

İKİZLERDE İKİNCİ BEBEK OLMAK PREMATÜRE MORBİDİTE VE MORTALİTESİNİ NASIL ETKİLER?

How Does Being Second Infant in Twins Affect Premature Morbidity and Mortality?

Duran YILDIZ¹ , Ufuk ÇAKIR¹ , Ali Ulaş TUĞÇU¹ , Cüneyt TAYMAN¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: İkinci doğan ikiz bebeğin birinci bebeğe göre morbidite ve mortalite açısından riskleri konusunda yeterli kanıt yoktur. Çalışmamızda ilk ve ikinci doğan prematüre ikizler arasındaki mortalite ve morbidite risklerinin doğum sırasına göre belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya gebelik haftası <30 hafta doğan tüm prematüre ikiz bebekler dahil edildi. Birinci ve ikinci sırada doğan ikiz bebeklerin demografik özellikleri, morbidite ve mortalite verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya gebelik haftası <30 hafta doğan 128 ikiz prematüre bebek dahil edildi. Birinci sırada doğan grupta 64 ve ikinci sırada doğan grupta 64 hasta olarak hastalar iki gruba ayrıldı. İkinci doğan bebeklerde birinci doğan bebeklere oranla respiratuvar distres sendromu, mortalite sıklığı, non invaziv ventilasyon ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.024; 0.032; 0.035; 0.023).

Sonuç: Çalışmamızda ikinci sırada doğan ikiz prematüre bebeklerin respiratuvar distres sendromu, non invaziv ventilasyon destek süresi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatış süresi ve mortalite açısından ilk doğan bebeklere göre daha yüksek riskli olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, morbidite, mortalite, ilk ikiz, ikinci ikiz

ABSTRACT

Objective: There is insufficient evidence regarding the risks of morbidity and mortality in the second born twin infant compared to the first infant. In our study, it was aimed to determine the mortality and morbidity rates between first and second born premature twins.

Material and Methods: All premature and twin infants born at <30 weeks of gestation were included in the study. Demographic characteristics, morbidity and mortality of the first and second twin infants were compared.

Results: One hundred and twenty-eight twin premature infants born at <30 weeks of gestation were included in the study. The patients were divided into two groups as 64 patients in the first-born group and 64 patients in the second-born group. The frequency of respiratory distress syndrome, mortality, the length of stay in non-invasive ventilation and neonatal intensive care unit were found to be statistically significantly higher in second-born infants compared to first-born infants (p=0.024; 0.032; 0.035; 0.023, respectively).

Conclusion: In our study, it was found that the second-born twin premature infant was at higher risk than the first-born infant in terms of respiratory distress syndrome, non-invasive ventilation support time, neonatal intensive care unit hospitalization time, and mortality.

Keywords: Premature, morbidity, mortality, first twin, second twin



Yazışma Adresi / Correspondence:
SBÜ, Yenidoğan YBÜ, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 505 4544604
Geliş Tarihi / Received: 02.03.2022

Dr. Duran YILDIZ
E-posta / E-mail: doktorduranyildiz@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 04.06.2022

GİRİŞ

Son yıllarda infertilite tedavileri nedeniyle ikiz gebeliklerin prevalansı önemli ölçüde artmıştır. Bu da artmış perinatal mortaliteyi beraberinde getirmiştir (1). Obstetri ve neonatoloji alanındaki son gelişmeler sayesinde yüksek riskli gebeliklerde perinatal sonuçlar önemli ölçüde iyileştirilmiştir. Ancak, ikiz gebeliklerdeki risk halen tekil gebeliklerden önemli ölçüde daha yüksektir (2).

İkizlerde perinatal ölüm oranı, tekillere göre 4-10 kat daha fazla olabilir ve bu da toplam perinatal mortalitenin %10'unu oluşturur (3). İkiz gebeliklerin neonatal sonuçları tartışmalı bir kavramdır. Doğum sırası ve bunun klinik sonuçlarına dair araştırmalar olmasına rağmen neonatal sonuçlar ile ilgili çelişik görüşler vardır (4-6). İkinci ikizin, fetal izlemindeki zorluklar ve ilk ikizin vajinal doğumunu takiben travmatik doğum olasılığı nedeniyle doğum sırasında artan komplikasyon için riski altında olduğu düşünülmektedir (7). Yine, ikinci ikiz, ilk ikizin doğumundan sonra oluşabilecek plasental ayrılma, kord prolapsusu, uterus atonisi, uzamış doğum süresi ve servikal spazm dahil olmak üzere obstetrik komplikasyonlar açısından daha yüksek morbidite ve mortalite riski altında olduğu kabul edilir (8).

Bazı çalışmalar ikinci ikizin doğum komplikasyonlarıyla ilgili olumsuz perinatal sonuçlar açısından riske sahip olduğunu rapor etmiştir (9,10). Daha önce yapılan çalışmalarda dahil edilen ikiz bebekler ya tüm gebelik haftalarını kapsamaktaydı ya da prematürelerin bazı morbiditeleri değerlendirilmemişti (4-6,10,11). Özellikle çok düşük gebelik haftasındaki prematüre ikiz bebeklerin doğum sırasına göre sahip olduğu morbidite ve mortalite riskleri konusunda yeterli veri yoktur.

Bu çalışmanın amacı, 30. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde ikinci ikizin birinciye göre morbidite ve mortalite açısından risklerinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Planı

Çalışmamız Ocak 2021 ve Aralık 2021 tarihleri arasında doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (YDYBÜ) yatan prematüre bebeklerde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya gebelik haftası <30 hafta doğan tüm prematüre ikiz bebekler dahil edildi. Majör konjenital anomalisi olan, tekil ya da ikiz gebelik dışındaki çoğul gebeliklerden olan ve ≥ 30 hafta doğan bebekler çalışmaya alınmadı. Birinci ve ikinci ikiz bebeğin klinik özellikleri kaydedildi. Çalışma öncesinde yerel etik kuruldan onam (T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 02.04.2019; karar no: 45/2019) alındı. Çalışmaya katılan yazarlar çalışmayı gerçekleştirirken Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygun olarak hareket etti.

Klinik Özellikler

Tüm hastaların doğum ağırlığı, gebelik haftası, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, doğum şekli (vajinal ya da sezaryen doğum), doğum salonu resusitasyon ihtiyacı (En az 30 saniye pozitif basınçlı ventilasyon gereksinimi), cinsiyeti, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı [small for gestational age (SGA); <10. persentil], erken neonatal sepsis (ENS; postnatal ≤ 3 günde olan sepsis), geç neonatal sepsis (GNS; >3 günlerde olan sepsis), respiratuvar distres sendromu (RDS) (Surfaktan verme kriterlerine uygun olan ve sadece surfaktan uygulananlar RDS olarak tanımlandı), klinik ya da ekokardiyografi ile tanı almış hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (PDA), kraniyal ultrasonografi ile tespit edilmiş ciddi intraventriküler kanama (İVK; ≥ 3 evre), uzman göz doktoru tarafından tanı almış ve tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP), kanıtlanmış ya da ciddi nekrotizan enterokolit (NEK; >2 evre) varlığı, orta/ciddi bronkopulmoner displazi (BPD) [postmenstrüel 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <30 ek O₂ gereksinimi varsa orta BPD, ≥ 30 O₂ ve/veya pozitif basınç gereksinimi varsa ağır], tam enteral beslenmeye geçiş zamanı,

YDYBÜ yatış süresi ve mortalite verileri kayıt edildi (12-19). Birinci ve ikinci ikiz bebeklerin verileri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Hastaların tüm verileri bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel analizler SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences) (versiyon 18, SPSS Inc., St. Louis, MO, USA) programı ile gerçekleştirildi. Ölçülen değerlerinin normal dağılıma uygunlukları belirlenirken hem grafiksel hem de Shapiro-wilk testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) türünden verildi. Kategorik değişkenlerdeki sonuçlar ise frekans ve yüzde dağılımı olarak verildi. Eğer edilen p değeri <0.05 ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Birinci bebek, n=64	İkinci bebek, n= 64	P
Doğum ağırlığı (g), ^a	998 \pm 141	922 \pm 124	0.320
Apgar skoru, 1. dakika, ^b	5 (1-7)	5 (2-7)	0.173
Apgar skoru, 5. dakika ^b	8 (3-9)	7 (3-9)	0.223
Doğum salonu resusitasyon, ^c	15 (23.4)	19 (29.6)	0.427
Erkek cinsiyet, ^c	32 (50)	35 (54.6)	0.599
SGA, ^c	5 (7.8)	6 (9.3)	0.817
ENS, ^c	2 (3.1)	3 (4.6)	0.557
GNS, ^c	11 (17.1)	13 (20.3)	0.928
NIV süresi, ^a	6.1 \pm 3.5	9.4 \pm 5.6	0.035*
MV süresi, ^a	2.2 \pm 1.8	2.9 \pm 1.6	0.715
RDS, ^c	40 (62.5)	54 (84.3)	0.024*
IVK (evre \geq 3), ^c	8 (12.5)	10 (15.6)	0.407
PDA, ^c	23 (35.9)	29 (45.3)	0.284
ROP, ^c	4 (6.2)	6 (9.3)	0.359
BPD (orta/ciddi), ^c	8 (12.5)	16 (16)	0.167
NEK, (evre \geq 2), ^c	1 (1.5)	2 (3.1)	0.691
Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün), ^a	15.3 \pm 6.9	15.9 \pm 5.1	0.612
YDYBÜ yatış süresi (gün), ^a	48.1 \pm 30.1	59.9 \pm 27.6	0.023*
Mortalite, ^c	6 (9.3)	15 (23.4)	0.032*

^a ortalama \pm standart sapma, ^b ortanca (minimum-maksimum), ^c n (%). *P<0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. BPD: bronkopulmoner displazi, ENS: erken neonatal sepsis, GNS: geç neonatal sepsis, İVK: intraventriküler kanama, MV: mekanik ventilasyon, NEK: nekrotizan eterokolit, NIV: non invaziv ventilasyon, PDA: patent duktus arteriozus, RDS: respiratuvar distres sendromu, ROP: prematüre retinopatisi, SGA: gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (small for gestational age), YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi

BULGULAR

Çalışmamızın dahil edilme kriterlerine göre <30 hafta doğan 128 ikiz bebek (Gebelik haftası: 27.1 \pm 1.1 hafta ve doğum ağırlığı: 960 \pm 132 g) çalışmaya dahil edildi. Birinci doğan grupta 64 ve ikinci doğan grupta 64 hasta olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. İkinci doğan bebeklerde birinci doğan bebeklere oranla RDS, mortalite sıklığı, NIV ve YDYBÜ'de yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, p=0.024; 0.032; 0.035; 0.023). Patent duktus arteriozus, ROP, BPD, NEK ve IVK gibi prematüre morbiditeleri ikinci bebekte birinci bebeğe göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Diğer klinik özellikler açısından birinci ve ikinci bebeğin sonuçları benzer bulundu (p>0.05). Tüm sonuçlar Tablo 1'de sunulmuştur. Toplam 64 gebenin dört tanesinin (%6.2) vajinal yolla, geri kalan 60 gebenin (%93.8) sezaryen ile doğum yapmış olduğu bulundu.

TARTIŞMA

İkinci bebekte birinci bebeğe oranla diğer prematüre morbiditeleri daha yüksek sıklıkta olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İkinci doğan ikiz eşinin özellikle RDS sıklığı ve NIV süresi gibi solunumsal problemlere ek olarak yatış süresi ve mortalitesinin daha yüksek saptandığı çalışmamız bilgilerimize göre gebelik haftası 30 haftadan daha küçük, ikiz prematürelerin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Literatürde prematüre bebeklerin sezaryen ile doğması durumunda ikinci sırada doğan ikiz eşinin RDS açısından daha riskli olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada normal vajinal yola doğan ikiz bebeklerin risklerinin eşitlendiği de bulunmuştur (6). Sonuçlarımızda ikinci bebeğin RDS açısından riskli olmasının muhtemel nedeni; daha geç doğan ikinci bebeğin asidoz tablosundaki derinleşme ve hipoksemi neticesinde sürfaktan fonksiyonlarının azalması olabilir. Sürfaktan uygulanması sonrası MV süresi ikiz eşine göre benzerken, bozulmuş pulmoner fonksiyonlar nedeniyle NIV süresinin uzadığı şeklinde yorumlanabilir. Dolayısıyla ikinci bebek için artmış bir solunumsal morbidite söz konusu olabilir (14,20).

Her ikisi de verteks prezentasyonunda olan ikizler için vajinal doğumun güvenli olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır (5). Fetal prezentasyonun doğum şekli ve doğum sırası üzerine yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Bazı çalışmalarda planlı vajinal doğum ile ikinci ikizin perinatal mortalite ve morbidite riskinde artış olduğunu belirtirken, diğer serilerden elde edilen verilerde ise planlı sezaryen doğumun ikinci ikizin morbidite ve mortalitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilememiştir (4,5,11,21).

İkiz gebeliklerde doğum şeklinin neonatal etkileri üzerine farklı sonuçların diğer bir nedeni sezaryen endikasyonlarından kaynaklanıyor olabilir (4). Verteks-verteks pozisyonundaki ikizler normal doğuma teşvik edilir. Birinci bebeğin normal doğması sonrası eğer endikasyon varsa ikinci bebek sezaryen ile doğurtulabilir (4,5). Endikasyon durumunda her iki

bebeğinde sezaryen ile doğmasına bağlı daha yüksek neonatal morbiditenin nedeni sezaryenin etkisinden ziyade fetal distrese bağlıdır. Dolayısıyla maternal ve fetal riskler göz önüne alınarak doğum yöntemi gerçekleştirilmelidir (4-6). Hastalarımızın büyük çoğunluğu sezaryen ile doğmuş olup doğum için endikasyon verisine sahip olmadığımız için ikinci ikizin sahip olduğu risklerin doğum endikasyonu ya da fetal distres kaynaklı olup olmadığı yorumlanamamıştır.

Çalışmamızdaki her iki ikiz bebeğinde aynı doğum yöntemiyle doğduğu düşünülürse ikinci bebeğin olumsuz klinik sonuçlarının muhtemel nedeni doğum yöntemi dışında bir nedene bağlı olabilir. Acil sezaryen endikasyonu ile doğan prematüre ikiz bebeklerin olumsuz intrauterin ortamına ek olarak ikinci bebeğin birinci doğan bebeğe göre daha uzun süre uterus içinde olması plasental dolaşımı ve sonrasında fetal dolaşımı olumsuz etkileyebilir (2,5). Böylece ikinci bebek olumsuz solunumsal sonuçlar ve artan mortalite açısından riskli olabilir. Ayrıca, birinci ve ikinci bebek arasında doğum süresi uzadıkça ikinci bebeğin fetal asidozu derinleşip klinik sonuçlarını kötüleştirebilir (5,11). İkizler arasındaki doğum süresi 15 dakikadan az ise ikinci bebek için olumsuz perinatal sonuçlar 1,3 kat artmıştır. Doğum süresi arasındaki süre 15-30 dakika ise ikinci bebek için bu riskin daha da artacağı vurgulanmıştır (11). Verilerimiz retrospektif olduğu için birinci ve ikinci bebek arasında geçen süre bilinmemektedir. Aynı intrauterin ortamı paylaşan, aynı maternal risklere sahip olan ikiz bebeklerin doğum sırasına göre neonatal risklerinin belirlenmesi için, standart perinatal bakım şartları altında gebelik takibi, aynı kılavuzlara göre sezaryen endikasyonu ve standart neonatal bakım şartlarında elde edilen veriler ışığında yapılan çalışmalar literatüre önemli bilgiler verebilir.

Çalışmamızın, tek merkezli, retrospektif ve hasta sayısının az olmasından kaynaklanan kısıtlılıkları vardır. İkiz bebeklerin doğumdaki prezentasyonu, doğumlar arasında geçen süre, fetal iyilik hali değerlendirmesi, sezaryen endikasyonu, plasental

patoloji ve kord kan örnekleri gibi eksik olan verilerimizin tamamlanması ile ikiz doğan bebeklerin klinik sonuçlarının yorumlanması fizyopatolojiyi anlamamıza yardımcı olabilir. Bu bağlamda çalışmamız, eksik olan verilerimizin eklenmesi ile ileride yapılacak çalışmalara ışık tutulabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız sadece 30. gebelik haftasının altında doğan ikiz prematüre bebeklerin, doğum sırasına göre morbidite ve mortalitelerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Sonuçlarımıza göre ikinci doğan prematüre bebeklerin bazı solunumsal morbiditeler ve mortalite açısından artmış riske sahip oldukları bulundu. Bu konuda mevcut bilgilerin eksikliği düşünüldüğünde, çalışmamızdaki kısıtlılıkların giderilmesi ile ileride yapılacak randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, ikiz prematüre bebekler için uygun doğum yönteminin seçimi ile ikinci bebeğin dezavantajının ortadan kaldırılması ve her iki bebeğin morbiditesinin ve mortalitesinin azaltılması sağlanabilir.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Anafikir: DY, UÇ; Analiz: UÇ, AUT; Veri sağlama: DY, AUT; Yazım: DY; Düzeltme: UÇ, AUT; Onay: DY, UÇ, AUT, CT.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, tarih: 02.04.2019; karar no: 45/2019.

KAYNAKLAR

1. Kılıç M, Aygün C, Kaynar Tunçel E, Küçüködük Ş. İkiz eşlerinin doğum ağırlıklarındaki diskordans morbidite ve mortalite açısından risk oluşturur mu? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2006;49(4):275-82.
2. Rajoria L, Meena S, Mendiratta S, Sharma A, Meena M. Neonatal death and morbidity in second twins according to mode of delivery and birth weight. IJMSDR. 2019;3(1):101-5.
3. Sheay W, Ananth CV, Kinzler WL. Perinatal mortality in first- and second-born twins in the United States. Obstet Gynecol. 2004;103(1):63-70.
4. Wen SW, Fung Kee Fung K, Oppenheimer L, Demissie K, Yang Q, Walker M. Neonatal mortality in second twin according to cause of death, gestational age, and mode of delivery. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):778-83.
5. Rossi AC, Mullin PM, Chmait RH. Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2011;118(5):523-32.
6. Kim H, Kim J, Ko SY, Shin SM, Lee YK. Neonatal respiratory morbidity in twins according to birth order and mode of delivery. Perinatology. 2018;29(4):159-64.
7. Schmitz T, Carnavalet Cde C, Azria E, Lopez E, Cabrol D, Goffinet F. Neonatal outcomes of twin pregnancy according to the planned mode of delivery. Obstet Gynecol. 2008;111(3):695-703.
8. MacKay AP, Berg CJ, King JC, Duran C, Chang J. Pregnancy-related mortality among women with multifetal pregnancies. Obstet Gynecol. 2006;107(3):563-8.
9. Usta IM, Nassar AH, Awwad JT, Nakad TI, Khalil AM, Karam KS. Comparison of the perinatal morbidity and mortality of the presenting twin and its co-twin. J Perinatol. 2002;22(5):391-6.
10. Sibony O, Touitou S, Luton D, Oury JF, Blot PH. A comparison of the neonatal morbidity of second twins to that of a low-risk population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;108(2):157-63.
11. Armson BA, O'Connell C, Persad V, Joseph KS, Young DC, Baskett TF. Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the

- second twin. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 Pt 1):556-64.
12. Zhang J, Mikolajczyk R, Lei X, Sun L, Yu H, Cheng W. An adjustable fetal weight standard for twins: a statistical modeling study. *BMC Med.* 2015;13(7):159.
13. Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M. An unknown risk factor for sepsis in very low birth weight preterms: ABO Blood Groups (BGaPS Study). *Am J Perinatol.* 2021;38(7):669-75.
14. Bozkaya D, Dizdar EA, Korkut S, Ceran B, Alkan M, Oğuz ŞS. Evaluation of different types of natural surfactants by lung ultrasound in respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 2021;38(6):590-6.
15. Cakir U, Tayman C, Karacaglar NB, Beser E, Ceran B, Unsal H. Comparison of the effect of continuous and standard intermittent bolus paracetamol infusion on patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2021;180(2):433-40.
16. Bozkaya D, Ceran B, Ozmen E, Okman E, Alyamac Dizdar E, Oguz SS et al. A New Hope in the Treatment of Intraventricular Haemorrhage in Preterm Infants: Mesenchymal Stem Cells. *Turk Neurosurg.* 2022;32(2):344-6.
17. Cakir U, Tayman C, Yucel C, Ozdemir O. Can IL-33 and Endocan be new markers for retinopathy of prematurity? *Comb Chem High Throughput Screen.* 2019;22(1):41-8.
18. Cakir U, Tayman C, Yarci E, Halil H, Buyuktiryaki M, Ulu HO et al. Novel useful markers for follow-up of necrotizing enterocolitis: endocan and interleukin-33. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(14):2333-41.
19. Cakir U, Tayman C, Yucel C. A novel diagnostic marker for the severity of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: Interleukin-33. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019;32(1):12-7.
20. Ceran B, Alyamaç Dizdar E, Beşer E, Karaçağlar NB, Sarı FN. Diagnostic role of systemic inflammatory indices in infants with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2022; 39(11): 1033-39.
21. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):220-7.