

Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde sistemik immün-enflamasyon indeksi

Ezgi Turgut , Bedri Sakcak , Deniz Oluklu , Şule Göncü Ayhan , Dilek Şahin 

Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: İkiz gebeliklerde sistemik immün-enflamasyon indeksini (SII) değerlendirmek.

Yöntem: Retrospektif çalışmaya 200 ikiz (dikoryonik/diamniyotik ve monokoryonik/diamniyotik) ve 200 tekil gebelik (kontrol grubu) dahil edildi. Tüm gebeler birinci trimesterdedi (<14. gebelik haftası). Çalışma ve kontrol grupları, demografik özellikler, laboratuvar test sonuçları ve SII değerleri yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama gebelik haftası dikoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 9.7 ± 2 , monokoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 10.4 ± 2 ve kontrol grubunda 9.4 ± 2 ($p=0.083$) idi. Lenfosit değeri dikoryonik ve monokoryonik gruplarda kontrol grubundan daha düşüktü (sırasıyla $p=0.020$ ve $p=0.020$). Trombosit-lenfosit oranı (PLR) değerleri dikoryonik grupta kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0.002$). Ancak nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve SII değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Erken gebeliğin fizyolojik enflamatuvar/immün reaksiyonu, ikiz gebeliklerde PLR değerlerini etkileyebilir. Koryonisitenin bu enflamatuvar indeksler için, özellikle de dikoryonik ikiz gebelikler için dikkate değer olduğunu gözlemledik. Ancak ikiz gebelikte SII değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edemedik.

Anahtar sözcükler: Nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, sistemik immün-enflamasyon indeksi, ikiz gebelik.

Abstract: Systemic immune-inflammation index in twin pregnancies compared to singleton pregnancies

Objective: To evaluate the systemic immune-inflammation index (SII) in twin pregnancies.

Methods: The retrospective study included 200 twin (dichorionic/diamniotic and monochorionic/diamniotic) and 200 singleton pregnancies (control group). All pregnant women were in the first trimester (<14 weeks of gestation). The study and the control groups were compared in terms of demographic characteristics, laboratory test results, and SII values.

Results: The mean week of gestation was 9.7 ± 2 in dichorionic diamniotic twin pregnancy group, 10.4 ± 2 in monochorionic diamniotic twin pregnancy group and 9.4 ± 2 for the control group ($p=0.083$). The lymphocyte value was lower in the dichorionic group and monochorionic group than in the control group ($p=0.020$ and $p=0.020$, respectively). The platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) values were higher in the dichorionic group than in the control group ($p=0.002$). However, there was no statistical difference between the groups for neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and SII values ($p>0.05$).

Conclusion: Physiological inflammatory/immune reaction of early pregnancy may affect PLR values in twin pregnancies. We observed that chorionicity is considerable for these inflammatory indices, especially for dichorionic twin pregnancies. However, we could not detect a significant change in SII values in twin pregnancy.

Keywords: Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, twin pregnancy.

Giriş

İkiz gebelikler toplam doğum sayısının %2-4'ünü oluşturur.^[1,2] İkiz gebelik oranı, ileri maternal yaş ve yarıdımıcı üreme tekniklerinin artan uygulaması nedeniyle son 30 yılda artmıştır.^[3] Tekil gebeliklere kıyasla ikiz ge-

belikler, düşük, prematüre doğum, anemi ve gestasyonel hipertansiyon gibi obstetrik komplikasyonlar yönünden artmış risk altındadır. İkiz gebelik esnasında değişmiş uyum, bu çeşitli komplikasyonların önde gelen nedenidir.^[4] İkiz gebelikte gebelik uyumu esnasındaki immün ve

Yazışma adresi: Dr. Ezgi Turgut, Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya, Ankara.

e-posta: ezgi_sariakcali@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 22 Ekim 2021; **Kabul tarihi:** 3 Aralık 2021

Bu yazının atf künyesi: Turgut E, Sakcak B, Oluklu D, Göncü Ayhan Ş, Şahin D. Systemic immune-inflammation index in twin pregnancies compared to singleton pregnancies. Perinatal Journal 2021;29(3):250-254. doi:10.2399/prn.21.0293014

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210293014

ORCID ID: E. Turgut 0000-0002-5509-7888; B. Sakcak 0000-0003-0277-5072; D. Oluklu 0000-0002-9050-2041;

Ş. Göncü Ayhan 0000-0002-5770-7555; D. Şahin 0000-0001-8567-9048

enflamatuvar değişiklikler, önceden nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi sistemik enflamatuvar belirteçlerle değerlendirilmiş ve anlamlı farklılıklar bulunmuştur.^[5,6] Sistemik immün enflamasyon indeksi (SII), periferik lenfosit, nötrofil ve kan trombosit sayımı dahil yeni bir belirteçtir.^[7] Çeşitli çalışmalarda obstetrik komplikasyonların ve onkolojik hastalıkların prognozunu tahmin etmede klinik belirteç olarak kullanılmaktadır.^[8-11] Çalışmamızda, ikiz gebelikte SII değerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışma, 1 Mayıs ve 15 Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma onayı, E2-21-131 karar numarasıyla Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulundan alındı. Retrospektif çalışmaya 200 ikiz (144 dikoryonik/diamniyotik ve 56 monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik) ve 200 tekil gebelik dahil edilirken, tam kan sayımları değerlendirildi. Gruplar için çalışmaya dahil edilme kriteri, gebeliğin ilk 14 haftası (birinci trimester) içinde viyabl bir embriyoya sahip olmaktır. Gebeliklerin gestasyonel yaşı, ultrason muayenesinde fetal tepe-makat uzunluğu ile belirlendi. Koryonisite, ultrason muayenesinde plasental kütle sayısına veya tek bir plasental kütle T veya λ belirtilerine göre belirlendi. Fetal kromozomal/yapısal anomalileri veya maternal hematolojik ve sistemik hastalıkları olan veya gebelik esnasında sigara içen kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Maternal yaş, parite, VKİ (kg/m^2), daha önceki düşük oranı (%), maternal kronik hastalık (%), in vitro fertilizasyon (IVF) gebelik oranı, tanıda gestasyonel yaş (hafta olarak), maternal hemoglobin (Hb) (g/dl) sayısı, lökosit ($10^3/\mu\text{L}$) sayısı, lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) sayısı, nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) sayısı, trombosit

($10^3/\mu\text{L}$) sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) (nötrofil/lenfosit), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve SII (nötrofil $\times$ trombosit/lenfosit) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Normal dağılımı olan numerik veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılımı olmayan numerik veriler için ise medyan ve minimum-maksimum değerler olarak verildi. Değişkenlerin normalliği hem Shapiro-Wilk hem de Kolmogorov-Smirnov testiyle test edildi. Üç kategorik grubun istatistiksel analizi için tek yönlü ANOVA analizi (ve tek değişkenli ANOVA ile anlamlı fark bulunması halinde grupları karşılaştırmak için post hoc test) kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılması Pearson ki kare testiyle yapılırken, kategorik değişkenler için Fisher'in kesinlik testi kullanıldı. <0.05 p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 200 ikiz (144 dikoryonik/diamniyotik ve 56 monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik) ve 200 tekil gebelik dahil edildi. Çalışmada monokoryonik/monodiamniyotik gebe yoktu. Çalışma popülasyonunun demografik bilgileri **Tablo 1**'de verilmiştir. Gruplar, benzer maternal temel özelliklere sahipti. Ortalama gebelik haftası dikoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 9.7 ± 2 , monokoryonik diamniyotik ikiz gebelik grubunda 10.4 ± 2 ve kontrol grubunda 9.4 ± 2 ($p=0.083$) idi. **Tablo 2**'de, laboratuvar test sonuçları ve SII değerleri tekil, dikoryonik/diamniyotik ve monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik grupları arasında karşılaştırılmıştır. Hb, lenfosit ve PLR değerleri bakımından gruplar arasında an-

Tablo 1. Grupların temel verileri ve özellikleri.

	Kontrol grubu (n=200)	Dikoryonik grup (n=144)	Monokoryonik grup (n=56)	p
Maternal yaş	28.1 $\pm$ 5.2	29.4 $\pm$ 5.2	28.5 $\pm$ 5.4	0.143
VKİ (kg/m^2)	26.2 $\pm$ 5.2	27.0 $\pm$ 4.9	27.3 $\pm$ 5.4	0.244
IVF	24 (%12)	26 (%18.1)	9 (%16.1)	0.282
Nulliparite	48 (%24)	33 (%22.9)	15 (%26.8)	0.296
Önceki düşük sayısı (≥ 1)	26 (%13)	25 (%17.4)	6 (%10.7)	0.374
Gestasyonel yaş (hafta)	9.4 $\pm$ 2	9.7 $\pm$ 2	10.4 $\pm$ 2	0.083
Maternal kronik hastalık	11 (%5.5)	8 (%5.6)	5 (%8.9)	0.609

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. IVF: In vitro fertilizasyon; VKİ: Vücut kitle indeksi.

lamli bir fark mevcuttu (sirasıyla $p=0.001$, $p=0.016$ ve $p=0.007$). Maternal kandaki Hb seviyesi, hem dikoryonik hem de monokoryonik gruplarda kontrol grubundan anlamlı şekilde daha düşüktü (sirasıyla $p=0.002$ ve $p=0.004$). Lenfosit değeri, dikoryonik ve monokoryonik gruplarda kontrol grubundan daha düşüktü (sirasıyla $p=0.020$ ve $p=0.020$). Trombosit-lenfosit oranı (PLR) değerleri dikoryonik grupta kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0.002$). Ancak, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve SII değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$).

Tartışma

İkiz gebelik, artmış advers gebelik sonuçları bakımından yüksek riskli bir gebelik olarak ifade edilmektedir. Birinci trimester hiperimmün değişikliklerin tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde meydana gelebileceği hipotezinde bulunduk ve uyumlu şekilde, dikoryonik di-amniyotik ikiz gebeliklerde anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksek PLR değerleri bulduk. Ancak, SII değerleri yönünden tüm gruplarda fark yoktu.

Gebelerde, maternal immün sistemin lokal uyumu, anne ve fetus arasında başarılı birlikteliğe izin vermektedir.^[12] Sitotoksik adaptif immün yanıt azalırken, düzenleyici adaptif immünite güçlenir.^[13,14] Fetal membranlar ve plasental trofoblastlar doğrudan maternal kana ve dokulara maruz kalmaktadır. Fetusların sayısı, trofoblastların aktivitesi ile anlamlı şekilde koreledir.^[15] Yapılan bazı çalışmalar, ikiz gebeliklerin birinci trimesterde tekil gebeliklerden daha fazla trofoblast ürettiği-

ni bildirmiştir.^[6,16] Yardımcı T 1 (Th1): yardımcı T 2 (Th2) dengesi, birinci trimesterde ikiz ve tekil gebelikler arasında karşılaştırılmıştır.^[6] İkiz gebeliklerdeki ortalama Th1:Th2 oranı, artmış maternal serum hCG seviyeleriyle ilişkilendirilerek tekil gebeliklerden anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.^[6]

Değişmiş immünite ve enflamasyonla ilişkili obstetrik komplikasyonları değerlendiren, artan sayıda çalışma mevcuttur. NLR ve PLR değerlerinin, obstetrik rahatsızlıklarda enflamatuvar yanıtın hassas erken biyo-belirteçleri olduğu bildirilmiştir.^[17-19] NLR, tümü hiperenflamasyonla ilişkili olan preeklampsi, hiperemesis gravidarum ve gebeliğe bağlı kolestazi olan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.^[17-19] Sabre ve ark.,^[5] birinci trimesterdeki 29 ikiz ve 29 tekil gebeliği değerlendirmiştir. Yazarlar, NLR'nin ikiz gebeliklerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Ancak gruplar arasında PLR değerleri yönünden herhangi bir fark bulamamışlardır. Farklı şekilde çalışmamızda, dikoryonik di-amniyotik ikiz gebeliklerde tekil gebeliklerden anlamlı şekilde daha yüksek PLR değerleri gözlemledik. Bu durum, ikiz gebelik grubunda düşük lenfosit seviyeleri ile ilişkili olabilir. Ancak hem dikoryonik hem de monokoryonik ikiz gebeliklerde NLR ve SII değerlerinde bir artış mevcuttu, fakat kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlemedik. SII, enflamasyonla ilişkili olduğu bilinen lenfosit, nötrofil ve trombosit parametrelerini birleştiren yeni bir belirteç-tir.^[7,8] Farklı çalışmalarda onkolojik hastalık prognozunu öngörmede SII değeri kullanılmıştır.^[7-9] SII değeri, pre-

Tablo 2. Tekil gebelik, dikoryonik/diamniyotik ve monokoryonik/diamniyotik ikiz gebelik grupları arasında laboratuvar test sonuçlarının ve SII değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n=200)	Dikoryonik grup (n=144)	Monokoryonik grup (n=56)	p
Hb (g/dl)	12.6±1.1	12.2±1.2*	12.1±1.3†	0.001
Lökosit (10 ³ /μL)	8.5±2.6	8.1±2.6	8.9±2.3	0.160
Nötrofil (10 ³ /μL)	6.7±3.1	6.5±2.3	6.4±2.1	0.737
Lenfosit (10 ³ /μL)	2.0±0.7	1.8±0.6*	1.7±0.4†	0.016
Trombosit (10 ³ /μL)	269.0±71.2	269.3±61.7	264.1±62.8	0.875
NLR	3.6±2.1	4.4±2.1	4.1±2.1	0.055
PLR	146.2±58.3	184.7±70.3*	156.9±48.5	0.007
SII (10 ³ /L)	955.95±53.5	1178.45±120.7	1057.19±474.6	0.052

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. *Dikoryonik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$); †monokoryonik grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$). Hb: Hemogloblin; Kontrol: Tekil gebelikler; NLR: Nötrofil-lenfosit oranı; PLR: Trombosit-lenfosit oranı; SII: Sistemik immün enflamasyon indeksi.

term erken membran rüptüründe (PPROM) advers neonatal sonuçları öngörmede değerlendirilmiş ve araştırmacılar, PPROM hastalarında SII değerlerinin anlamlı şekilde arttığını bulmuştur.^[10]

Monokoryonik ikiz gebelikler, dikoryonik ikiz gebeliklerden daha yüksek perinatal komplikasyon risklerine sahiptir.^[20] Riyami ve ark.,^[21] sık ikizden ikize transfüzyon sendromu, prematürite, fetal büyüme kısıtlılığı ve intrauterin fetal ölüm nedeniyle yüksek perinatal morbidite ve mortalite oranının olası olduğunu gözlemlemiştir. Monokoryonik gebeliklerde daha büyük fetomaternal antijenik farklılıklar nedeniyle yüksek advers gebelik sonuçlarına neden olabileceği araştırılmıştır. Ancak Savvidou ve ark.^[22] 666 ikiz gebeliği incelemiş ve koryonisitenin ikiz gebeliklerde preeklampsi insidansına etki etmediğini gözlemlemiştir. Biz de çalışmamızda, monokoryonik gebeliklerde yüksek advers gebelik sonuçları oranını değerlendirerek monokoryonik ve dikoryonik ikiz gebeliklerde NRL, PLR ve SII verilerini karşılaştırdık. Buna karşılık, monokoryonik ve dikoryonik gebelikler arasında herhangi bir anlamlı fark tespit etmedik. Ancak dikoryonik ikiz gebelik grubu, tekil gebeliklere kıyasla anlamlı şekilde artmış PLR değerlerine sahipti. Dikoryonik ikiz gebeliklerde plasental ağırlık, monokoryonik gebeliklerden daha yüksekti.^[23] Bu nedenle, enflamasyonla ilişkili belirteçlerin dikoryonik gebeliklerde plasental kütleli daha yüksek immünolojik yüke katkı sağlayabileceği varsayılabilir.^[22]

Sonuç

Sonuç olarak, kontrol grubuna kıyasla ikiz gebeliklerde anlamlı şekilde daha yüksek PLR değerleri mevcuttu. Ayrıca, koryonisitenin bu enflamatuvar indeksler için, özellikle de dikoryonik ikiz gebelikler için dikkate değer olduğunu gözlemledik. Çalışmamız, ikiz gebeliklerde SII değerlerini değerlendiren ilk çalışmadır. İkiz gebeliklerde SII değerlendirmesi ve advers gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ek çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın güçlü ve zayıf yönleri mevcuttur. İkiz gebeliklerde SII değerini değerlendiren ilk çalışmadır. Yetersiz değerlendirmeye karşı pahalı olmayan ve uygulaması kolay bir yöntemden faydalanmak, çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızın kısıtlaması, verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve çalışma grubunun uzun dönemli sonuçlarının mevcut olmamasıdır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

- Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online* 2007;15 Suppl 3:45–52. [PubMed] [CrossRef]
- Scaranello Santana D, Garanhani Surita F, Guilherme Cecatti J. Multiple pregnancy: epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40:554–62. [PubMed] [CrossRef]
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. London: RCOG Press; 2011. [PubMed]
- Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012;36:162–8. [PubMed] [CrossRef]
- Sabre A, Sisti G, Gaither K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in twins compared with singletons. *South Med J* 2021;114:28–31. [PubMed] [CrossRef]
- Suzuki S, Okudaira S. Maternal peripheral T helper 1-type and T helper 2-type immunity in women during the first trimester of twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270: 260–2. [PubMed] [CrossRef]
- Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:6212–22. [PubMed] [CrossRef]
- Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:6261–72. [PubMed] [CrossRef]
- Deng C, Zhang N, Wang Y, Jiang S, Lu M, Huang Y, et al. High systemic immune-inflammation index predicts poor prognosis in advanced lung adenocarcinoma patients treated with EGFR-TKIs. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16875. [PubMed] [CrossRef]
- 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. [PubMed] [CrossRef]
- Orgul G, Agbal T, Celen S, Caglar AT. Neuroprotective magnesium sulfate administration increases maternal neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303: 1433–7. [PubMed] [CrossRef]
- Robertson SA. Immune regulation of conception and embryo implantation-all about quality control? *J Reprod Immunol* 2010;85:51–7. [PubMed] [CrossRef]

13. Guerin L, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Human Reprod Update* 2009;15:517–35. [PubMed] [CrossRef]
14. Leber A, Teles A, Zenclussen AC. Regulatory T cells and their role in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* (New York, NY: 1989) 2010;63:445–59. [PubMed] [CrossRef]
15. Johnson MR, Abbas A, Nicolaides KH. Maternal plasma levels of human chorionic gonadotrophin, oestradiol and progesterone in multifetal pregnancies before and after fetal reduction. *J Endocrinol* 1994;143:309–12. [PubMed] [CrossRef]
16. Grün JP, Meuris S, De Nayer P, Glinioer D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46:719–25. [PubMed] [CrossRef]
17. Caglayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, Sarı N, Seckin L, Kara M, et al. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? *J Perinat Med* 2016;44:315–20. [PubMed] [CrossRef]
18. Kirbas A, Ersoy AO, Daglar K, Dikici T, Biberoglu EH, Kirbas O, et al. Prediction of preeclampsia by first trimester combined test and simple complete blood count parameters. *J Clin Diagn Res* 2015;9:QC20–3. [PubMed] [CrossRef]
19. Kirbas A, Biberoglu E, Daglar K, Iskender 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. [PubMed] [CrossRef]
20. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:456–61. [PubMed] [CrossRef]
21. Al-Riyami N, Al-Rusheidi A, Khoud A, Murtadha Al-Khabori O, al Riyami N, Oman A-K. Perinatal outcome of monochorionic in comparison to dichorionic twin pregnancies. *Oman Med J* 2013;28:173–7. [PubMed] [CrossRef]
22. Savidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228–31. [PubMed] [CrossRef]
23. De Paepe ME, Shapiro S, Young LE, Luks FI. Placental weight, birth weight and fetal:placental weight ratio in dichorionic and monochorionic twin gestations in function of gestational age, cord insertion type and placental partition. *Placenta* 2015;36:213–20. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayınca Notu: Yayınca, bu makalede ortaya konan görürlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayınca, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.