatif stres trombositleri de aktifleştirebilir^{10,11}. Sonuçta, trombositlerdeki şekil ve sayısal değişiklikler PDW ve MPV'de de değişikliklere yol açacaktır¹². Trombositlerin diğer hücreleri etkileme yeteneği ve kronik inflamatuvar yanıtı bağlı morfolojik değişiklikleri birçok hastalığın patofizyolojisini de rol oynayabileceği anlamına gelebilir.

Bu çalışmadaki amacımız, trombosit indeksindeki değişiklikleri değerlendirmek ve preterm eylemi öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın planı Etik Kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2013 - Aralık 2016 yılları arasında preterm eylem tanısıyla doğum yapan hastaların verilerinin retrospektif taranması sonucu vaka-kontrol çalışması olarak oluşturuldu. Toplam 3 yıllık süre içinde 12.960 hasta tarandı. Çalışma grubu ilk antenatal vizitten itibaren hastanemizde takip edilen 18-35 yaş arası tekil gebeliklerden 28-0/7-36 6/7 gebelik haftası arasında spontan preterm eylem tanısıyla hastanemize yatırılan ultrason ve biyokimyasal testlerini düzenli yaptırmış olanlar çalışmaya dahil edildi. Preterm eylem tanısı ACOG kriterlerine göre konuldu¹³. Gebelik yaşı son menstrüel periyodun ilk günü, ilk trimester ultrasonları ve obstetrik vizitler doğrulanarak hesaplandı. Kontrol grubunu aynı dönemde (erken üçün-

cü trimesterde) 18-35 yaş arası herhangi bir gebelik komplikasyonu olmayan ve 37. gebelik haftasından sonra doğuran tekil gebeler oluşturdu. Gebelik öncesi obezitesi olan (BMI >30 kg/m²) şüpheli veya bilinen malformasyonlu veya kromozom anomalili fetüs olan, herhangi bir bilinen medikal sorunu olan, kronik hastalığı olan hastalar, çoğul gebelikler, antenatal dönemde kanama yakınması olan hastalar, preterm doğumu veya öyküsü olanlar, prematür membran rüptürü (PROM), maternal veya fetal enfeksiyon şüphesi olan gebeler, metabolik hastalık (gestasyonel diyabet gibi), hipertansif hastalık, tombozis öyküsü veya hemoglobinopatisi olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubu preterm eylem tanısı alan 140 kişi (n=140) grup 1 ve kontrol grubu 130 kişi (n=130) grup 2 olarak adlandırıldı. Toplam 270 gebenin demografik, obstetrik ve laboratuvar sonuçları (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre (WBC), trombosit, PDW ve MPV) karşılaştırıldı.

Kan alma ve laboratuvar yöntemi:

Venöz kan örnekleri 2 ml'lik K3 EDTA'lı tüplere alınarak bekletilmeden çalışıldı.

Çalışmanın hemogram değerleri (XT2000i; Symex, Osaka, Japonya) otomatize hematoloji cihazında analiz edildi.

İstatistiksel analizler

Veriler Statistical Package Social Sciences (SPSS) Version 15.0 (Inc., Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel sayısal değişkenler için standart deviasyon ve ortalama olarak belirtildi. P<0,05 istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Farklı grupları karşılaştırmak için T-testi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 270 gebenin verileri analiz edildi. Grup 1 (n=140) preterm eylem ve grup 2 (n=130) kontrol grubu demografik, obstetrik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. Gruplar arasında maternal yaş, gravide, parite, gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) ve kan

analizlerinin yapıldığı sıradaki gestasyonel yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Tablo 1). Doğumdaki gebelik haftası ve doğum ağırlığı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar arası demografik verilerin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=140)	Grup 2 (n=130)	p-değeri
Maternal yaş (yıl)	28,12±2,72	27,75±2,9	0,345
Gravide	1,79	2,1	0,081
Parite	0,58	0,71	0,080
Gestasyonel yaş	31,75	32,45	>0,05
Doğumdaki gebelik haftası	33,6±1,1	39,5±1,5	<0,001*
Gebelik öncesi VKI, kg/m ²	22,45±2,67	22,8±1,9	0,176
Doğum ağırlığı, g	2365±145	3320±315	<0,001*

n= sayı, mean±SD, ortalama (min-max), *istatistiksel önem: $p<0,05$, VKI=vücut kitle indeksi

Demografik veriler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Hematolojik değerler açısından yapılan karşılaştırılarda hemoglobin ve hematokrit seviyeleri grup 1'de önemli ölçüde düşük izlendi ($p=0,01$, $p=0,01$) (Tablo 2). Her iki grupta WBC ve trombosit (PLT) seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark görülmedi (sırasıyla $p=0,156$, $p=0,432$) (Tablo 2). Preterm eylem ve kontrol grubunda MPV seviyeleri 7,65±1,09 ve 8,79±0,48, PDW seviyeleri 17,65±3,43 ve 15,63±3,31 olarak bulundu (Tablo 2). Trombosit sayısında istatistiksel olarak önemli bir fark görülmezken, MPV seviyeleri preterm eylem grubunda önemli derecede düşük ($p<0,001$) ve PDW seviyeleri ise preterm eylem

Tablo 2. Gruplar arası hematolojik verilerin karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=140)	Grup 2 (n=130)	p-değeri
Hgb (g/dl)	10,01±0,29	12,29±1,47	0,01*
Htc (%)	30,87±3,76	34,43±3,05	0,01*
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	9,35±2,39	8,97±2,21	0,156
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	265,12±61,73	263,32±51,47	0,432
PDW (%)	17,65±3,43	15,63±3,31	0,05*
MPV (fl)	7,65±1,09	8,79±0,48	<0,001*

n=sayı (%), mean±SD, ortalama (min-max), *istatistiksel önem: $p<0,05$, Hgb=hemoglobin, Htc=Hematokrit, PDW=trombosit yayılım genişliği, PLT=trombosit sayısı, WBC=beyaz küre sayısı, MPV=ortalama trombosit volümü

grubunda önemli derecede yüksek bulundu ($p=0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2'de Preterm eylem ve kontrol grubunda hematolojik değerlerin karşılaştırılması gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Preterm doğum, tüm gebeliklerin yaklaşık %5-15'ini oluşturur ve neonatal mortalite ve morbiditesinin önemli bir nedenidir^{1,2}. Preterm doğumların patolojisinde inflamasyon, utero-plasental iskemi, immünolojik reaksiyonlar ve maternal hastalıklar etkili olmakla birlikte, çoğu idiyopatiktir⁷. Preterm doğum öyküsü preterm doğum riskini artıran en önemli risk faktörlerinden biridir¹⁴. Olguların çoğunda risk faktörleri belirlenemese de, Prematür Membran Ruptürü (PROM), preterm uterus kontraksiyonları, etnisite, sigara, obezite, gebelikler arasındaki aralıkların 18 aydan kısa olması en sık görülen risk faktörleridir¹⁵.

Trombosit indeksleri (PI)-platelectrit, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW)-otomatik tam kan sayımının bir parçası olarak elde edilen bir trombosit parametreleri grubudur ve trombosit aktivasyonunun biyolojik belirteçidir. Yeni kanıtlar, PI'lerin bazı hastalıklarda tanı ve prognostik değeri olabileceğini düşündürmektedir. Ekstra maliyet getirmeksizin çeşitli ortamlarda tanı ve prognostik değerlere odaklanan kapsamlı klinik araştırmalara izin verirler. Trombosit endekslerinin hepsinin aynı anda ölçülmesi, hastalığın ciddiyetini ölçmek için geçerli bir araç ve trombosit endekslerinde değişikliğe neden olan potansiyel etiolojiye ilişkin bir fikir sağlayabilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, trombosit indekslerinin tromboz, anjiogenez, inflamasyon ve bağışıklıktaki rolünü vurgulamıştır¹⁶. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, ankilozan spondilit, ülseratif kolit ve ateroskleroz gibi bazı inflamatuvar hastalıklarda tanı değeri vardır¹⁷⁻¹⁹. Preterm doğumda, bazı inflamatuvar sitokinler hem fetoplasental alanda hem de sistemik dolaşımda artmaktadır²⁰.

Çalışmamızda, Preterm eylemde inflamasyona bağlı,

trombosit aktivasyonu indekslerinin kontrol grubuna göre değiştirmesi varsayıldı. Önceki çalışmalar, inflamasyonda bazı sitokinlerle trombositlerin boyutu ve hacminin farklı şekilde değiştiğini göstermektedir. Düşük dereceli inflamatuvar bozukluklarda, büyük trombositlerin tromboza tutulmasıyla, MPV değerleri artarken, yüksek dereceli inflamatuvar koşullarda, büyük trombositlerin tüketimi MPV düzeylerinde bir düşüşe neden olur²¹. Ayrıca kronik metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar trombosit boyutunu arttıran risk faktörleridir. Gebelik haftasına bağlı olarak trombosit indeksleri de değişir. Gebelik sırasında dilüsyonel trombositopeni, MPV ve PDW düzeylerinin telafi edici bir artışa neden olur^{22,23}.

Çalışmamızda, gebelik haftasının trombosit indeksleri üzerindeki etkisini hariç tutmak için yaklaşık benzer trimesterde örnekler alındı. Preterm eylem ve kontrol grubunda gebelik haftası sırasıyla 31,75 ve 32,45 olarak bulundu ($p>0,05$). Çalışma sonucu bulunan düşük MPV düzeylerinin, preterm eylem etiyolojisinde olasılıkla yüksek dereceli inflamasyonun bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Preterm doğumda trombosit aktivasyonunun önemi ile ilgili yapılan bir çalışmada, term doğumlara kıyasla artmış trombosit aktivasyonu olduğu ileri sürülmüřtür²⁴. Saleh ve ark.'nın²⁵ yaptığı daha önceki bir çalışmada, ortalama trombosit faktörü-4 ve beta-tromboglobulin plazma konsantrasyonlarının maternal dolaşımda preterm doğumda term doğumların seviyelerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ekin ve ark.'nın²⁶ yaptığı çalışmada, preterm membran rüptüründe MPV'nin erken tanı için etkili bir belirteç olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, preterm doğum hikayesi olan hastalarda trombosit indekslerinin düşük maliyetli ve non-invaziv bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiřtir²⁷.

Artunç ve ark.'nın²⁸ yaptığı çalışmada, preterm doğumda MPV seviyelerini düşük, PDW seviyelerinin yüksek bulunması klinik takip ve tanıda trombosit indekslerinin kullanılabileceğine dikkat çekmiştir.

Kan örnekleme ile örnek analizi arasındaki zaman periyodu MPV ve PDW düzeylerinin değişmesine, do-

layısıyla farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Ayrıca farklı antikoagülan ajanlar kullanılması da trombosit indekslerini etkileyebilir. Bu faktörler, trombosit indeksleri ile ilgili çalışmalarda, farklı sonuçlara neden olmuş olabilir²¹⁻²³. Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığından örnekleme ve ölçüm arasındaki zaman periyodunda herhangi bir kontrolümüz söz konusu olamamıştır. Ayrıca gebelerin büyük bir kısmının ilk trimester kan değerlerine ulaşmamamız erken tanını öngörmeye etkili olduğunu göstermede karşılaştırma yapamadığımız için yetersiz kalmış olabilir. Bununla birlikte, gebelik haftasının ilerlemesi ile MPV'de beklenen artış ve PDW'de düşüşün tersine, preterm eylem grubunda MPV düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük ve PDW düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olması, preterm eylem tanısını öngörmeye ve takibinde yararlı olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki ön bulgular trombosit indeksindeki değişikliklerin (düşük MPV ve yüksek PDW düzeyinin) preterm eylem tehdidinde öngörülen belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bu bulguyu doğrulamak için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip daha ileriye dönük araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG. Predictors of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94:5-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.03.022>
2. Kramer MS, Demissie K, Yang H. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA* 2000;284(7):843-849. <https://doi.org/10.1001/jama.284.7.843>
3. Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Scarduelli C, et al. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. *Hum Reprod* 2012;27:1663-1667. <https://doi.org/10.1093/humrep/des054>
4. Beckmann CRB, Ling FW, Barzansky BM, Herbert WNP, Loube DW, Smith RP. *Obstetrics and Gynecology* (6th edition):202.
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet* 2012;379(9832):2162-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
6. Norman JE, Morris C, Chalmers J. The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980-2004) on rates of preterm birth and its neonatal consequences: perinatal database study. *PLoS Medicine* 2009;6(9):1009. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000153>

7. Gomella T, Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG et al. Neonatology: management, procedures, on call problems, diseases and drugs. Edisi ke-5. NewYork: McGraw-Hill; 2004. Polycythemia and hyperviscosity. Dalam.
8. Lopez E, Bermejo N, Berna-Erro A, Alonso N, et al. Relationship between calcium mobilization and platelet α - and δ -granule secretion. A role for TRPC6 in thrombin-evoked δ -granule exocytosis. *Arch Biochem Biophys* 2015;585:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.09.012>
9. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev* 2015;29:153-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>
10. Monteiro PF, Morganti RP, Delbin MA, Calixto MC, et al. Platelet hyperaggregability in high-fat fed rats: A role for intraplatelet reactive-oxygen species production. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:5. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-5>
11. Karimi P, Rashtchizadeh N. Oxidative versus thrombotic stimulation of platelets differentially activates signalling pathways. *J Cardiovasc Thorac Res* 2013;5:61-5.
12. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E. Platelet distribution width: A simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
13. November 2016 by the American College of Obstetricians and Gynecologists
14. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:405-15. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000275287.08520.4a>
15. Beckmann CRB, Ling FW, Barzansky BM, Herbert WNP, Loube DW, Smith RP. Obstetrics and Gynecology. (6th edition):202.
16. Wagner DD, Burger PC. Platelets in inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2131-2137. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC>
17. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:49-62. <https://doi.org/10.11613/BM.2012.006>
18. Thachil J. Platelets in inflammatory disorders: a pathophysiological and clinical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:572-81. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556589>
19. Takeyama H, Mizushima T, Iijima H, Shinichiro S, et al. Platelet activation markers are associated with Crohn's disease activity in patients with low C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 2015;60:3418-23. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3745-2>
20. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horn AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update* 2010;16(4):432-444. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp057>
21. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis D. MPV: A link between thrombosis and inflammation. *Current Pharmaceutical Design* 2011;17(1):47-58. <https://doi.org/10.2174/138161211795049804>
22. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:1052-1056. <https://doi.org/10.1002/pd.2126>
23. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22(3):161-164. <https://doi.org/10.1007/s11239-006-9014-7>
24. Erez O, Romero R, Hoppensteadt D, et al. Premature labor: a state of platelet activation. *J Perinat Med* 2008;36(5):377-387. <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.082>
25. Saleh AA, Bottoms SF, Farag AM, Dombrowski MP et al. Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:105-110. <https://doi.org/10.1007/BF02718370>
26. Ekin A1, Gezer C, Kulhan G, Avci 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(1):23-8. <https://doi.org/10.1111/jog.12484>
27. Isik H, Aynioglu O, Sahbaz A, Arkan I, et al. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? *J Obstet Gynaecol* 2015;35(7):676-80. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1004530>. Epub 2015 Feb 18.
28. Artunç B, Pala H, Calık E, Koltan S. Platelet distribution width (PDW): A putative marker for threatened preterm labour. *Pak J Med Sci* 2014;30(4):745-748. PMID: PMC4121690.