

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KAYBOLAN İKİZLERİN OBSTETRİK/PERİNATAL
SONUÇLARI İLE KAYBOLAN İKİZLERİN HEREDİTER
TROMBOFİLİLER VE GEBELİK SONUÇLARI
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat Aykut ÖZEK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KAYBOLAN İKİZLERİN OBSTETRİK/PERİNATAL
SONUÇLARI İLE KAYBOLAN İKİZLERİN HEREDİTER
TROMBOFİLİLER VE GEBELİK SONUÇLARI
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat Aykut ÖZEK

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Sinan BEKSAÇ

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın ortaya çıkmasını sağlayan, her aşamasında desteğini yanımda hissettiğim, tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Sayın Prof. Dr. M. Sinan BEKSAÇ'a teşekkürü bir borç bilirim. İhtisasım boyunca sosyal konularda, etik değerler hakkında ve bilim alanında bana kazandırdıklarından dolayı kendimi çok şanslı hissetmekteyim.

Bu tezin hazırlanmasında, gerek veri anlamında gerekse de çalışma koşullarının uygun hale getirilmesinde yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ ve Uzm. Dr. Mert TURĞAL'a ne kadar teşekkür etsem azdır.

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. G. Serdar GÜNALP olmak üzere tüm öğretim üyelerine; Prof. Dr. Kunter YÜCE, Prof. Dr. Z. Selçuk TUNCER, Doç. Dr. İbrahim ESİNLER, Doç. Dr. M. Coşkun SALMAN, Doç. Dr. Gürkan BOZDAĞ ve Doç. Dr. Nejat ÖZGÜL'e teşekkür ederim.

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapım aşamasında, desteği ve sabrı için Sayın Prof. Dr. Ergun KARAAĞAOĞLU'na teşekkür ederim.

Sevgilerini ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim; yoldaşım ve kılavuzum olan aileme ne kadar teşekkür etsem azdır.

Dr. Murat Aykut ÖZEK

ÖZET

Özek M. A., Kaybolan İkizlerin Obstetrik/Perinatal Sonuçları ile Kaybolan İkizlerin Herediter Trombofililer ve Gebelik Sonuçları Açısından Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013.

Çoğul gebelikler, doğum hekimliğinin zorlu konularından yalnızca birisidir. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımındaki artış ve artan anne yaşı nedeniyle çoğul gebelik oranı artmaktadır. İkiz gebeliklerde, erken ve geç gebelik dönemlerinde fetal kayıp riski artmıştır. Bazı gebelikler ikiz veya daha çok sayıda fetusla başlayıp, daha düşük sayıda canlı doğumla sonuçlanmaktadır. Çoğul gebeliklerde, fetusun tespit edilmesini takiben (kardiyak aktivite pozitif veya negatif), “gestasyonel kese/embriyo’nun” kaybolması durumu “kaybolan ikiz” (vanished twin) olarak adlandırılmaktadır. “Kaybolan ikizlerin”, klinik abortuslara benzer bir patofizyoloji ve etiyolojiye sahip olduğu; bunun da başlıca altta yatan bir genetik sorun ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen diğer faktörler; gebelik keselerinden birinin daha kötü plasantasyonu ile sonuçlanan erken implantasyon dönemindeki kalabalıklaşma veya intrauterin hematoma yol açan bir kanama odağının gebelik keselerinden birinin plasantasını kapsamasıdır. Bunun dışında, “plasantasyonu/implantasyonu” olumsuz etkileyebilecek maternal nedenlerin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Literatüre bakıldığında, aynı sayıda fetusa sahip gebelikler ile karşılaştırıldığında, “kaybolan ikiz/üçüz” olgusu sonrası kötü obstetrik/perinatal sonuçlar açısından artmış risk mevcuttur. Bu çalışmada biz, merkezimizde tanısı konan “kaybolan ikiz” vakalarını, tekil gebelikler, spontan ikiz gebelikler, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen ikiz gebelikler ve “kaybolan üçüz” gebelikleri ile obstetrik/perinatal sonuçlar açısından karşılaştırdık. Amacımız, erken ve geç gebelik komplikasyonları ile ilişkisi ortaya konmuş olan endotel harabiyeti ile giden plasentanın vasküler hastalıklarının, “kaybolan ikiz” süreci ile olası ilişkisinin saptanmasıdır. “Kaybolan ikiz” grubundaki hastaların, ağırlıklı olarak “kötü obstetrik öykü” nedeniyle gebelik öncesi dönemde tetkik ve tedavilerinin yapılmış olması ve kontrollü bir biçimde gebeliklerine izin verilmiş

olması nedeniyle takipleri riskli gebelik kapsamında yapıldı. Bu hastaların herediter trombofili mutasyonları, immün sistem problemleri, homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri önceden bilinmekte idi. Dolayısı ile bu grubu diğer hasta gruplarından ayıran en önemli özellik, erken dönemde tanısı konmuş ve tedavisi düzenlenmiş hastalardan oluşmasıdır. Hastaların sonuçları karşılaştırıldığında, “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların obstetrik sonuçlar açısından tekil gebelikler ile ikiz gebelikler arasında yer aldığı saptandı. Ayrıca “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların obstetrik hikayelerinde anlamlı olarak 2 ve daha üstü gebelik kaybı hikayesinin daha sık olduğunu saptadık. Perinatal sonuçlara baktığımızda ise yardımcı üreme tıbbi ile elde edilen ikiz gebeliklerde respiratuvar distress sendromu gelişiminin en yüksek oranda olduğunu belirledik. Bunların yanında birçok neonatal dönem komplikasyonunun “kaybolan ikiz” grubunda gelişmediğini saptadık ve bunun erken dönemde konulan teşhis ve altta yatan nedene yönelik tedavi planımıza bağlı olduğu kanısındayız. “Kaybolan ikiz” grubundaki hastalarda herediter trombofiliye neden olacak mutasyonların sık görülmesi ve bu hususta MTHFR mutasyonlarının ön plana çıkması nedeniyle ikinci bir değerlendirme yapılmış ve MTHFR homozigot olan hastalarla olmayan hastalar obstetrik/perinatal komplikasyonlar açısından karşılaştırılmışlardır. Gruplar arasında obstetrik sonuçlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Homozigot mutasyonu olan “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların bebeklerinin, normal/heterozigot mutasyon taşıyıcıların bebeklerinden daha yüksek oranda yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvurduğu gözlemlendi ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Homozigot MTHFR mutasyonu olan hastaların bebeklerinde anlamlı olarak daha yüksek oranda İHB geliştiği gözlemlendi. Bu çalışmadaki “kaybolan ikiz” grubu, endotel harabiyeti ile giden plasentanin vasküler hastalıkları açısından erken dönemde tanınmış ve tanısı konmuş hastalardan oluşmaktadır. Tanının erken dönemde konması, erken dönemde tedavi ve yakın takibi beraberinde getirmiştir. Gebelik sonuçlarının bu bağlamda değerlendirilmesi gerekmektedir. “Kaybolan ikiz” olgusu ile karşılaşılan vakalarda, altta yatan nedene yönelik araştırmaların yapılmasını ve soruna yönelik tedavilerin verilmesinin uygun olacağını saptadık.

Anahtar Kelimeler: Kaybolan ikiz, herediter trombofili, obstetrik komplikasyonlar, perinatal komplikasyonlar

ABSTRACT

Özek M. A., Obstetric/Perinatal Outcomes of Vanished Twins and Evaluation of Vanished Twins in Terms of Hereditary Thrombophilias and Pregnancy Outcomes, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology, Ankara, 2013.

Multiple pregnancy is only one of the challenging topics in the area of obstetrics. Rates of multiple pregnancies are increasing, mostly by assisted-reproductive techniques and advanced maternal age. Multiple pregnancies are at increased risk for early and late fetal losses. Some pregnancies start gestation with a higher number of fetuses but end up with less. In multiple pregnancies, loss of a gestational sac/embryo after detection of the fetuses (with or without cardiac activity) is called “vanished twin”. It is suggested that, vanished twin phenomenon has the same pathophysiology and etiology with clinical abortuses which is mostly caused by genetic problems of the fetus itself. Other factors thought to play role in etiology are early placental crowding or an intrauterine hematoma in one of the placentas. Besides these, maternal systemic disorders that might affect placentation or implantation must be considered. There are evidence about vanished twins/triplets that these have poorer obstetrical and perinatal outcomes compared with pregnancies with same numbers of gestation without this complication. In this study, we compared obstetrical/perinatal outcomes of vanished twins diagnosed in our department with singletons, spontaneous twins, twins conceived through assisted reproductive techniques and vanished triplet gestations. Our aim is to detect a possible relationship between vanished twins and placental vascular diseases. Patients in the cohort of vanished twin were managed as high risk pregnancies. The cause of this was that the patients in this group had laboratory work up and medical interventions before pregnancy mainly due to their poor obstetrical histories. Patients in this group have been tested for hereditary thrombophilias, immune system problems, homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels before pregnancy. So this group of patients were different from the others because the maternal metabolic problems were detected early and treated at the very beginning of their pregnancies. We found that vanished twin pregnancies

were between singletons and twin gestation in terms of obstetrical outcomes. We compared obstetrical histories of the groups and found that the vanished twin group had significantly higher number of patients with history of 2 or more fetal losses. Twins conceived thorough assisted reproductive techniques had the highest frequency of respiratory distress syndrome. Besides these, we found that many of the perinatal complications were avoided in the vanished twin cohort. We suggest that early diagnosis of the maternal systemic diseases and treatment of them saved these infants from these complications. We found that the mutations that can cause hereditary thrombophilias, especially MTHFR polymorphisms, were more common in the “vanished twin” group. This led us to make another evaluation and obstetrical/perinatal complications were compared between individuals with and without homozygous mutation. In terms of obstetrical outcomes there were no significant difference between two groups. We observed that the infants born to mothers with homozygous MTHFR mutations, had higher rates of admission to neonatal intensive care unit than the infants of the normal/heterozygous mutation carries for MTHFR polymorphisms. But this was not statistically significant. Infants born in the homozygous mutation group had significantly higher rates of developing indirect hyperbilirubinemia. The vanished twin cohort consists of patients whom had early diagnosis for maternal abnormalities of aminoacid metabolism. Early diagnosis led early medical therapeutic interventions and close surveillance available. The outcomes of this group should be considered in this context. We suggest that in pregnancies whom vanished twin phenomenon were detected, looking for the underlying pathology and directed medical therapy may prevent most of the complications.

Key Words: Vanished twin, hereditary thrombophilias, obstetrical complications, perinatal complications

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İKİZ GEBELİKLER	3
2.1.1. İkiz Gebeliklerin Nedenleri.....	4
2.1.1.1. Dizigotik İkiz Gebeliklerin İnsidansını Etkileyen Faktörler.....	5
2.1.2. İkiz Gebeliklerin Tanısı.....	5
2.1.3. İkiz Gebeliklerin Sonuçları	7
2.1.3.1. Erken Gebelik Kaybı	7
2.1.3.2. Yapısal Malformasyonlar	7
2.1.3.3. Düşük Doğum Ağırlığı	8
2.1.3.4. Preterm Doğum.....	10
2.1.3.5. Preterm Erken Membran Ruptürü	10
2.1.3.6. İkiz Gebeliklere Özgü Diğer Sorunlar	11
2.1.3.7. Maternal Komplikasyonlar	12
2.1.3.7.1. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi.....	12
2.1.3.7.2. Akut Yağlı Karaciğer.....	12
2.1.3.7.3. Gestasyonel Diyabet	12
2.1.3.7.4. Diğer	13
2.2. KAYBOLAN İKİZLER.....	13
2.3. HEREDİTER TROMBOFİLİLER.....	15

2.3.1. MTHFR Mutasyonları ve Homosistinemi ile Genetik Problemler Arası İlişkiler	19
2.4. “KAYBOLAN İKİZLER” ve MATERNAL SAĞLIK PROBLEMLERİ	21
3. BİREYLER VE YÖNTEM	24
3.1. BİREYLER	24
3.2. YÖNTEM.....	25
3.2.1. “Kaybolan İkiz”lerin Takip ve Yönetimi.....	26
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
3.3.1. Kontrol ve Karşılaştırma Gruplarının Seçimi	26
3.4. ETİK.....	27
4. BULGULAR	28
4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	28
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	54
7. KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

APC	: Aktive Protein C
β-hCG	: β -Human Koryonik Gonadotropin
CBS	: Sistation Beta Sentaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
İHB	: İndirekt Hiperbilirubinemi
İKK	: İntrakraniyal Kanama
MS	: Metiyonin Sentaz
MSR	: Metiyonin Sentaz Reduktaz
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Enzimi
N	: Normal
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
PAPP-A	: Pregnancy-associated Plasma Protein-A
RADIUS	: Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
RNA	: Ribo Nükleik Asit
ROP	: Prematürite Retinopatisi
SAH	: S-Adenozil Homosistein
SAM	: S-Adenozil Metionin
SD	: Standart Sapma
THF	: Tetra Hidro Folat
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No:
2.1. Metiyonin ve Homosistein Metabolizması.....	17
4.1. “Kaybolan İkiz” Hastalarının MTHFR Gruplarına Göre Doğum	38
4.2. “Kaybolan İkiz” Hastalarının MTHFR Gruplarına Göre Doğum Ağırlıklarının Dağılımı	39
4.3. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre Homosistein Düzeylerinin Dağılımı	41
4.4. “Kaybolan İkiz” hastalarının, MTHFR gruplarına göre Vitamin B12 düzeylerinin dağılımı	42
4.5. “Kaybolan İkiz” hastalarının, MTHFR gruplarına göre folik asit düzeylerinin dağılımı	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No:
2.1. Monozigotik İkiz Gebeliklerin Sınıflandırılması.....	5
4.1. Çalışmaya Katılanların Yaş, Obstetrik Hikaye ve Gebelik Sonuçları	28
4.2. Hasta Gruplarının Dağılımı	29
4.3. “Kaybolan İkiz” Grubundaki Hastaların MTHFR Mutasyon Dağılımı.....	30
4.4. “Kaybolan İkiz” Grubundaki Hastaların Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A Enzim Mutasyonu Dağılımı.....	30
4.5. “Kaybolan ikiz” Grubundaki Hastaların Homosistein, Vitamin B12 ve Folik Asit Değerlerinin Dağılımı	31
4.6. Hasta Gruplarının Abortus Hikayelerine Göre Karşılaştırılması.....	31
4.7. Hasta Gruplarının Doğum Haftalarına Göre Karşılaştırılması.....	32
4.8. Hasta Gruplarının Doğum Ağırlıklarına Göre Karşılaştırılması.....	33
4.9. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Başvuru Açısından Grupların Karşılaştırılması.....	33
4.10. RDS Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması	34
4.11. İKK Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması	34
4.12. NEK Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması	35
4.13. İHB Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması	36
4.14. Sepsis Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması.....	36
4.1. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Açısından Karşılaştırılması.	39
4.2. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre İHB Gelişimi Açısından Karşılaştırılması.....	40
4.3. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre Sepsis Gelişimi Açısından Karşılaştırılması.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum hekimliğinin amacı, anne sağlığı ve huzuru göz önünde bulundurularak sağlıklı bebeklerin doğurtulmasıdır. Doğum hekimliğinin kendine özgü yapısı; ilgilenilen konunun klasik bir hastalık durumu olmaması ve verilen hizmetin gebe kadın-fetus-baba adayına yönelik olmasından kaynaklanmaktadır.

Bu amaca ulaşmak için, hekimliğin diğer alanlarında olduğu gibi, düzgün bir sağlık politikası ve hizmet organizasyonu gereklidir. Sağlanacak hizmetler; temel sağlık hizmetleri (antenatal bakım ve tarama testleri) ve üst basamak tanı ve tedavi hizmetlerini (prenatal tanı, fetal tedavi, intrauterin müdahale seçenekleri) kapsayacak şekilde her aileye sunulabilmelidir.

Maternal ve fetal sağlık sorunları ile ilgilenen doğum hekimliği ve onun bir yan dalı olan “Maternal-Fetal Tıp” kapsamında gebelik; erken ve geç gebelik dönemleri olarak ikiye ayrılarak değerlendirilmektedir. Bu durumda erken gebelik dönemi 22. gebelik haftasına kadar olan kısmı kapsarken, geç gebelik dönemi ise 23. gebelik haftası sonrasını kapsar. Yirmi üçüncü gebelik haftası viabilite sınırı olarak kabul edilmekte ve yirmi dördüncü gebelik haftası ile perinatal dönemin başladığı kabul edilmektedir. Dolayısı ile gebelik sürecinde karşılaşılan komplikasyonlar da, erken gebelik kayıpları ve perinatal komplikasyonlar olarak sınıflandırılır. Bu komplikasyonlarla mücadele edebilmek için öncelikle nedenlerinin ortaya konması gerekmektedir.

Başlı başına farklı bir klinik olgu olan çoğul gebelikler, doğum hekimliğinin zorlu konularından birisidir. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımındaki artış ve artan anne yaşı nedeniyle çoğul gebelik oranı yükselmektedir. Postterm gebelik ve makrozomi dışındaki bütün gebelik komplikasyonları; çoğul gebelik ile artmaktadır [1]. Bu riskler arasında en ciddi olanı, perinatal morbidite ve mortalitede önemli rol oynayan spontan preterm doğumlardır [2]. Fetal gelişme geriliği ve konjenital

anomalilerin ikiz gebeliklerde daha sık görülmesi de bu duruma katkıda bulunur. Ayrıca ikizden ikize transfüzyon gibi ikiz gebeliğe özgü bir takım komplikasyonlar da mevcuttur.

İkiz gebeliklerde, erken ve geç gebelik dönemlerinde fetal kayıp riski de artmıştır. Bazı gebelikler ikiz veya daha çok sayıda fetusla başlayıp, daha düşük sayıda canlı doğumla sonuçlanmaktadır. Çoğul gebeliklerde, fetus'un tespit edilmesini takiben (kardiyak aktivite pozitif veya negatif), "gestasyonel kese/embriyo'nun" kaybolması durumu "kaybolan ikiz" (vanished twin) olarak adlandırılmaktadır [3]. Spontan gebeliklerdeki "kaybolan ikiz" sıklığı, küçük serilere dayanmaktadır ve yardımcı üreme tekniklerinde ilk trimester ultrasonografisinin kullanımı nedeniyle saptanan sıklık farklı gözükmemektedir [4].

Gebeliğin erken ve geç komplikasyonlarının etiyolojisinde, fetus'un perfüzyonunu sağlayan ve fetomaternal bir yapı olan plasenta majör rol oynamaktadır. Bu damarsal organizasyonun gelişimindeki sorunlar ve/veya damar endotelinin zedelenmesi durumlarında erken gebelik döneminde fetal kayıplara ve geç dönemde perinatal komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu kapsamda, herediter trombofililerin birçok plasental histopatolojik bulgu ile ilişkisi ortaya konmuştur [5,6].

"Kaybolan ikiz" durumunda ise bu ilişki ile ilgili literatürde yeterli bilgi yoktur. Herediter trombofililerin etiyolojide rol oynayan bir faktör mü yoksa medikal bir rastlantı mı olduğunun irdelenmesi planlanmaktadır. Çalışmanın diğer bir amacı ise; kaybolan ikiz olgusunun sıklığı ve yaşayan fetus üzerine olası obstetrik ve perinatal etkilerinin, spontan ve yardımcı üreme teknikleri ile oluşan ikiz gebelikler ve tekil gebeliklerle karşılaştırılarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İKİZ GEBELİKLER

İkiz gebelikler; yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının yaygınlaşması ve ileri anne yaşı nedeniyle özellikle gelişmiş ülkelerde daha yüksek oranlarda karşımıza çıkmaktadır [7,8]. Amerika Birleşik Devletleri ulusal istatistiklerine göre, 2010 yılındaki canlı doğumların % 3,3'ünü ikiz gebelikler oluşturmaktaydı [9].

İkiz gebeliklerin sıklığındaki bu artış, birçok nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Çünkü çoğul gebelikler; gebeliğe ait hemen hemen tüm komplikasyonlarla (postterm gebelik ve makrozomi dışında) daha sık ilişkili olan bir durumdur [1]. Bunlardan en önemlisi olan spontan preterm doğum, bu bebeklerin artmış perinatal morbidite ve mortalitesinde en önemli rolü oynar [2]. Ayrıca çoğul gebelikler, fetal büyüme geriliği ve fetal malformasyonlar açısından da daha yüksek risk arz ederler. İkiz gebeliğe özgü ikizden ikize transfüzyon sendromu gibi ölümcül veya ciddi morbiditeye yol açacak komplikasyonlar da gelişebilmektedir.

İkiz gebelikler; beraberinde anneye de önemli riskler getirmektedir. Tekil gebeliklerle kıyaslandıklarında; çoğul gebeliklerde preeklampsi, postpartum kanama ve anne ölümü iki kat daha fazladır [10]. Bu maternal risklerin, fetus sayısı ile orantılı olduğu da ortaya konmuştur [11]. Acil peripartum histerektomi olma ihtimalinin; tekillikle kıyaslandığında ikiz gebeliklerde üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur [12]. Çoğul gebeliklerin bu fiziksel etkilerinin dışında, annede daha fazla depresif belirtilere neden olduğu rapor edilmiştir [13].

2.1.1. İkiz Gebeliklerin Nedenleri

İkiz gebelikler genellikle iki farklı ovumun fertilizasyonu sonucu oluşur. Bu duruma dizigotik veya fraternal ikizler adı verilir. Ancak daha nadiren, tek fertilize olmuş ovumun daha sonra bölünmesi sonucu da monozigotik ikizler de gelişebilir. Dizigotik ikizler hemen her zaman dikoryonik plasentasyon ile sonuçlanır, genelde iki ayrı plasenta mevcuttur. Monozigotik ikizlerde ise plasentasyon dikoryonik veya monokoryonik olabilir. Koryonisite; özellikle monokoryonik ikizlere özgü, ikizden ikize transfüzyon sendromu gibi komplikasyonların gelişmesi açısından önemlidir.

Dizigotik ve monozigotik ikiz doğumların oranı, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler dışarda tutulduğunda, sırasıyla % 69' a karşılık % 31'dir [14]. Monozigotik ikiz doğumların sıklığı dünya genelinde görece sabittir ve 1000 doğumda 3 ila 5 civarındadır. Monozigotik ikiz gelişimi; ırk, kalıtım, yaş veya pariteden etkilenmemektedir. Ancak yardımcı üreme tekniklerinin, embriyo bölünmesi sonucu monozigotik ikizlere neden olduğu gösterilmiştir. Monozigotik ikiz gebeliğin aksine; dizigotik ikiz gebelik, ırk, kalıtım, anne yaşı, parite ve özellikle fertilitate tedavilerinden büyük oranda etkilenmektedir.

Monozigotik ikiz gebeliklerin plasentasyonunu, zigotun bölünme zamanı belirler (Bkz. Tablo 2.1.1.). Bölünme morula evresinden önce gelişirse (fertilizasyondan sonraki ilk 72 saat içerisinde), diamniyotik dikoryonik ikiz gebelik oluşur. Zigot, fertilizasyon sonrası 4 ila 8. günler arasında bölünürse, diamniyotik monokoryonik ikiz gebelik meydana gelir. 8 ila 12. günler arasında bölünme olması durumunda ise monoamniyotik monokoryonik ikiz gebelik oluşur. 13. gün ve sonrasındaki bölünmeler yapışık ikizlere neden olur. Amniyosite ve koryonisitenin belirlenmesi, perinatal morbidite ve mortalite için önemlidir [15].

Tablo 2.1. Monozigotik İkiz Gebeliklerin Sınıflandırılması

Zigot Bölünme Zamanı (Fertilizasyon Sonrası)	Monozigotik İkiz Gebelik Sonucu
0-4. Günler Arası	Diamniyotik Dikoryonik İkiz Gebelik
4-8. Günler Arası	Diamniyotik Monokoryonik İkiz Gebelik
8-12. Günler Arası	Monoamniyotik Monokoryonik İkiz Gebelik
≥13 Gün	Yapışık İkizler

2.1.1.1. Dizigotik İkiz Gebeliklerin İnsidansını Etkileyen Faktörler

Dizigotik ikiz gebeliklerin insidansını etkileyen faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Irk
2. Kalıtsal özellikler / Aile hikayesi
3. Maternal yaş ve parite
4. İnfertilite tedavisi
5. Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT)
6. Beslenme

2.1.2. İkiz Gebeliklerin Tanısı

Annenin kişisel ve aile hikayesinden elde edilen bazı risk faktörleri çoğul gebelikle ilişkili olabilir. Annenin önceki gebeliklerinde veya ailesinde ikiz gebelik olması, ileri anne yaşı, yüksek parite, infertilite tedavisi için klomifen sitrat veya gonadotropinlerin kullanımı ya da YÜT kullanılması ikiz gebelikler açısından artmış risk teşkil eder.

Fundal yüksekliğin ölçümü, eğer doğru şekilde yapılırsa tanıda yardımcı olabilir. Çoğul gebeliklerde beklenileceği üzere, ikinci trimesterde fundal yükseklik

beklenenden daha fazladır. İkiz gebelikler üzerine yapılmış bir çalışmada, aynı haftadaki tekil gebelikler ile kıyaslandığında ikiz gebeliklerin fundal yüksekliğinin ortalama 5 santimetre daha büyük olduğu saptanmıştır [16].

Çoğul gebeliğin kesin tanısında ultrasonografik inceleme en güvenilir yöntemdir. Gelişmiş ülkelerdeki gebelerin çoğu rutin obstetrik ultrasonografi taramasına girmektedir. Rutin ultrasonografik incelemenin, sadece klinik endikasyonlar halinde yapılan ultrasonografik incelemeyle karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda; rutin ultrasonografi yapılmayan grupta, ikiz gebeliklerin önemli bir kısmının üçüncü trimestere ve doğuma kadar fark edilmediği görülmüştür [17-19]. Örneğin, 15,000'den fazla gebe üzerinde yapılan RADIUS (Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study) çalışmasında; rutin ultrasonografi yapılmayan kadınlarda, ikiz gebeliklerin % 38'inin gebeliğin 26. haftasına kadar fark edilmediği, yine ikiz gebeliklerin % 13'üne doğuma kadar tanı konulamadığı ortaya konmuştur [17]. Helsinki Ultrasonografi Çalışması'nda da benzer sonuçlara varılmıştır; ikiz gebeliklerin yaklaşık % 25'i gebeliğin 21. haftasında kadar saptanamamıştır [18]. Ultrasonografik değerlendirme, gebelik haftasının da doğru bir şekilde ortaya konmasını sağlamaktadır. Bu durum; preterm doğum, büyüme gerilikleri ve ikizlere özgü diğer komplikasyonlar açısından kritik önem taşımaktadır.

Ayrıca, rutin ilk trimester veya erken ikinci trimester ultrasonografisi ile amniyonsite ve koryonsite de güvenilir bir şekilde ortaya konur [20]. Bu bilgiler, obstetrik açıdan bir risk değerlendirmesi sağlamakta ve çoğul gebeliğin yönetiminde önemli rol oynamaktadır. İkizlere özgü gelişen komplikasyonlar, zigosite ve koryonsiteye göre değişmektedir. Monokoryonik diamniyotik ikizlerde, dikoryonik ikizlere göre perinatal mortalite ve nörolojik hasar riski daha yüksek bulunmuştur [21]. Zigosite ve koryonsitelerin incelendiği, 146 ikiz gebeliğin incelendiği bir çalışmada; monozigotik dikoryonik ikizlerin perinatal sonuçlarının dizogitik ikizlere benzer olduğu ortaya konmuştur [22]. Bu iki çalışma göz önünde bulundurulduğunda, koryonsitenin zigositeden daha önemli olduğu sonucuna varılabilir.

2.1.3. İkiz Gebeliklerin Sonuçları

2.1.3.1. Erken Gebelik Kaybı

Çoğul gebeliklerde spontan abortus daha sık gelişmektedir. Çoğul gebeliklerde saptanan missed abortus oranı, tekil gebeliklerdeki % 2'lik hızın yaklaşık iki katıdır [23]. Yapılan derlemelerde, abortus ile sonuçlanmış gebeliklerde, ikizlerin tekil gebeliklere oranla üç kat daha fazla yer aldığı görülmüştür [24,25]. Monokoryonik abortusların dikoryonik abortuslara oranı 18:1 olarak bulunmuştur, bu da monozigositenin önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır [15]. Plasental vasküler anastomozların ve eşit olmayan plasenta paylaşımının, monokoryonisitenin etkilerini ortaya çıkaran faktörler olduğu ileri sürülmektedir [26,27]. Fetal cinsiyetlerin aynı olduğu gebeliklerde, gebelik kaybı riskinin artmış olması, bu gebeliklerde monokoryonik monoamniyotik gebelik olma ihtimalinin daha yüksek olması ile açıklanmıştır. Ayrıca her iki fetusun da erkek olduğu gebeliklerde, kız-kız cinsiyetli ikiz gebeliklere göre % 13 daha yüksek gebelik kaybı oranı bildirilmiştir [28].

2.1.3.2. Yapısal Malformasyonlar

Çoğul gebeliklerde, yapısal malformasyonlara daha sık rastlanmaktadır. Bu risk özellikle monozigotik ikizlerde daha fazladır. Tekil veya dizogotik ikizlerle kıyaslandığında; monozigotik ikizlerde yapısal anomali riski üç ile beş kat artmıştır [14,29-33]. Glinianaia ve ark.'ın (2008) yapmış olduğu prospektif çalışmada, tekil gebeliklerle kıyaslandığında, ikiz gebeliklerde kromozomal anomaliler dışında tüm majör yapısal anomalilerin daha sık görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Monokoryonik ikizler, tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında majör yapısal anomaliler için iki kat artmış risk saptanmıştır. Ayrıca dikoryonik ikizlerde tekil gebeliklere oranla daha sık yapısal anomaliye rastlanmıştır. İkiz gebeliklerde en sık saptanan yapısal anomaliler, tekil gebeliklerde de olduğu gibi konjenital kalp anomalileri olduğu belirtilmiştir. İkizlerde tekil gebeliklere oranla daha sık saptanan anomaliler arasında kardiyovasküler sistem anomalileri, santral sinir sistemi anomalileri,

gastrointestinal sistem anomalileri, genitouriner sistem ve kas-iskelet sistemi anomalileri bulunduğu saptanmıştır. Ancak ikiz gebelikler ile tekil gebelikler arasında kromozomal anomaliler açısından fark saptanmamıştır [32]. Sipek ve ark.'ın (2009) yaptıkları retrospektif bir çalışmada ikiz gebelikler ile tekil gebelikler karşılaştırılmış ve yapısal anomaliler açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptanmıştır. İkiz gebeliklerde anlamlı olarak daha sık görülen anomaliler arasında santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, üriner sistem anomalilerinin yanı sıra, yarı damak/dudak, özefageal atrezi, anorektal malformasyonlar, hipospadias, polidaktili, sindaktili sayılmıştır [34]. Ancak bu çalışmada hastaların koryonisiteleri açısından değerlendirilmemiştir. Bahtiyar ve ark. (2007) yaptıkları sistematik derlemede, monokoryonik diamiyotik ikiz gebeliklerde, ikizden ikize transfüzyon sendromu gelişiminden bağımsız olarak konjenital kalp defektlerinin 6-10 kat, bu komplikasyonun varlığında ise 13-14 kat oranda daha sık görüldüğünü saptamışlardır. Burdan yola çıkarak monokoryonik ikiz gebeliklerin tümünde fetal ekokardiyografinin önemine vurgu yapılmıştır [35]. İkiz eşleri arasında, anomali birlikteliğine bakıldığında ise; monozigotik ikiz eşlerinde % 20 birliktelik saptanmıştır [30]. Schinzel ve ark. (1979) monokoryonik ikiz gebeliklerde gelişen anomalileri üç ana başlık altında toplamışlardır: Monozigotik ikiz gelişimi sürecine ait bozukluklar (yapışık ikizler, akardiyak ikiz, sirenomeli), monokoryonik ikizler arasında oluşan plasental vasküler anastomozlar sonucu gelişen sorunlar (mikrosefali, hidranensefali, aplazi kutis, intestinal atrezi), fetal kalabalıklaşma nedeniyle ortaya çıkan defektler (talipes equinovarus, konjenital kalça çıkığı) [15,36].

2.1.3.3. Düşük Doğum Ağırlığı

Çoğul gebelikler, intrauterin gelişme geriliği ve preterm doğumun daha sık rastlanması nedeniyle, düşük doğum ağırlıkları ile karşımıza çıkmaktadır. İkizlerde görülen yüksek morbidite ve mortaliteden özellikle gelişme geriliği ve prematüritenin sorumlu olduğu bilinmektedir [37-40]. Birinci ve ikinci trimesterlerde; ikizlerin büyüme hızları tekillerden belirgin olarak farklı değildir [41-

43]. Üçüncü trimesterde ise; özellikle 30-32. gebelik haftasından sonra, sorunsuz ikiz gebeliklerin tekillere göre daha yavaş büyüme hızlarına sahip olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [42,43]. Bu durum, göreceli plasental yetmezliğe ve anormal kord insersiyonuna bağlanmıştır.

Genel olarak, fetus sayısı arttıkça, intrauterin gelişme geriliği oranının arttığı düşünülmektedir. Burada karşı karşıya kaldığımız ikilem, çoğul gebeliklerin büyüme trendinin tekil gebeliklerle mi yoksa çoğul gebeliklerin kendileriyle mi karşılaştırılacağıdır. Bu konuda farklı görüşler mevcuttur. İkizler ve üçüzlere özgü büyüme eğrileri geliştiren ve anormal büyümeyi bu çizelgeleri kullanarak değerlendirenler mevcuttur [44]. Ancak günümüzde halen tekil fetus ağırlık standartları kullanılmaktadır. Reece ve ark. (1991) yaptıkları prospektif bir çalışmada, seri biyometrik ölçümler kullanılmış ve fetal büyüme açısından ikiz ve tekil gebelikler arasında fark saptanmamıştır [45]. İntrauterin gelişme geriliği dinamik bir süreç olduğu ve karşılaştırma için diğer ikiz eşinin kullanılabilir olması açısından seri biyometrik değerlendirmeler sayesinde, tekil gebelikler için büyüme eğrileri kullanılarak büyüme takibi yapılabilir [46].

İkizler arasında, tahmini fetal ağırlıklar açısından % 20 ila 25 oranında fark olması durumuna diskordans adı verilmektedir. Diskordans saptanması veya her iki fetusta da intrauterin gelişim geriliği saptanması durumlarında daha yakın takip gereklidir. Zira 128,168 ikiz gebelik üzerinde yapılmış bir vaka serisinde, artan diskordans ile birlikte, küçük olan ikiz eşine ait neonatal mortalite oranının arttığı saptanmıştır [47].

İntrauterin gelişme geriliği, ikiz gebeliklerde artmış perinatal morbidite ve mortaliteden büyük derecede sorumludur. 1062 dikoryonik ikiz, 354 monokoryonik ikiz ve 59,873 tekil gebeliği kapsayan bir çalışmada; ikizlerde gelişme geriliği insidansının tekillere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Perinatal mortalite açısından bakıldığında ise, hafta ve doğum ağırlıklarına göre eşleştirildiğinde, düşük doğum ağırlıklı monokoryonik ikizlerin tekillere göre daha yüksek riske sahip olduğu bulunmuştur. Bu farka dikoryonik ikizlerde rastlanmamıştır [48]. Bir başka çalışmada, en kötü perinatal sonuçlara her iki ikiz eşinde de büyüme geriliği saptananlarda rastlanmıştır [49].

2.1.3.4. Preterm Doğum

İkiz gebeliklerde, perinatal morbidite ve mortalitenin en büyük nedeni preterm doğumdur [2]. İkizler ve tekil gebelikler karşılaştırıldığında, preterm doğum nedenlerinin farklı olduğu bulunmuştur. İkiz preterm doğumlara bakıldığında; spontan preterm doğumların, preterm membran rüptürüne oranla daha ön planda olduğu görülmüştür [50]. 2009 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm ikiz hızları, gebeliğin 37. haftasından önce % 58,8, 32. haftasından önce ise % 11,4 olarak saptanmıştır [51].

Preterm doğan ikiz bebekler anatomik veya fonksiyonel immatürite kaynaklı sorunlarla karşı karşıya kalır. En sık rastlanan sorunlar arasında; hipotermi, solunumla ilgili sorunlar, patent duktus arteriozus, intrakraniyal kanama, hipoglisemi, nekrotizan enterokolit, infeksiyonlar/sepsis ve prematürite retinopatisi, indirekt hiperbilirubinemi mevcuttur. İmmatüritenin artmasıyla bu sorunların sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır.

Gebelik hafataları açısından eşleştirildiğinde; tekil, ikiz ve üçüz gebeliklerin neonatal sonuçlar açısından aralarında fark olmadığını belirten çalışmalar yapılmıştır. Jacquemyn ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada; gebelik haftası, fetal cinsiyet ve maternal parite açısından eşleştirilmiş tekil ve ikiz gebelikleri karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da 4384 yenidoğanın bulunduğu çalışmada iki grup arasında neonatal komplikasyonlar açısından fark saptanmamıştır [52]. Bir başka çalışmada; aynı sayıda tekil, ikiz ve üçüz gebelikler getasyonel haftaları için eşleştirilmiş ve gruplar arasında neonatal sonuçlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır [53].

2.1.3.5. Preterm Erken Membran Rüptürü

Erken membran rüptürü, doğum eyleminin başlamasından önce fetal membranların rüptürü olarak tanımlanır. Bu durum gebeliğin 37. haftasından önce gelişirse, preterm erken membran rüptürü olarak adlandırılır. Preterm erken membran rüptürü, tüm gebeliklerin yaklaşık % 2'sinde gözlenir [54,55]. Preterm erken membran rüptürü ile

ilişkili perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni, prematüritedir. Bunun yanı sıra, erken membran rüptüründe % 30 civarında sublinik koryoamniyonit riski mevcuttur [56,57]. Uygun ve zamanında antibiyotik tedavisi verilmediği durumlarda, ciddi maternal sistemik infeksiyonlara ilerlemektedir.

Preterm erken membran rüptürü, ikiz gebeliklerin % 7-8'ini komplike etmektedir. Bu oran tekil gebelikler için % 2-4 civarındadır [58]. Etiyolojisi net olarak ortaya konulamamış olsa da maternal, fetal ve çevresel edenlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir durum olduğu düşünülmektedir [59].

İkizlerde preterm erken membran rüptürü genellikle prezente olan kesede meydana gelse de; özellikle girişimlerden sonra, prezente olmayan ikiz eşinde de gelişebilir. Preterm erken membran rüptürü gelişen 116 ikiz gebelik ve bunlarla eşleştirilmiş 116 tekil gebeliğin sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; perinatal ve neonatal sonuçların benzer olduğu saptanmıştır. Ancak membran rüptürü ile eylemin başlaması arasında geçen ve latent dönem olarak adlandırılan sürenin, ikiz gebeliklerde tekillere göre daha kısa olduğu bulunmuştur (11,4'e karşılık 19,5 saat) [60]. Bir başka vaka serisinde; 30 hafta ve üzerinde preterm erken membran rüptürü gelişen ikizlerin % 53'ünün iki gün içerisinde, 30 haftanın altındakilerin ise % 29'unun doğumla sonuçlandığı belirtilmiştir [61]. Prezente olan ve olmayan ikiz eşlerindeki koryoamniyonit sıklığını karşılaştıran bir çalışmada; prezente olmayan fetusta koryoamniyonit gelişimi monokoryonik ikizlere göre dikoryonik olanlarda belirgin bir şekilde daha az bulunmuştur [62].

2.1.3.6. İkiz Gebeliklere Özgü Diğer Sorunlar

İkiz gebeliklere özgü gelişen sorunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Monoamniyotik İkiz Gebelikler
2. Anormal İkiz Gebelik Oluşumu
 - a. Yapışık İkizler
 - b. Eksternal Parazitik İkizler

- c. Fetus-in-Fetu
- 3. Fetuser Arasındaki Damar Anastomozları
 - a. Akardiyak İkiz
 - b. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu

2.1.3.7. Maternal Komplikasyonlar

2.1.3.7.1. Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi

İkiz gebeliği olan annelerde, gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsiye daha sık rastlanır. Prospektif ve çok merkezli bir çalışmada; tekil gebeliklerle karşılaştırıldığında, ikiz gebeliklerde gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi oranının iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca ciddi preeklampsi gelişiminin, çoğul gebeliklerde daha sık olduğu saptanmıştır [63]. Çoğul gebeliklerde; hipertansiyon hem daha sık gelişmekte, hem de daha erken ve daha şiddetli olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.1.3.7.2. Akut Yağlı Karaciğer

Nadir bir sorun olmakla birlikte, akut yağlı karaciğerin çoğul gebeliklerde daha sık geliştiği saptanmıştır [64].

2.1.3.7.3. Gestasyonel Diyabet

İkiz gebeliklerde, tekil olanlara göre gestasyonel diyabet insidansı daha yüksektir [65]. Bu risk, artan fetus sayısı ile doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. 95 ikiz ve 26 üçüz gebeliğin değerlendirildiği bir çalışmada, eklenen her fetus için gestasyonel diyabet riski 1,6 kat artmaktadır [66].

2.1.3.7.4. Diğer

Çoğul gebeliklerde daha sık saptanan diğer maternal sorunlar arasında; gebeliğin kaşıntılı ürtikeryal papül ve plakları, kolestaz, demir eksikliği anemisi, hiperemezis gravidarum ve tromboembolizm bulunur [64,67,68].

2.2. KAYBOLAN İKİZLER

Çoğul gebeliklerin konsepsiyon hızının, doğum hızlarından daha yüksek olduğu ilk kez 1945 yılında ileri sürülmüştür. Aslında gebeliklerin daha çok sayıda gebelik kesesi/fetus ile başlayıp, daha düşük sayıda fetus ile sonuçlandığı öne sürülmüştür [69]. Ultrasonografinin klinik kullanımı ile beraber, bu durum gözlenmiş ve doğrulanmıştır. Erken gebelik döneminde, ultrasonografik incelemenin giderek yaygınlaşması ile de bir zamanlar olağan dışı olduğu düşünülen bu biyolojik olgunun aslında tahmin edildiğinden daha sık gerçekleştiği saptanmıştır [70].

Çoğul gebeliklerde, fetusun tespit edilmesini takiben (kardiyak aktivite pozitif veya negatif), “gestasyonel kese/embriyo’nun” kaybolması durumu “kaybolan ikiz” (vanished twin) olarak adlandırılmaktadır [3]. İki gebelik kesesi veya embriyo ile başlayan gebeliklerin yaklaşık % 30’u tekil gebelikle, % 10’dan az bir kısmı da her iki konseptusun da kaybı ile sonuçlanır [4,70,71]. 2002 yılında yapılan ve çoğul gebeliği olan 709 kadını kapsayan bir çalışmada; gebeliğin 12. haftasından önce gerçekleşen fetal kayıplar karşılaştırılmıştır. Bir veya daha fazla fetus’un kaybına sırasıyla ikizlerin % 36’sında, üçüzlerin % 53’ünde ve dördüzlerin % 65’inde rastlanmıştır. Gebelik süreleri ve doğum ağırlıklarının; doğumdaki fetus sayısından ziyade, gebeliğin başlangıcındaki gebelik kesesi sayısı ile ters orantılı olduğu bulunmuştur [71]. Bu durum “kaybolan ikiz” olgularında yaşayan fetus’un bir şekilde etkilendiğini düşündürmektedir.

Vajinal kanama, ilk trimesterde yaygın görülen bir obstetrik komplikasyondur. Tüm gebeliklerin % 15 ila 25’inde karşılaşılan bu durum, gebelik kaybı açısından artmış risk barındırır [72,73]. Bazı düşük tehditlerinin, önceden bilinmeyen bir ikiz

gebelikte, bir embriyonun kaybı ile sonuçlandığı bilinmektedir. Vajinal kanama, kaybolma süreci ile denk düşmektedir ve bu süreçle ilişkili en belirgin belirtidir. Bu durum, ilk trimester vajinal kanama halinde ultrasonografik incelemenin önemine işaret etmektedir [3,70].

“Kaybolan ikizlerin”, klinik abortuslara benzer bir patofizyoloji ve etiyolojiye sahip olduğu; bunun da başlıca altta yatan bir kromozomal anormallik ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir [74,75]. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen diğer faktörler; gebelik keselerinden birinin daha kötü plasantasyonu ile sonuçlanan erken implantasyon dönemindeki kalabalıklaşma veya intrauterin hematoma yol açan bir kanama odağının gebelik keselerinden birinin plasentasını kapsamasıdır. Bunun dışında, “plasantasyonu/implantasyonu” olumsuz etkileyebilecek maternal nedenler de göz önünde bulundurulmalıdır.

“Kaybolan ikizler”; spontan gebeliklerde ve yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde benzer oranlarda gerçekleşir. Ancak literatürdeki verilerin çok büyük bir kısmı yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklere dayalıdır [4,76-78]. Bu durum; yardımcı üreme teknikleri kullanılan hastaların, ilk trimester boyunca ultrasonografi ile düzenli biçimde izlenmesi ile açıklanabilir. Bu konuda yeterli epidemiyolojik çalışma olmadığı kanısını taşımaktayız.

Spontan gebeliklerle karşılaştırıldığında, “kaybolan ikiz” durumunun gerçekleştiği YÜT gebeliklerinde, ilk trimester tarama sonuçlarını etkileyebilecek pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) ve serbest β -human koryonik gonadotropin (β -hCG) değerlerinin yükseldiği gözlenmiştir [79]. Ancak daha sonra yapılan bir çalışmada, tekil YÜT gebelikleri ile karşılaştırıldığında “kaybolan ikiz” gerçekleşen gebeliklerde PAPP-A ve β -hCG değerleri arasında bir fark bulunmamıştır [80].

“Kaybolan ikiz” olgusu sonucu, anne serum alfa-fetoprotein seviyesinin, amniyotik sıvı alfa-fetoprotein seviyesinin ve amniyotik sıvıda asetilkolienesteraz testinin pozitifliğine neden olabileceği saptanmıştır [81]. Bu nedenle, karışıklığa neden olmamak için, anne serumu ile Down sendromu veya nöral tüp defekti taraması yapılmadan önce “kaybolan ikiz” durumunun dışlanması gerekmektedir.

Benzer şekilde, koryonik villus örnekleme işleminde, “kaybolan ikiz” eşinden yanlışlıkla alınan örnek, gebeliğin yönetim sürecini yanıltabilir. Bu nedenle “kaybolan ikiz” durumundan şüphelenilen vakalarda, karyotiplendirme için amniyosentez tercih edilen yöntem olabilir [15,82].

Sorunsuz ve aynı sayıda fetusa sahip YÜT gebelikleri ile karşılaştırıldığında, “kaybolan ikiz/üçüz” olgusu sonrası kötü obstetrik/perinatal sonuçlar açısından artmış risk mevcuttur. Bu riskler arasında preterm doğum, erken membran rüptürü ile birlikte seyreden preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan mevcudiyeti bulunur. Preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğurtma riski; “kaybolan ikiz” eşlerinin sorunsuz tekil gebeliklerle karşılaştırılması sonucu bulunmuştur [4,76,77]. Bu risklerin özellikle gebeliğin 8. haftasından sonra gelişen “kaybolan ikiz” vakalarında ortaya çıktığı saptanmıştır [83]. “Kaybolan ikizler” üzerine yapılan bir çalışmada, bu gebeliklerde artmış preeklampsi riski olduğu görülmüştür [84], ancak daha büyük bir çalışmada bu doğrulanmamıştır [76]. Benzer şekilde, “kaybolan ikiz” olgusu ile plasenta previa veya plasental ablasyon arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak tek fetusla başlayan gebeliklerle kıyaslandığında, intrauterin gelişme geriliği riskinin artmış olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu riskin, ikiz eşinin kaybolma haftasının artması ile orantılı şekilde arttığı ortaya konmuştur [76]. Konjenital malformasyonlar ve perinatal ölüm açısından anlamlı fark bulunamamıştır [4,77].

2.3. HEREDİTER TROMBOFİLİLER

Trombofili, koagülasyon sistemindeki dengenin pıhtılaşma lehine bozulması durumudur. Kalıtsal ve edinsel nedenler sonucu, pıhtı oluşumu riski artmaktadır [85]. Kalıtsal trombofililer arasında en sık rastlananlar; Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, Metilentetrahidrofolat Redüktaz gen mutasyonları ile Antitrombin III, Protein C ve Protein S eksiklikleridir.

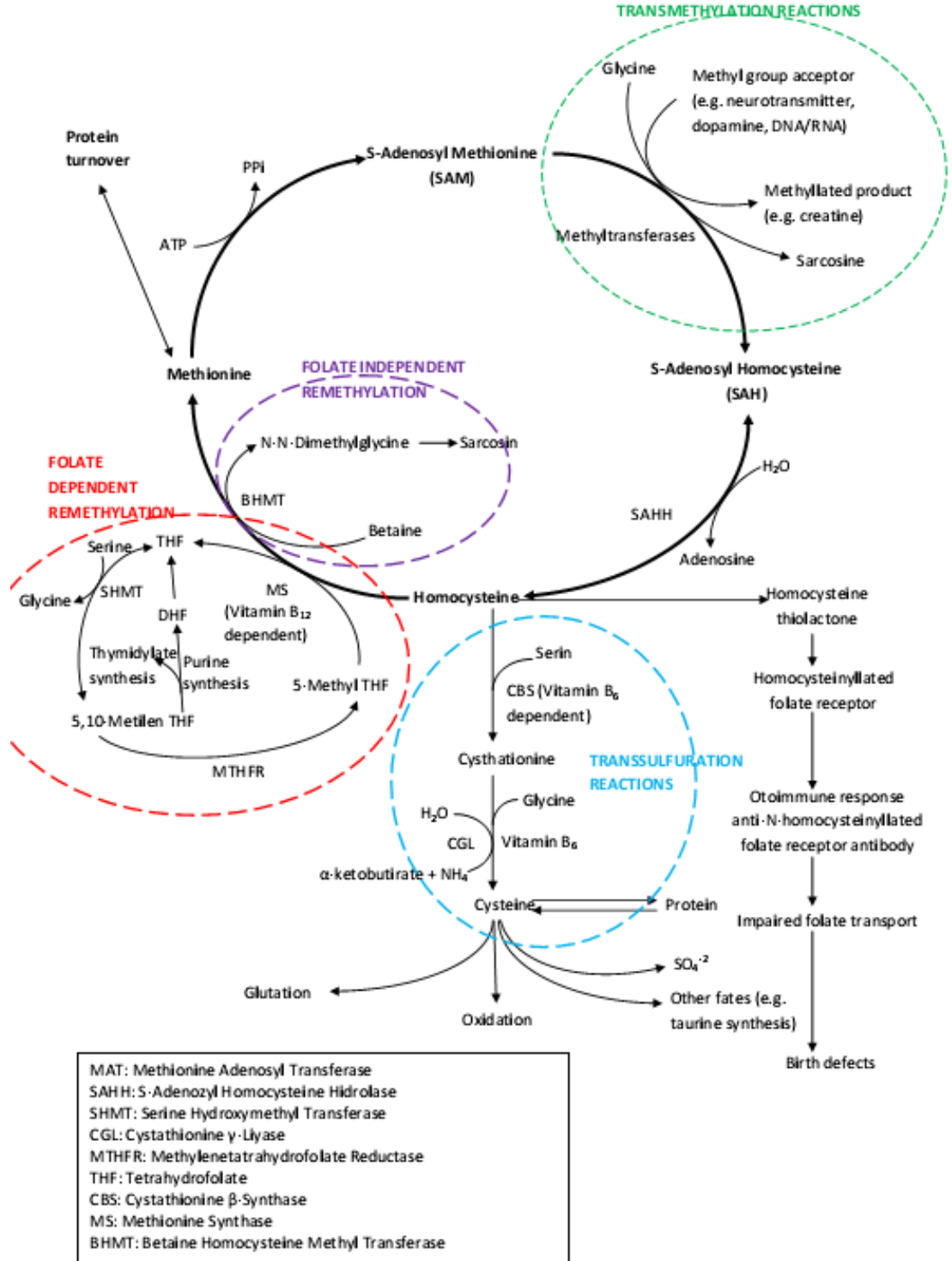
Faktör V Leiden Mutasyonu: Bu mutasyon sonucu, Faktör V yapısındaki 506 numaralı aminoasit olan glutamin yerine arjinin geçer. Normalde görevi faktör Va ve VIIIa'yı inhibe etmek olan aktive protein C (APC); bu mutasyonun olması durumunda bu fonksiyonunu yerine getiremez ve pıhtılaşmaya eğilim artar. Bu mutasyon heterozigot veya homozigot olabilir [86].

Protrombin G20210A Mutasyonu: Bu mutasyon sonucu plazma protrombin seviyeleri yükselir. Faktör Xa ve Va ile trombine çevrilen protrombinin ortamda fazla bulunması, pıhtı oluşumuna eğilim oluşturur.

MTHFR C677T ve A1298C Mutasyonları ve Hiperhomosisteinemi: Homosistein, metiyonin metabolizmasında yer alan bir ara üründür [87]. Metiyonin ise; hayvansal gıdalar, özellikle de proteinler ile alınan esansiyel bir aminoasittir [88]. Metiyonin, homosisteinin tek kaynağıdır. Yüksek homosistein düzeylerinin; preeklampsi, spontan düşükler, ablasyo plasenta, nöral tüp defektleri, konotrunkal kalp anomalileri ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [89-91].

Metiyonin ve homosistein metabolizmasında üç yolak mevcuttur: transmetilasyon, remetilasyon ve transsülfürasyon yolları (Bkz. Şekil 1). Transmetilasyon yolağında; metiyonin, evrensel metil grubu donörü olan S-adenozilmethionin'e (SAM) dönüştürülür. SAM; nükleik asit dolayısı ile DNA ve RNA sentezinde, ayrıca lipid, protein, nörotransmitter ve hormonların sentezinde kullanılır [92]. SAM'ın kullanımı sonucu S-adenozilhomosistein (SAH) oluşur, bu da homosisteine dönüştürülür. Oluşan homosistein de tekrar metil grubu eklenerek metiyonin'e dönüştürülür. Bu dönüşüm folat bağımlı veya bağımsız gerçekleştirilebilir [93]. Folat bağımlı mekanizmada; 5,10-metilentetrahidrofolat'ı (5,10-metilen-THF) 5-metiltetrahidrofolat'a (5-metil-THF) indirgeyen metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi rol oynar. 5-metil-THF'tan metil grubu alan homosistein, metiyonin'e dönüşür. Bu reaksiyon da B12 vitaminin kofaktörlüğü ile metiyonin sentaz enzimi ile gerçekleşir. Homosistein'in folat bağımsız remetilasyonu ise, betain-homosistein S-metiltransferaz enzimi ile sağlanır [94]. Transsülfürasyon yolağındaysa, sistation b-sentaz (CBS) enzimi vasıtasıyla, homosistein önce sistation'a, daha sonra da sistein ve glutatyon'a dönüştürülür. Bu basamaklarda, B6

vitamini kofaktördür. Homosisteinin, hücreden uzaklaştırılmasının bir diğer yolu da hücre dışına salınmasıdır.



Şekil 2.1. Metiyonin ve Homosistein Metabolizması

Plazma homosistein düzeyinin temel olarak beslenme ve genetik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir [95]. Plazma homosisteinindeki değişikliklerin, metiyonin döngüsünün aktivitesini yansıttığı öne sürülmüştür [96].

Plazma değerlerine göre hiperhomosisteinemi üç grupta incelenir. 12-30 µmol/L arasındaki değerler hafif, 30-100 µmol/L arasındaki değerler orta, 100 µmol/L'nin üzerindeki değerler ise ciddi hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilir. Homosistein değerleri açısından güvenli olarak değerlendirilebilecek değerler 10 µmol/L seviyesinin altı olarak tanımlanmıştır. Bu seviyenin üzerindeki değerlere müdahalenin gerekli olduğu bildirilmiştir. [87,92].

Hiperhomosisteinemi; vasküler morfolojinin bozulmasına, inflamasyonun uyarılmasına, endotel hücrelerinin ve pıhtılaşma yolağının uyarılmasına neden olur ve fibrinolizi önler. Sonuç olarak hiperhomosisteinemi; endotelial antitrombotik fonksiyonun kaybına ve pıhtılaşmaya meyilli bir ortamın oluşmasına neden olur. Oluşan hasarın en bilinen şekli, homosisteinin yol açtığı oksidatif streştir [87]. Plasental vasküler yatak açısından bakıldığında, hiperhomosisteineminin etkisinin spiral venlerde ortaya çıktığını bilmekteyiz. Spiral ven endotelinde oluşan hasar sonucu ortaya çıkan hücre yıkım ürünleri ve yüksek homosistein düzeyi, koryonik villusların yüzeyini kaplayan sinsityotrofoblastlar üzerinde toksik etki oluşturur. Bu etki sonucu, sinsityotrofoblastların fizyolojik apoptozis süreci bozulur ve hücre yıkımı artar. Bu durum aponekrozis olarak adlandırılır. Sinsityotrofoblastların harabiyeti sonucu oluşan hücre yıkım ürünleri de spiral venlerde ikincil endotelial hasar sürecinin başlatır. Bu kaskad sonucu maternal dolaşıma geçen yıkım ürünleri graft versus host reaksiyonu benzeri bir tabloya neden olur. Hiperhomosisteineminin bu etkileri sonucu; tekrarlayan erken gebelik kayıpları, erken başlangıçlı preeklampsi, nöral tüp defektleri, fetal konotrunkal kalp anomalileri gibi gebelik komplikasyonları gelişmektedir [15,97-99].

Homosistein metabolizmasında yer alan enzimlerin polimorfizmi sonucu, homosisteinin plazma değerleri etkilenir [100]. Otozomal dominant geçişli CBS enzimi gen mutasyonunda oral metiyonin yüklemesinden sonra homosistein düzeylerinin yükseldiği görülür. Diğer etkili olabilecek gen mutasyonları metiyonin

sentaz (MS) ve metiyonin sentaz redüktaz (MSR) enzimlerine ait mutasyonlardır; ancak bu mutasyonların klinik önemi tamamıyla ortaya konulmamıştır [91]. MTHFR enzimine ait gen polimorfizmlerinin artmış homosistein seviyeleri ve artmış tromboz riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir [90]. MTHFR C677T polimorfizmi (TT genotipi) yüksek homosistein değerleri ve DNA hipometilasyonu ile ilişkilidir [100]. TT genotipi için homozigot olan bireyler; heterozigot veya normal olanlarla karşılaştırılmış ve daha yüksek homosistein değerlerinin olduğu saptanmıştır [101]. TT homozigotluğunun prevalansının % 6-12 düzeyinde olduğu ortaya konmuştur [102]. MTHFR A1298C gen mutasyonu da, C677T kadar olmasa da MTHFR aktivitesini azaltır. Bu gen mutasyonu için homozigot veya heterozigot olan bireylerde belirgin hiperhomosisteinemi görülmez. Ancak farklı allellerde C677T ve A1298C mutasyonu taşıyan (compound heterozigot) kişilerde artmış homosistein düzeyleri saptanmıştır [103]. MTHFR aktivitesindeki düşüş sonucu ortaya çıkan hiperhomosisteineminin; folat, B6 veya B12 vitaminlerinin eksikliğinde klinik olarak önemli durum arz ettiği öne sürülmüştür [104]. Dolayısı ile metilasyon yollarında kofaktör görevi üstlenen bu vitaminlerin, düzgün ve yeterli desteği sayesinde bu durumun önüne geçilebilir.

2.3.1. MTHFR Mutasyonları ve Homosisteinemi ile Genetik Problemler Arası İlişkiler

“Genetik problemlili fetus” kavramı, konsepsiyonun oluşumundan gebeliğin sonlanmasına kadar intrauterin hayatta, fetusu değişik seviyelerde etkileyen üç ana faktörden oluşur: Yapısal anomaliler, kromozom anomalileri ve gen mutasyonları. Yapısal anomaliler nöral tüp defektleri, kardiyak anomaliler gibi konjenital anomalileri tanımlar. Kromozom anomalileri, kromozom setlerindeki sayısal bozuklukları kapsar. Gen mutasyonları ise tek gen hastalıkları veya kromozom düzeyindeki hataları kapsar.

Kromozom anomalileri, spontan abortusların ana sebebidir ve vakaların %50 ila 60’ından sorumludur [105,106]. Ayrıca, tespit edilebilen kromozom anomalilerinin %94’ünün, klinik fetal kayıplarla ilişkili olduğu, yani kromozom anomalisi olan

gebeliklerin çok büyük bir kısmının kaybedildiği bilinmektedir. Kromozom bozukluklarına en sık nondisjunction (kromozomların ayrılmaması/bölünmemesi) neden olur. Bunun dışında anafaz safhasındaki gecikme ve metiyonin sentezinde genetik ve/veya metabolik sorunlar nedeniyle oluşan defektler kromozom anomalilerine ve gen mutasyonlarına neden olmaktadır.

MTHFR enzimi, homosisteinin folat bağımlı metilasyonunda rol oynayan anahtar enzimdir. Bu enzim 5,10-metilentetrahidrofolat'ın 5-metiltetrahidrofolat'a dönüşümünü katalize eder. 5-metiltetrahidrofolat, folik asit'in dolaşımında bulunan formudur ve birçok reaksiyonda metil grubu vericisi olarak yer alır. Bunlar arasında nükleotid sentezi, homosistein'in metiyonin'e remetilasyonu, S-adenozil-metionin (SAM) sentezi ve DNA'nın metilasyonu yer almaktadır. MTHFR enzimine ait polimorfizmlerde, enzim aktivitesi azaldığı için hiperhomosisteinemi gelişir ve metil grup vericisi olan SAM sentezi azalır. SAM sentezinin azalması, oositlerde DNA metilasyonunun bozulması yoluyla kromozomal anomalilere neden olmaktadır. Folik asit eksikliği, DNA'nın anormal metilasyonu, hipometilasyon nedeniyle nondisjunction oluşumu, DNA zincir kırıkları, kromozom segregasyonunda anormallikler ve DNA'ya aşırı urasil katılması ile ilişkilidir [107].

Homosistein'in metiyonin'e remetilasyonunda metiyonin sentaz enzimi görev alır ve kofaktörü B12'dir. B12 vitamini eksikliğinin hiperhomosisteinemiye yol açtığı bilinmektedir. Hiperhomosisteinemi spontan abortus, tekrarlayan gebelik kayıpları ve kromozomal anormallikler ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [101,108-111].

MTHFR enzimine ait polimorfizmlerin, folik asit ile B12 vitamini eksikliklerinin ve hiperhomosisteineminin konjenital yapısal anomalilerle ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu kapsamda yapılan ilk çalışmalar nöral tüp defektleri ile ilgilidir [112-114]. Bu ilişkinin ortaya konmasını takiben MTHFR C677T mutasyonu ile nöral tüp defektlerinin ilişkili olduğu saptanmıştır [115]. 2010 yılında yapılan bir araştırmada, nöral tüp defekti saptanan olguların beyin dokularında DNA hipometilasyonu saptanmıştır. Bu durumun MTHFR T677T (homozigot) olan grupta anlamlı olduğu ortaya konmuştur. Sadece maternal

polimorfizmlerin değil, fetusa kalıtılan mutasyonların da bu anomalilerde rol oynadığı sonucuna varılmıştır [116].

MTHFR C677T polimorfizmi ve hiperhomosisteineminin, konjenital kardiyak anomaliler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin, metiyonin metabolizması defektleri sonucu, DNA hipometilasyonu nedeniyle olduğu belirtilmiştir [117,118]. Benzer şekilde yarı dudak-yarı damak ve omfalosel ile de ilişki ortaya konmuştur [119,120].

2.4. “KAYBOLAN İKİZLER” ve MATERNAL SAĞLIK PROBLEMLERİ

“Kaybolan ikiz” olgularının yönetimi konusunda yeterli literatür bulunmakla beraber nedenine yönelik fazla bir çalışma yoktur. “Kaybolan ikiz” olgusunun sıklığının, tekil gebeliklerde rastlanan ilk trimester fetal kayıp sıklığından daha fazla olduğu saptanmıştır (%30’a karşılık %20). Ancak bu iki durumun da benzer patofizyoloji ve etiyojolojiye sahip olduğu öne sürülmüştür. En sık suçlanan sebep, kromozomal bozukluklardır [75]. Fakat erken gebelik kayıplarının nedenleri irdelendiğinde, vakaların yaklaşık yarısında gerçek bir neden ortaya konulamadığını bilmekteyiz.

Erken gebelik dönemi komplikasyonlarını anlayabilmek için, implantasyon ve plasentasyon süreçlerinin ve bu süreçleri etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi gereklidir.

Mikroskopik açıdan değerlendirildiğinde, plasentayı oluşturan yapıya “villus” adı verilir. Villus, ekstraembriyonik mezoderm ile sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlar tabakalarından oluşur. Her villus etrafındaki intervillöz mesafe ile birlikte maternal-fetal alış-verişin yapıldığı bir fonksiyonel üniteyi oluşturur. Sinsityotrofoblastlar villusların üzerini kaplar ve plasentanın temel endokrin görevini üstlenirler. Villöz sitotrofoblastlar gebelik boyunca proliferasyon olurlar ve sinsityotrofoblastları oluşturmak üzere birleşirler. Ekstravillöz trofoblastlar ise maternal endometriyum ve myometriyumun iç 1/3’ünü invaze ederler ve proliferasyona uğramazlar. Bu ilk invazyon döneminde, ekstravillöz trofoblastlar desidua seviyesinde konseptusun

etrafını kaplar ve spiral arterlerin lümenlerinde tıkaçlar oluşturur. Trofoblastlardan oluşan bu katman ve tıkaçlar sayesinde, maternal kanın süzülür ve intervillöz mesafeye maternal plazma ulaşır. Bu sayede gebelik hem yüksek kan basıncının etkilerinden korunur hem de erken gebelik haftalarında gerekli fizyolojik ve göreceli anaerob ortamı sağlar. Bu anaerob ortam sayesinde gelişmekte olan fetus serbest oksijen radikallerinin hasarından korunmuş olur. İlk trimesterin bitimi ile, trofoblastik tıkaçlar açılır ve intervillöz mesafeye giderek daha çok maternal kan akımı sağlanır.

Spiral arterlerin lümenindeki bu değişikliklere duvar yapısındaki değişiklikler eşlik eder. Endovasküler trofoblastlar spiral arterlerde, apoptozis sonucu endotel kaybına neden olur ve lümenine penetre olurlar. Bu penetrasyon sonucu spiral arterler, elastik laminalarını ve düz kaslarını kaybederler. Sonuç olarak maternal dolaşımdaki vazoaktif maddelere yanıtız, düşük dirençli bir damarsal ağ oluşur. Bu yeniden oluşum süreci gebeliğin ortalarında tamamlanır [15,121].

Erken gebelik kayıplarının implantasyon/plasentasyon süreçlerindeki bozukluklardan kaynaklandığı ortaya konmuştur. Bu olguların yaklaşık üçte ikisinde defektif plasentasyonun bulguları saptanmaktadır. Bu bulgular arasında; daha ince ve fragmente trofoblast tabakası, sitotrofoblastların yetersiz invazyonu ve spiral arterlerin lümenlerinin yetersiz kaplanması bulunmaktadır [122-124]. Yetersiz invazyonun patofizyolojisinde, trofoblastların hücre adezyon moleküllerinin yetersiz ekspresyonu (yetersiz laminin ekspresyonu ve fibronektin salınımı) suçlanmaktadır.

Venöz sisteme bakıldığında ise; herediter trombofililerin (Faktör V Leiden mutasyonları, Protrombin 20210 A mutasyonları gibi), metabolik hastalıkların (Hiperhomosistinemi, Folik asit/B12 metabolizma eksiklikleri gibi), otoimmün hastalıkların (Sistemik lupus eritematozus, Hashimoto tiroiditi, Ailesel Akdeniz Ateşi gibi) ve çeşitli infeksiyonların patofizyolojide rol oynadığını görmekteyiz. Bu faktörler, venöz sistemde endotel harabiyetine ve tromboz oluşmasına, sonuç olarak da kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açmaktadırlar. Hücre yıkım ürünleri ve membran atak kompleksinin yanı sıra venöz sistemde oluşan tromboz sonucu gelişen hipoksi, koryonik villus harabiyetine neden olmakta ve sisnsityotrofoblastların

apoptotik sürecini bozmaktadır. Bu süreç, hücre yıkımının kontrolünün kaybolduğu “aponekroz” ile sonuçlanır. Sinsityotrofoblast hücre yıkım ürünleri, venöz sistemde yaygın bir ikincil endotel harabiyetine neden olur. İkincil harabiyet sonucu maternal dolaşıma geçen endotel yıkım ürünleri, lokal bir “graft versus host disease” benzeri bir biyolojik aktiviteye yol açar. Bu reaksiyon sonucu erken gebelik kayıpları, preeklampsi, preterm eylem gibi durumlar gebeliği komplike eder.

“Kaybolan ikiz” sürecinin, gebelik kayıplarında önemli rol oynayan “genetik problemlili fetus” kapsamında değerlendirilmesi kanısındayız.

“Kaybolan ikiz” olgularının temelinde bu patofizyolojik basamakların yattığı ve konunun bu kapsamda ele alınması gerektiği kanısındayız. Altta yatan neden yönelik araştırmaların, devam eden gebeliğin yönetimi ve maternal komplikasyonların engellenmesi açısından büyük önem arz etmesinin yanında, sonraki gebeliklerin yönetimi konusunda yardımcı olacağı görüşündeyiz.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. BİREYLER

Bu çalışmaya; Ocak 2010 – Aralık 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Ünitesine başvuran, kaybolan ikiz tanısı merkezimizde konan ve yine merkezimizde gebeliği sonuçlanan hastalar alınmıştır. Bu dönem içerisinde merkezimize toplam 55 “kaybolan ikiz” vakası başvurmuştur. Bu hastalardan 7’sinin tanısı dış merkezde konulduğu için, 10 tanesi de gebeliği başka bir merkezde sonuçlandığı için çalışma dışında tutulmuştur.

Üçüncü basamak sağlık kuruluşu olarak çalışan ünitemizde; polikliniğe ilk başvuruda hastaların medikal ve obstetrik hikayeleri alınmakta, son adet tarihlerine göre gebelik haftaları hesaplanmakta ve ultrasonografik olarak gebelik haftaları doğrulanmaktadır. Hastalara; polikliniğe başvurdıkları gestasyonel yaşa göre, birinci veya ikinci trimester fetal anöploidi taraması yapılmakta ve tüm gebeler fetal anatomi taraması için 18-22. haftalar arası değerlendirilmektedir. Çalışma grubundaki hastaların tamamının, merkezimizde yapılan düzenli prenatal tarama ve tanı programlarından geçtiği, gelişebilecek komplikasyonlara karşı erken dönemde müdahale edildiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum, maternal ve perinatal morbidite ve mortalite oranları açısından önem arz etmektedir.

➤ Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- Ocak 2010 – Aralık 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Ünitesinde değerlendirilmiş olması
- Değerlendirme sonucu ultrasonografik olarak hastaların şu üç gruptan birine dahil olması:

- i. Fetal kardiyak aktivitesi olan bir fetus ve boş gestasyonel kese/kardiyak aktivitesi olmayan fetusun saptanması
 - ii. İki canlı fetus
 - iii. Tek canlı fetus
- Gebeliğinin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde sonuçlanması

➤ **Çalışmaya Alınmama Kriterleri:**

- Kaybolan ikiz tanısının başka bir merkezde konulması
- Hastanın gebeliğinin başka bir merkezde sonuçlanması
- Mevcut gebeliğinde multifetal gebelik redüksiyonu hikayesinin olması
- İkidenden fazla canlı fetusun olduğu çoğul gebelikler
- Canlı gebeliğin olmadığı gebelikler

3.2. YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı Perinatoloji Ünitesinde, Ocak 2010 ve Aralık 2012 tarihleri arasında, aynı klinisyen tarafından yapılan ultrasonografi takipleri sonucu, çalışmaya alınma kriterlerine uygun “kaybolan ikiz” vakaları saptanmıştır. Bu vakaların; demografik özelliklerine, medikal ve obstetrik hikayelerine, gebelik takip kayıtlarına dosyaları taranarak ulaşılmıştır. Gebeliği başka bir merkezde sonuçlanan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Gebelik sonuçlarına ise, elektronik kayıtlardan ve Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi kayıtlarından ulaşılmıştır.

Takiplerinde “kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastalardan herediter trombofili mutasyon tetkikleri ve homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri gönderilmiş olanların sonuçlarına elektronik kayıtlardan ulaşıldı.

3.2.1. “Kaybolan İkiz”lerin Takip ve Yönetimi

“Kaybolan ikiz” grubundaki hastalar, çoğunlukla kötü obstetrik öykü nedeniyle gebelik öncesinde tetkik ve medikal tedavilerine başlandıktan sonra kontrollü şekilde gebeliklerine izin verilmiş bireylerden oluşmaktadır. Bu gruptaki hastalara, herediter trombofiliye neden olan MTHFR mutasyonları için homozigot veya compound heterozigot olan olgulara, gebelik öncesinde metiyoninden fakir diyet, düşük doz asetilsalisilik asit (100 mg), folik asit ve vitamin B12 desteğinde bulunuldu. Hastalarda; gebe kalır kalmaz, düşük doz düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin 0,2 cc) tedaviye eklendi. Hastalar rutin gebelik kontrollerini Maternal-Fetal Tıp ünitesinde düzenli olarak sürdürdü.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi, SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Nitel veriler için (erken doğum sıklığı, yoğun bakıma gidiş yüzdesi, neonatal intrakraniyal kanama veya respiratuvar distress sendromu gibi) dört grup arasında karşılaştırma ki-kare analizi ile yapılmıştır. Ki-kare analizi sonunda, gruplar arası farklılık bulunduğunda; hangi grubun farklılık yarattığı, tek tek gruplar için ki-kare değerleri hesaplanıp, en büyük ki-kare değerine sahip grup alınarak bulundu. Ölçümle elde edilen sürekli sayısal veriler için (doğum ağırlığı gibi) grup karşılaştırmaları verinin yapısına göre parametrik veya parametrik olmayan yöntemler kullanılarak yapılmıştır. Kaybolan ikizlerde, herediter trombofili polimorfizmi görülme sıklığının genel popülasyondan farklı olup olmadığı ise kitle oranının testi için kullanılan t-testi ile değerlendirilmiştir.

3.3.1. Kontrol ve Karşılaştırma Gruplarının Seçimi

Çalışmanın yapıldığı zaman zarfında Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine ve Maternal-Fetal Tıp Ünitesine toplamda 195 ikiz gebelik, gebeliğinin sonuna kadar takip edilmiş ve merkezimizde sonlanmış. Bu

hastalardan 7 tanesinde ikizden ikize transfüzyon sendromu tespit edildiği için, 5 hastaya da gebelik redüksiyonu işlemi yapıldığı için çalışmaya alınmamıştır. Sonuç olarak toplamda 70 spontan ikiz gebelik, 101 yardımcı üreme teknikleri kullanılan ikiz gebeliği, 12 “kaybolan üçüz” gebelik çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu hastaların tamamı gebeliklerinin başından itibaren Hacettepe Üniversitesi’nde takip edilmiş olup doğumları yine aynı merkezde gerçekleşen hastalardan oluşmaktadır. Kontrol grubuna dahil edilen tekil gebelikler ise 1/25 randomizasyon kullanılarak belirlenmiştir.

3.4. ETİK

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi’ne uygun olarak düzenlenmiştir. Çalışma protokolü 10.04.2013 tarihinde toplanan, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun GO 13/152 - 15 numaralı kararınca uygun görülmüştür.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya; Ocak 2010 – Aralık 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji Ünitesine başvuran, kaybolan ikiz tanısı merkezimizde konan ve yine merkezimizde gebeliği sonuçlanan hastalar alınmıştır. Kaybolan ikiz tanısı konan bu hastaların obstetrik ve perinatal sonuçları, gebelik takipleri merkezimizde yapılan ve gebelikleri merkezimizde sonuçlanan spontan ikizler, YÜT sonucu oluşan ikiz gebelikler ve tekiz gebelikler ile karşılaştırılmıştır.

4.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ VE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan hastaların yaş, obstetrik hikaye ve doğum sonuçlarının dağılımı Tablo 4.1.1’de verilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $30,6 \pm 5,3$, ortalama gebelik sayıları $1,92 \pm 1,1$, ortalama doğum haftası $34,3 \pm 4,9$ ve ortalama doğum ağırlığı 2257 ± 860 gr idi.

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılanların Yaş, Obstetrik Hikaye ve Gebelik Sonuçları

	Ortalama	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	30,6	5,3	30	18	47
Gravida	1,92	1,1	2	0	6
Parite	0,5	0,8	0	0	5
Abortus sayısı	0,3	0,7	0	0	5
Doğum haftası	34,3	4,9	35,8	7	41,3
Doğum kilosu	2257	860	2400	0	4560

Çalışmaya toplamda 330 hasta dahil edilmiştir. Hastalar beş grup altında toplanmıştır. Çalışma grubunu 2’den 1’e spontan redüksiyon gelişen hastalar ve 3’ten 2’ye spontan redüksiyon gelişen hastalar oluşturmaktadır. Kontrol grupları ise tekil gebelikler, spontan ikiz gebelikler ve YÜT ile elde edilen ikiz gebeliklerden oluşmaktadır. Hasta grupları ve bu gruplarda yer alan hastaların sayıları Tablo 4.1.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hasta Gruplarının Dağılımı

	Sayı	Yüzde
Tekil gebelikler	109	33,4
Spontan ikizler	70	21,3
YÜT ikiz gebelikleri	101	30,1
2’den 1’e spontan redüksiyon	38	11,7
3’ten 2’ye spontan redüksiyon	12	3,5
Toplam	330	100

Çalışmamızın yapıldığı dönemde toplam 38 hastada “kaybolan ikiz” (2’den 1’e spontan redüksiyon) olgusu saptanmıştır. Bu hastaların reproduktif hikayelerini incelediğimizde; 15 hastanın (%39,5) YÜT gebeliği olduğu, 23 hastanın (%60,5) ise spontan gebe kaldığını saptadık.

“Kaybolan ikiz” olgusu gelişen toplam 38 hastanın 35’inde herediter trombofili paneli incelenmiştir. Bu gruptaki hastaların %23,7’sinin MTHFR A1298C için heterozigot, %13,2’sinin ise homozigot olduğu; %5,3’ünün MTHFR C677T için heterozigot, %15,8’inin homozigot olduğu ve hastaların %23,7’sinin hem MTHFR A1298C için hem de MTHFR C677T heterozigot için heterozigot (compound heterozigot) olduğunu saptadık. Bir başka deyişle, **“kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastaların %57,1’inin MTHFR mutasyonu için homozigot (compound heterozigotlar dahil edildiğinde) olduğu ortaya kondu (Tablo 4.1.3).**

Tablo 4.3. “Kaybolan İkiz” Grubundaki Hastaların MTHFR Mutasyon Dağılımı

MTHFR Enzim Mutasyonu	Sayı	%
Normal	4	10,5
Heterozigot A1298C	9	23,7
Heterozigot C677T	2	5,3
Heterozigot 677+1298 (compound heterozigot)	9	23,7
Homozigot A1298C	5	13,2
Homozigot C677T	6	15,8
Toplam	35	100

“Kaybolan ikiz” olgusu saptanan grupta, Faktör V Leiden enzimi mutasyonu hastaların %13,2’sinde heterozigot ve %2,6’sında homozigot olarak saptandı. Protrombin 20210A enzim mutasyonu ise hastaların %10,5’inde heterozigot olarak saptandı (Tablo 4.1.4.).

Tablo 4.4. “Kaybolan İkiz” Grubundaki Hastaların Faktör V Leiden ve Protrombin 20210A Enzim Mutasyonu Dağılımı

Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A Enzim Mutasyonu	Sayı	%
Normal	25	65,8
Heterozigot Faktör V Leiden	5	13,2
Heterozigot Protrombin 20210A	4	10,5
Homozigot Faktör V Leiden	1	2,6
Toplam	35	100

“Kaybolan ikiz” grubundaki hastaların homosistein, vitamin B12 ve folik asit değerlerine ait bilgiler Tablo 4.5’te görülmektedir.

Tablo 4.5. “Kaybolan ikiz” Grubundaki Hastaların Homosistein, Vitamin B12 ve Folik Asit Değerlerinin Dağılımı

	Ortalama	SD	Ortanca	Minimum	Maksimum
Homosistein	10,07	2,68	9,7	6	18
Vitamin B12	335,96	239,66	293	141	1617
Folik Asit	15,93	4,5	18	6	20

Hasta grupları, gebelik kaybı hikayelerine göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$, $\chi^2 = 44,2$). “Kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastalarda, 2’den daha fazla kayıp hikayesi en yüksek oranda saptanmıştır (%34,2). Gruplar arasındaki farkı “Kaybolan ikiz” grubu yaratmaktadır ($\chi^2 = 44,2$) (Bkz. 4.1.6.).

Tablo 4.6. Hasta Gruplarının Abortus Hikayelerine Göre Karşılaştırılması

Hasta Grupları		Abortus Hikayesi			Toplam
		Yok	1	≥ 2	
Tekil Gebelikler	Sayı	91	14	4	109
	Grup İçerisindeki %	% 83,5	% 12,8	% 3,7	% 100
Spontan İkizler	Sayı	56	11	4	71
	Grup İçerisindeki %	% 78,9	% 15,5	% 5,6	% 100
YÜT İkiz Gebelikleri	Sayı	83	15	4	102
	Grup İçerisindeki %	% 81,4	% 14,7	% 3,9	% 100
2’den 1’e Redükte Olan Hastalar	Sayı	22	3	13	38
	Grup İçerisindeki %	% 57,9	% 7,9	% 34,2	% 100
3’ten 2’ye Redükte Olan Hastalar	Sayı	11	0	1	12
	Grup İçerisindeki %	% 91,7	% 0	% 8,3	% 100
Toplam	Sayı	263	43	26	332
	Grup İçerisindeki %	% 79,2	% 13	% 7,8	% 100

Hasta gruplarının doğum haftalarına göre karşılaştırılması Tablo 4.1.7.’de gösterilmiştir. Doğum haftalarının dağılımı normal olmadığı için doğum haftalarının ortanca, range, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. “Kaybolan ikiz” gelişen gebeliklerin doğum haftalarının ortanca değerinin, tekil gebelikler ile ikiz gebelikler arasında yer aldığı saptandı.

Tablo 4.7. Hasta Gruplarının Doğum Haftalarına Göre Karşılaştırılması

Hasta Grupları	Sayı	Ortanca	Range	Minimum	Maksimum
Tekil Gebelikler	109	38,2	19,4	21,9	41,3
Spontan İkizler	70	35,1	15,3	23,3	38,6
YÜT İkiz Gebelikleri	101	34,1	15,5	23,2	38,8
2’den 1’e Redükte Olan Hastalar	38	36,7	33,7	7	40,7
3’ten 2’ye Redükte Olan Hastalar	12	32,8	30,2	7	37,2
Toplam	330				

Hasta gruplarının doğum ağırlıklarına göre karşılaştırılması Tablo 4.1.8.’de gösterilmiştir. Doğum ağırlıklarının dağılımı normal olmadığı için doğum ağırlıklarının ortanca, range, minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. “Kaybolan ikiz” gelişen gebeliklerin doğum ağırlıklarının ortanca değerinin, tekil gebelikler ile ikiz gebelikler arasında yer aldığı saptandı.

Tablo 4.8. Hasta Gruplarının Doğum Ağırlıklarına Göre Karşılaştırılması

Hasta Grupları	Sayı	Ortanca	Range	Minimum	Maksimum
Tekil Gebelikler	109	3200	3960	600	4560
Spontan İkizler	70	2300	2870	300	3170
YÜT İkiz Gebelikleri	101	2095	2780	450	3230
2'den 1'e Redükte Olan Hastalar	38	2840	3570	50	3620
3'ten 2'ye Redükte Olan Hastalar	12	1520	3000	60	3060
Toplam	330				

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$, $\chi^2=112$). Gruplar arasında yoğun bakıma başvurunun en düşük oranda gerçekleşen tekil gebelikler grubunun, farkı yaratan grup olduğu saptandı ($\chi^2=75,6$) (Bkz. Tablo 4.1.9.).

Tablo 4.9. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Başvuru Açısından Grupların Karşılaştırılması

Hasta Grupları		Yoğun Bakım Ünitesine Gidiş		Toplam
		Gitmedi	Gitti	
Tekil Gebelikler	Sayı	92	17	109
	Grup İçerisindeki %	% 84,4	% 15,6	% 100
Spontan İkizler	Sayı	40	98	138
	Grup İçerisindeki %	% 29	% 71	% 100
YÜT İkiz Gebelikleri	Sayı	54	144	198
	Grup İçerisindeki %	% 27,3	% 72,7	% 100
2'den 1'e Redükte Olan Hastalar	Sayı	19	11	30
	Grup İçerisindeki %	% 63,3	% 36,7	% 100
3'ten 2'ye Redükte Olan Hastalar	Sayı	7	9	16
	Grup İçerisindeki %	% 43,8	% 56,3	% 100
Toplam	Sayı	212	279	491
	Grup İçerisindeki %	% 43,2	% 56,8	% 100

RDS gelişimi açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$, $\chi^2=22$). Gruplar arasında RDS gelişiminin en yüksek oranda gerçekleşen YÜT ikiz gebelikleri grubunun, farkı yaratan grup olduğu saptandı ($\chi^2=9,88$) (Bkz. Tablo 4.1.10.).

Tablo 4.10. RDS Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması

Hasta Grupları		RDS Gelişimi		Toplam
		Yok	Var	
Tekil Gebelikler	Sayı	105	4	109
	Grup İçerisindeki %	% 96,3	% 3,7	% 100
Spontan İkizler	Sayı	120	16	136
	Grup İçerisindeki %	% 88,2	% 11,8	% 100
YÜT İkiz Gebelikleri	Sayı	156	38	194
	Grup İçerisindeki %	% 80,4	% 19,6	% 100
2'den 1'e Redükte Olan Hastalar	Sayı	30	0	30
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
3'ten 2'ye Redükte Olan Hastalar	Sayı	15	1	16
	Grup İçerisindeki %	% 93,8	% 6,3	% 100
Toplam	Sayı	426	59	485
	Grup İçerisindeki %	% 87,8	% 12,2	% 100

İKK gelişimi açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,556) (Bkz 4.1.11.).

Tablo 4.11. İKK Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması

Hasta Grupları		İKK Gelişimi		Toplam
		Yok	Var	
Tekil Gebelikler	Sayı	109	0	109
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
Spontan İkizler	Sayı	136	0	136
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
YÜT İkiz Gebelikleri	Sayı	192	2	194
	Grup İçerisindeki %	% 99	% 1	% 100
2'den 1'e Redükte Olan Hastalar	Sayı	30	0	30
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
3'ten 2'ye Redükte Olan Hastalar	Sayı	16	0	16
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
Toplam	Sayı	483	2	485
	Grup İçerisindeki %	% 99,6	% 0,4	% 100

NEK gelişimi açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$, $\chi^2=25,8$). Gruplar arasında NEK gelişiminin en yüksek oranda gerçekleşen 3'ten 2'ye redükte olan hasta grubunun, farkı yaratan grup olduğu saptandı ($\chi^2=17,33$) (Bkz. 4.1.12.).

Tablo 4.12. NEK Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması

Hasta Grupları		NEK Gelişimi		Toplam
		Yok	Var	
Tekil Gebelikler	Sayı	109	0	109
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
Spontan İkizler	Sayı	135	1	136
	Grup İçerisindeki %	% 99,3	% 0,7	% 100
YÜT İkiz Gebelikleri	Sayı	187	7	194
	Grup İçerisindeki %	% 96,4	% 3,6	% 100
2'den 1'e Redükte Olan Hastalar	Sayı	30	0	30
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
3'ten 2'ye Redükte Olan Hastalar	Sayı	13	3	16
	Grup İçerisindeki %	% 81,3	% 18,7	% 100
Toplam	Sayı	474	11	485
	Grup İçerisindeki %	% 97,7	% 2,3	% 100

Hasta gruplarının hiç birisinde, ROP gelişimi gözlenmediği için, bu açıdan gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

İHB gelişimi açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$, $\chi^2=19,5$). Gruplar arasında İHB gelişiminin en az oranda gerçekleşen tekil gebelikler hasta grubunun, farkı yaratan grup olduğu saptandı ($\chi^2=12,89$) (Bkz. Tablo 4.1.13.).

Tablo 4.13. İHB Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması

Hasta Grupları		İHB Gelişimi		Toplam
		Yok	Var	
Tekil Gebelikler	Sayı	100	9	109
	Grup İçerisindeki %	% 91,7	% 8,3	% 100
Spontan İkizler	Sayı	99	37	136
	Grup İçerisindeki %	% 72,8	% 27,2	% 100
YÜT İkiz Gebelikleri	Sayı	138	56	194
	Grup İçerisindeki %	% 71,1	% 28,9	% 100
2'den 1'e Redükte Olan Hastalar	Sayı	25	5	30
	Grup İçerisindeki %	% 83,3	% 16,7	% 100
3'ten 2'ye Redükte Olan Hastalar	Sayı	13	3	16
	Grup İçerisindeki %	% 81,3	% 18,7	% 100
Toplam	Sayı	375	110	485
	Grup İçerisindeki %	% 77,3	% 22,7	% 100

Sepsis gelişimi açısından, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,615$, $\chi^2=2,66$) (Bkz. Tablo 4.1.14.).

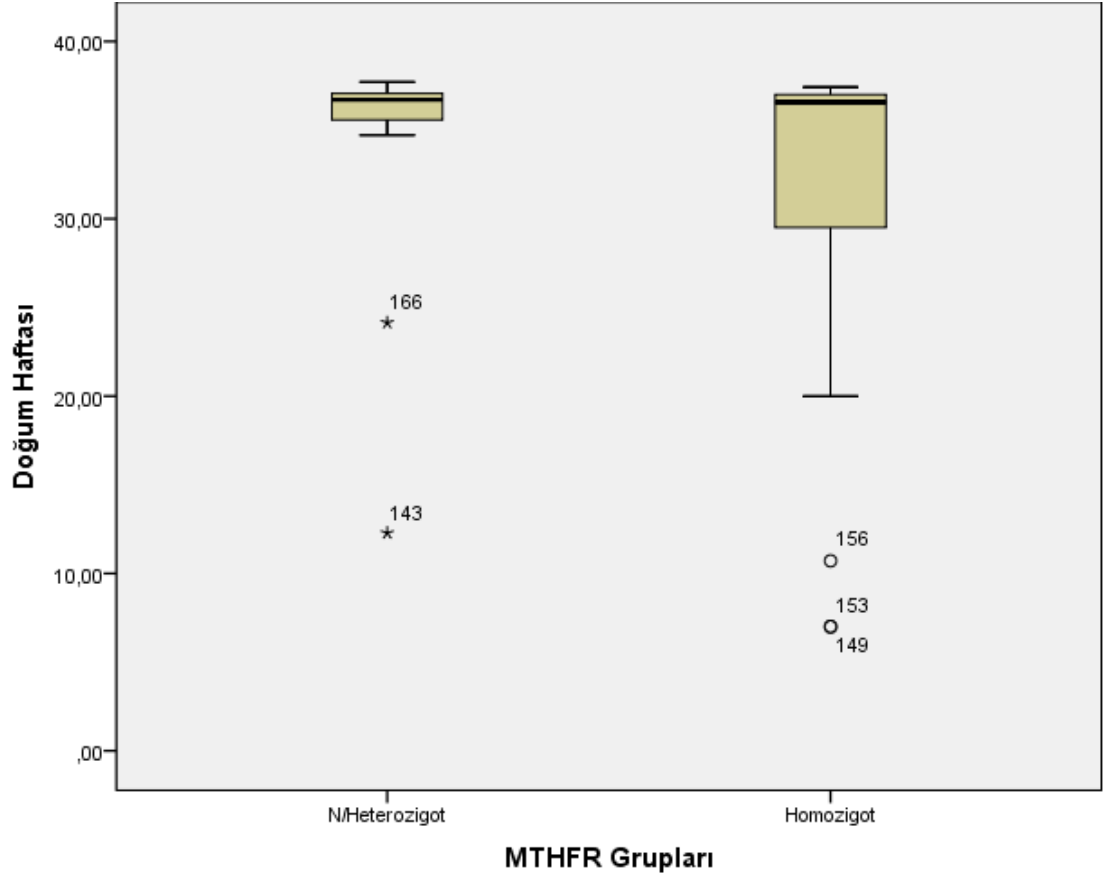
Tablo 4.14. Sepsis Gelişimi Açısından Grupların Karşılaştırılması

Hasta Grupları		Sepsis Gelişimi		Toplam
		Yok	Var	
Tekil Gebelikler	Sayı	106	3	109
	Grup İçerisindeki %	% 97,2	% 2,8	% 100
Spontan İkizler	Sayı	132	4	136
	Grup İçerisindeki %	% 97,1	% 2,9	% 100
YÜT İkiz Gebelikleri	Sayı	183	11	194
	Grup İçerisindeki %	% 94,3	% 5,7	% 100
2'den 1'e Redükte Olan Hastalar	Sayı	28	2	30
	Grup İçerisindeki %	% 93,3	% 6,7	% 100
3'ten 2'ye Redükte Olan Hastalar	Sayı	15	1	16
	Grup İçerisindeki %	% 93,8	% 6,2	% 100
Toplam	Sayı	464	21	485
	Grup İçerisindeki %	% 95,7	% 4,3	% 100

4.2. “KAYBOLAN İKİZ” OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

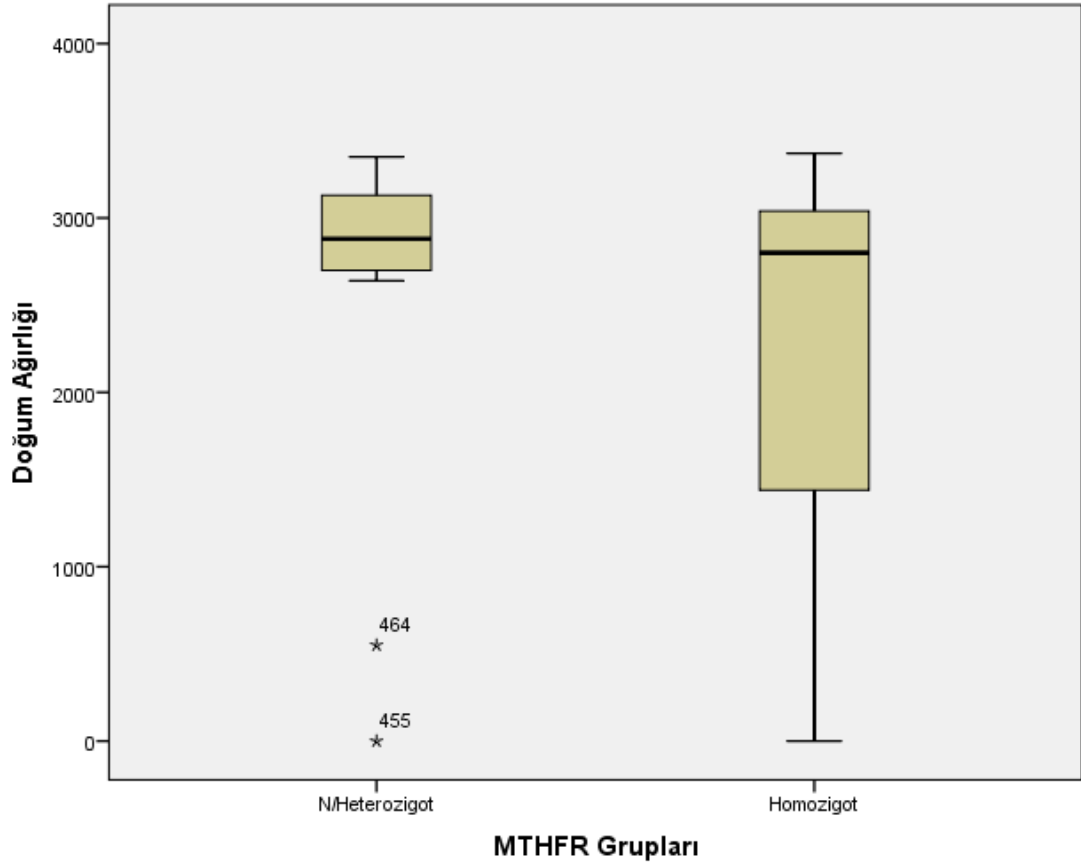
“Kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastalar, MTHFR polimorfizmi açısından; MTHFR 1298 ve/veya MTHFR 677 için normal veya heterozigot ve homozigot mutasyon taşıyıcıları olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. “Kaybolan ikiz” olgusu 38 hastada saptanmıştı. Bu hastaların 35’inde klasik trombofili mutasyonları değerlendirildi. Hastaların 15’inde (%42,9) mutasyon saptanmadı veya heterozigot mutasyon saptandı. 20 hastada ise (%57,1) compound heterozigotluk veya homozigot mutasyon saptandı. Bu vakaların obstetrik ve perinatal sonuçları, oluşturulan iki grup arasında karşılaştırıldı.

Gruplar, doğum haftaları açısından karşılaştırıldığında, fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p=0,432$). MTHFR mutasyonu normal veya heterozigot olan hastalarda, ortanca doğum haftası 36,71 (12,29-37,71) iken, homozigot olan grupta doğum haftasının ortanca değeri 36,57 (7-37,43) bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.2.1.). Bu durum hastaların gebelik öncesinde takip altına alınmış olmasına ve gebeliğin başından itibaren tedavi altında tutulmasına bağlanmıştır.



Şekil 4.1. “Kaybolan İkiz” Hastalarının MTHFR Gruplarına Göre Doğum

Gruplar, doğum kiloları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,342$). MTHFR mutasyonu normal veya heterozigot olan hastalarda, doğum kilosu ortanca değeri 2880 gr (100-3350 gr) iken, homozigot olan grupta doğum kilosunun ortanca değeri 2800 gr (100-3370 gr) bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.2.2.).



Şekil 4.2. “Kaybolan İkiz” Hastalarının MTHFR Gruplarına Göre Doğum Ağırlıklarının Dağılımı

Gruplar, yoğun bakım ünitesine başvuru açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,39$) (Bkz. Tablo 4.2.3.).

Tablo 4.1. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Açısından Karşılaştırılması.

MTHFR Grupları		Yoğun Bakım Ünitesine Gidiş		Toplam
		Gitmedi	Gitti	
N/Heterozigot	Sayı	9	4	13
	Grup İçerisindeki %	% 69,2	% 30,8	% 100
Homozigot	Sayı	8	7	15
	Grup İçerisindeki %	% 53,3	% 46,7	% 100
Toplam	Sayı	17	11	28
	Grup İçerisindeki %	% 60,7	% 39,3	% 100

“Kaybolan İkiz” grubunda RDS, İKK, NEK ve ROP gelişimi saptanmadığı için, MTHFR grupları arasında istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.

Gruplar, İHB gelişimi açısından karşılaştırıldığında, saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,044). MTHFR mutasyonu için N/Heterozigot olan grupta İHB gelişimi saptanmamışken, homozigot olan grupta hastaların % 33,3’ünde İHB saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.2.4.).

Tablo 4.2. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre İHB Gelişimi Açısından Karşılaştırılması.

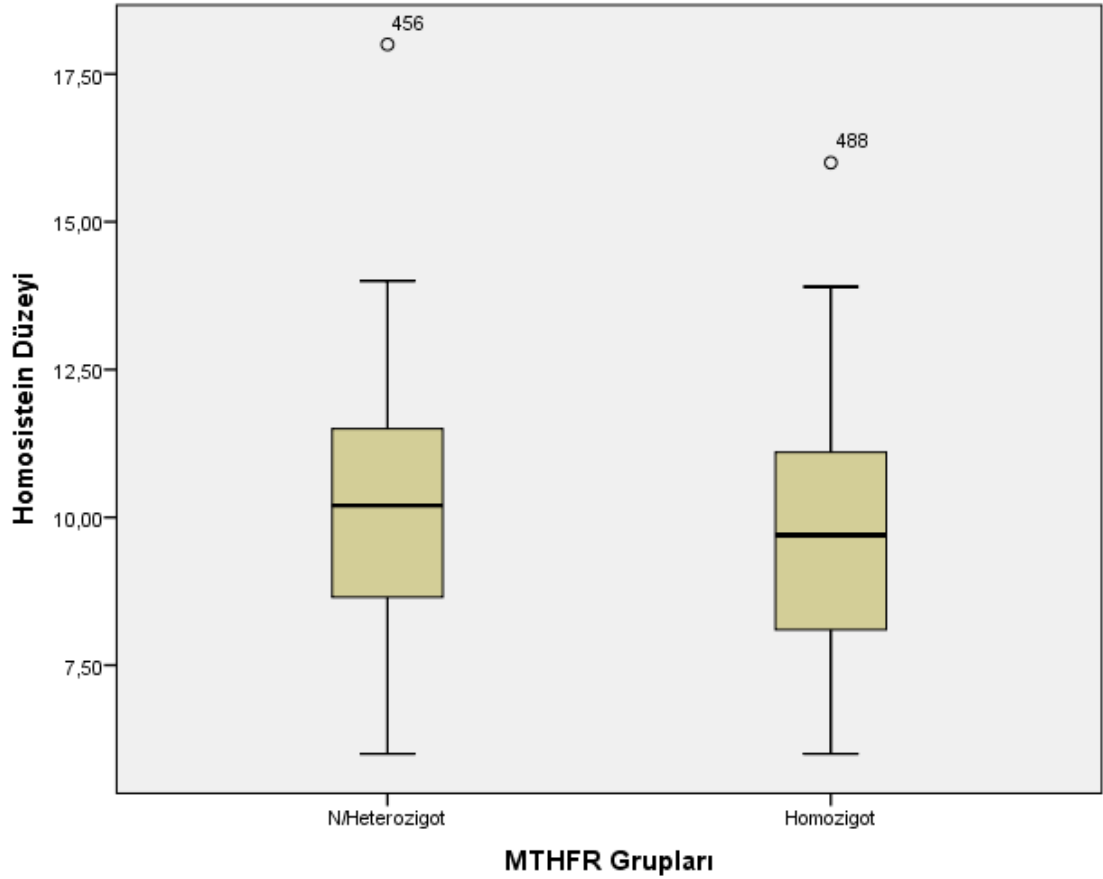
MTHFR Grupları		İHB Gelişimi		Toplam
		Yok	Var	
N/Heterozigot	Sayı	13	0	13
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
Homozigot	Sayı	10	5	15
	Grup İçerisindeki %	% 66,7	% 33,3	% 100
Toplam	Sayı	23	5	28
	Grup İçerisindeki %	% 82,1	% 17,9	% 100

Gruplar, sepsis gelişimi açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,484) (Bkz. Tablo 4.2.5.).

Tablo 4.3. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre Sepsis Gelişimi Açısından Karşılaştırılması

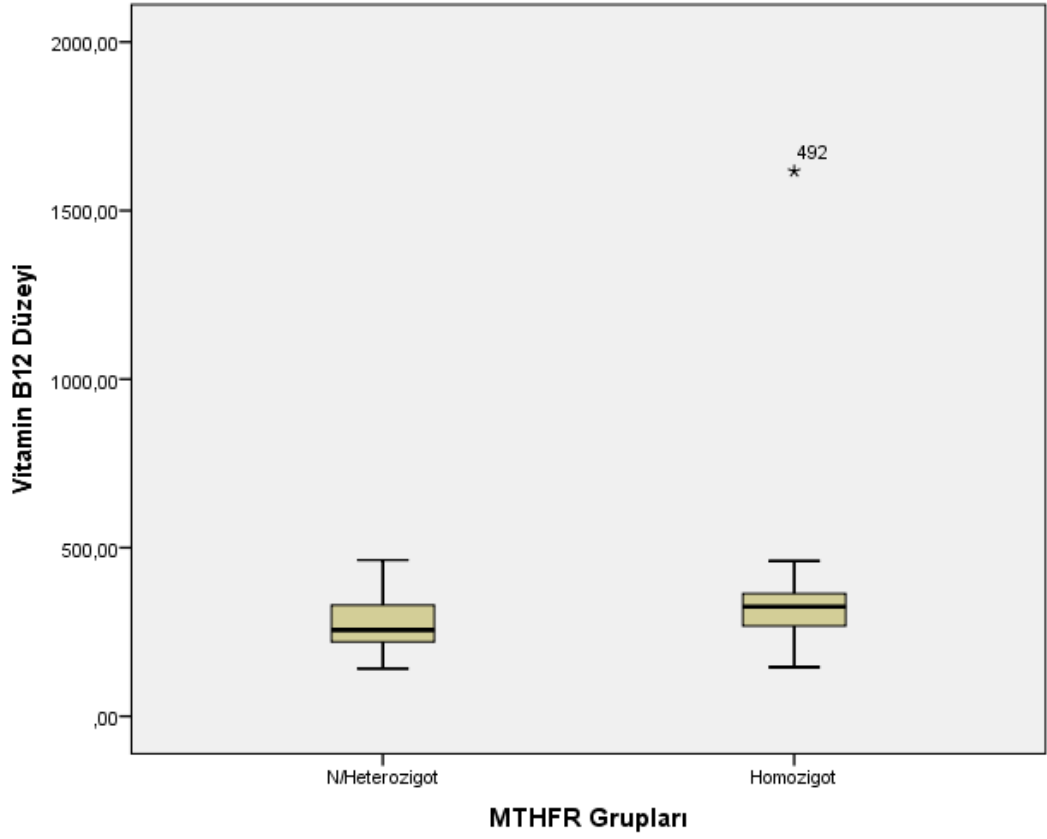
MTHFR Grupları		İHB Gelişimi		Toplam
		Yok	Var	
N/Heterozigot	Sayı	13	0	13
	Grup İçerisindeki %	% 100	% 0	% 100
Homozigot	Sayı	13	2	15
	Grup İçerisindeki %	% 86,7	% 13,3	% 100
Toplam	Sayı	26	2	28
	Grup İçerisindeki %	% 92,9	% 7,1	% 100

Gruplar, homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,507$). N/Heterozigot olguların ortalama homosistein seviyesi $10,42 \pm 2,99$; homozigot olguların ortalama homosistein değeri ise $9,8 \pm 2,48$ olarak saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.2.1).



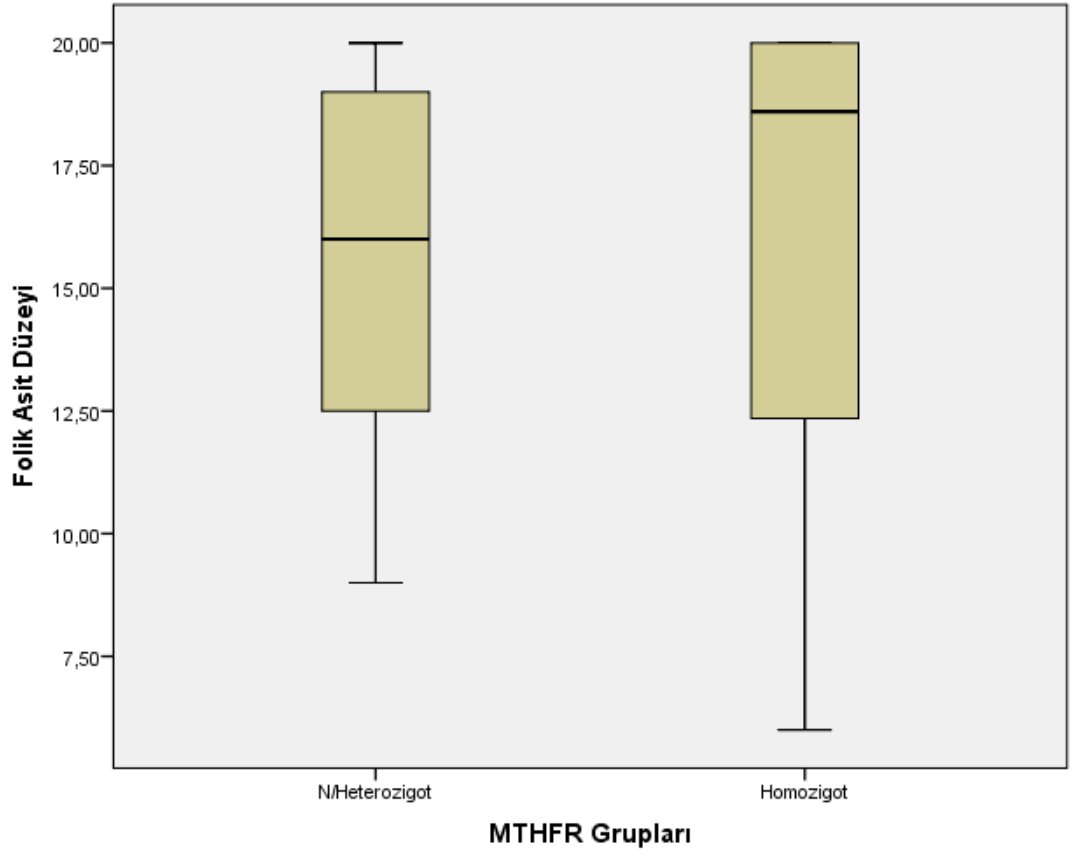
Şekil 4.3. “Kaybolan İkiz” Hastalarının, MTHFR Gruplarına Göre Homosistein Düzeylerinin Dağılımı

Gruplar, vitamin B12 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,092$). N/Heterozigot olguların vitamin B12 ortanca değeri 265,5 (141-463); homozigot olguların ortanca vitamin B12 değeri ise 330 (146-1617) olarak saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.2.2.).



Şekil 4.4. “Kaybolan İkiz” hastalarının, MTHFR gruplarına göre Vitamin B12 düzeylerinin dağılımı

Gruplar, folik asit düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,404$). N/Heterozigot olguların folik asit içim ortanca değeri 17 (9-20); homozigot olguların ortanca folik asit değeri ise 18,2 (6-20) olarak saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.2.3.).



Şekil 4.5. “Kaybolan İkiz” hastalarının, MTHFR gruplarına göre folik asit düzeylerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

Erken gebelik kayıpları, gebeliğin en sık gözlenen komplikasyonu olmasına rağmen, üzerinde fikir birliğinin net olarak bulunmadığı bir konudur. “Maternal-Fetal Tıp”, ileri tanı yöntemleri sayesinde yüksek riskli hastaların erken dönemde saptanması ve erken müdahale sayesinde bu komplikasyonların önüne geçmeyi hedeflemektedir. Komplikasyonların doğru bir şekilde engellenmesi ise, öncelikle tanının doğru bir şekilde konulmasından geçmektedir.

“Kaybolan ikiz” olgusu 1945 yılından bu yana bilinmektedir. Bu olgunun sıklığı, olası obstetrik/perinatal komplikasyonlarla ilişkisi ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak etiyolojiye ve hasta yönetimine dair, hekimleri aydınlatacak çalışmalar mevcut değildir.

Bu çalışmada, kliniğimizde tanı konulan “kaybolan ikiz” olgularının sıklığı, yaşayan fetus üzerinde olası obstetrik/perinatal etkileri ortaya konmuştur. “Kaybolan ikiz” grubundaki hastalar, plasentanın vasküler yapılarının endotel hasarı ve genetik problemlili fetus oluşumuna neden olan aminoasit metabolizması bozuklukları, herediter trombofililer ve immün sistem problemleri açısından taranmıştır. Çalışmamızdaki temel amaç, “kaybolan ikiz” olgusunun nedenlerinin ortaya konması ve ne gibi erken müdahaleler ile oluşabilecek obstetrik/perinatal komplikasyonların önüne geçilebileceğinin belirlenmesidir.

Çalışmamızda hastalar tekil gebelikler, spontan ikiz gebelikler, YÜT ikiz gebelikleri, 2’den 1’e spontan redükte olan gebelikler ve 3’ten 2’ye spontan redükte olan gebelikler olarak beş ana grupta değerlendirildi.

Bu gruplar doğum haftaları açısından karşılaştırıldığında, çalışma grubumuzu oluşturan “kaybolan ikiz” olgusu gelişen gebeliklerin doğum haftalarının ortanca değerinin (36,7 hafta), tekil gebelikler (38,2 hafta) ve spontan ve YÜT ikiz gebeliklerinin arasında bir değer olduğunu saptadık. Spontan ikiz gebeliklerin

ortanca değeri 35,1 hafta, YÜT ikiz gebeliklerin ise 34,1 hafta olduğu ortaya kondu. En düşük ortanca değer ise 32,8 hafta ile 3'ten 2'ye spontan redükte olan gruba aitti. Almog ve ark.'ın (2009) çalışmasında, 57 adet "kaybolan ikiz" olgusu saptanan YÜT gebeliklerinin gestasyonel haftaları açısından ikiz gebeliklere, tekil gebeliklerden daha yakın olduğu saptanmıştır [125]. 2010 yılında Jauniaux ve ark.'ın yaptıkları derlemede, komplike olmayan ve aynı sayıda canlı fetus olan YÜT gebelikleri, "kaybolan ikiz/üçüz" gelişen gebeliklerle karşılaştırılmış; preterm doğum açısından "kaybolan ikiz/üçüz" gelişen hastaların anlamlı olarak yüksek risk taşıdığı ortaya konmuştur [74]. Bizim çalışmamızda, hastaların doğum haftaları normal dağılıma uymadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır ve ortanca değerler hesaplanmıştır. Çalışma grubumuzu oluşturan "kaybolan ikiz" grubunun doğum haftası için ortanca değerinin, tekil gebelikler ile ikiz gebeliklerin arasında tekil gebeliklere daha yakın bir noktada yer aldığını görmekteyiz. Daha önce de belirtildiği gibi bu gruptaki hastalarımıza karşılaştıkları veya karşılaşılabilecekleri sorunlara yönelik tedavi uygulamalarımız olmuştur. Medikal tedavi kapsamında hastalara düşük doz düşük moleküler ağırlıklı heparin, düşük doz asetil salisilik asit, folik asit ve vitamin B12 desteğinin yanı sıra metiyoninden fakir diyet verilmiştir. Hastalar olası obstetrik komplikasyonlar açısından yakın takip edilmiştir. Bu durum, çalışma grubuna uyguladığımız yönetimin başarılı olduğunu göstermektedir.

Gruplar, doğum kiloları açısından değerlendirildiğinde, doğum haftalarında olduğu gibi, "kaybolan ikiz" gelişen olguların ortanca değerinin (2840 gr), tekil gebeliklerden daha düşük ancak spontan ikizlerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tekil gebeliklerin ortanca doğum kilosu 3200 gr, spontan ikizlerin ortanca değeri 2300 gr, YÜT ikizlerinin ise 2095 gr olarak saptandı. Doğum haftalarında olduğu gibi en düşük ortanca değer 3'ten 2'ye spontan redükte olan gruba aitti (1520 gr). Daha önce yapılan çalışmalarda, "kaybolan ikiz" olgusu gelişen hastaların doğum ağırlıklarının anlamlı bir şekilde tekil gebeliklerden daha düşük ancak ikiz gebeliklerden daha yüksek olduğu ortaya konmuştur [74,125]. Bizim çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda, istatistiksel karşılaştırma yapılamasa da, bu çalışmalar ile uyumlu sonuçlar saptanmıştır. Pinborg ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada bu riskin, "kaybolan ikiz" olgusunun özellikle gebeliğin 8. haftasından sonra geliştiğinde arttığını saptamışlardır [76]. Bu çalışmalarda saptanan yüksek obstetrik

komplifikasyon oranları, erken implantasyon dönemindeki kalabalıklaşma nedeniyle ortaya çıkan elverişsiz implantasyona bağlanmıştır. Ancak daha sonra tartışılacağı üzere, bu obstetrik komplifikasyonların daha sık olma durumunun; endotel harabiyeti ile giden, plasentanın vasküler hastalıklarının bu grup hastada daha sık olması ile açıklanabileceği görüşündeyiz. Altta yatan nedene yönelik medikal tedavi ve yakın takibin önemi de bu noktada ortaya çıkmaktadır.

Zira, “kaybolan ikiz” olgusu gelişen hasta grubunda yapılan tetkikler sonucunda; hastaların %23,7’sinin MTHFR A1298C için heterozigot, %13,2’sinin ise homozigot olduğu; %5,3’ünün MTHFR C677T için heterozigot, %15,8’inin homozigot olduğu ve hastaların %23,7’sinin hem MTHFR A1298C için hem de MTHFR C677T heterozigot için heterozigot (compound heterozigot) olduğunu saptadık. Bir başka deyişle, “kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastaların %57,1’inin MTHFR mutasyonu için homozigot (compound heterozigotlar dahil edildiğinde) olduğu saptandı. Bu bulgular, “kaybolan ikiz” hasta grubunda, genel popülasyonda görülenden çok daha yüksek oranda MTHFR homozigot mutasyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmanın belki de en önemli sonuçlarından birisinin bu olduğu kanısındayız.

Hasta grupları, erken gebelik kaybı hikayeleri açısından değerlendirildiğinde, “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların % 34,2’sinde, iki ve daha fazla (üst üste olmayabilir) abortus hikayesi olduğunu saptadık. Gruplar arasında anlamlı fark saptandı ve bu farkın “kaybolan ikiz” grubundaki yüksek oran sonucu oluştuğu bulundu. Literatürde konuyla ilgili çalışmalarda gebelik kaybı hikayeleriyle ilgili verilere rastlamamaktayız. Bu hasta grubunda çok yüksek oranda tespit ettiğimiz MTHFR polimorfizmleri ile bir arada düşündüğümüzde, durum daha ilgi çekici gözükmektedir. Zira MTHFR polimorfizmleri ile gebelik kayıpları arasındaki ilişki birçok çalışma ile ortaya konmuştur. 2007 yılında yapılan bir çalışmada, en az iki gebelik kaybı hikayesi olan hastalarda MTHFR A1298C homozigot mutasyonu anlamlı olarak daha sık bulunmuştur [126]. Govindaiah ve ark.’ın (2009) yaptıkları çalışmada, MTHFR C677T polimorfizminin tekrarlayan gebelik kayıpları için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur [127]. 2013 yılında yayınlanan bir meta-analizde ise tekrarlayan gebelik kayıpları ile MTHFR C677T mutasyonları arasında ilişki bulunmuş ancak MTHFR A1298C için anlamlı fark tespit edilememiştir [128].

Bu çalışmaların ışığında, kendi çalışma grubumuzda saptadığımız artmış gebelik kaybı hikayeleri ve yüksek oranda tespit edilen MTHFR polimorfizmlerinin sadece medikal bir rastlantı sonucu olduğu kanısında değiliz. Çalışmanın tasarımı nedeniyle doğrudan neden-sonuç ilişkisi kurulamasa da bu iki olgunun birlikte ve sık görülmesinin, bu hastalara uyguladığımız yönetim biçimimiz ve aldığımız sonuçlar ile bir arada değerlendirildiğinde, bulgularımızın yeni çalışmalara ilham kaynağı olacağı düşüncesindeyiz.

“Kaybolan ikiz” sürecinin, gebelik kayıplarında önemli rol oynayan “genetik problemlili fetus” kapsamında değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. “Genetik problemlili fetus” kavramı, gebeliğin oluşumundan sonlanmasına kadar intrauterin hayatta, fetusu değişik seviyelerde etkileyen üç ana faktörden oluşur: Yapısal anomaliler, kromozom anomalileri ve gen bozuklukları. Yapısal anomaliler nöral tüp defektleri, kardiyak anomaliler gibi konjenital anomalileri tanımlar. Kromozom anomalileri, kromozom setlerindeki yapısal ve sayısal bozuklukları kapsar. Gen bozuklukları ise tek gen mutasyonlarını ve diğer gen problemlilerini kapsar.

Kromozom anomalileri, spontan gebelik kayıplarının temel nedenidir ve vakaların %50 ila 60’ından sorumludur. Bu grupta görülen en sitogenetik problemliler trizomiler (% 27), poliploidiler (% 10), seks kromozom monozomileri (% 7) ve yapısal bozukluklardır (% 2) [106]. Martin ve ark.’ın (1991) yaptıkları çalışmada sperm hücrelerinin yaklaşık % 10’unun, oositlerin ise yaklaşık % 20’sinin kromozomal açıdan anormal olduğunu tespit etmişlerdir [129]. Bu anormal gametlerin fertilizasyonda yer almaları durumunda, bu gebeliklerin yaklaşık % 60’ının, gebeliğin 12. haftasından önce kaybedildiği saptanmıştır [130]. Ayrıca, tespit edilebilen kromozom anomalilerinin %94’ünün, klinik abortuslarla ilişkili olduğu, yani kromozom anomalisi olan konsepsiyonların çok büyük bir kısmının kaybedildiği bilinmektedir. Kromozom bozukluklarına en sık nondisjunction (kromozomların ayrılmaması/bölünmemesi) neden olur. Bunun dışında anafaz safhasındaki gecikme ve metiyonin sentezinde genetik ve/veya metabolik sorunlar nedeniyle oluşan defektler kromozom anomalilerine ve gen mutasyonlarına neden olmaktadır [101,105]. Oosit kalitesi ve aminoasit metabolizması bozuklukları arasındaki ilişki çalışmamızda irdelediğimiz temel konulardan biridir.

MTHFR enzimi, homosisteinin folat bağımlı metilasyonunda rol oynayan anahtar enzimdir. Bu enzim 5,10-metilentetrahidrofolat'ın 5-metiltetrahidrofolat'a dönüşümünü katalize eder. 5-metiltetrahidrofolat, folik asit'in dolaşımında bulunan formudur ve birçok reaksiyonda metil grubu vericisi olarak yer almaktadır. Bunlar arasında nükleotid sentezi, homosistein'in metiyonin'e remetilasyonu, S-adenozil-metionin (SAM) sentezi ve DNA metilasyonu bulunmaktadır. MTHFR polimorfizmlerinde, enzim aktivitesi azaldığı için hiperhomosisteinemi gelişir ve metil grup vericisi olan SAM sentezi azalır. SAM sentezinin azalması, oositlerde DNA metilasyonunun bozulması yoluyla kromozomal anomalilere neden olmaktadır. 5-metiltetrahidrofolat eksikliği, DNA'nın anormal metilasyonu, hipometilasyon nedeniyle nondisjunction oluşumu, DNA zincir kırıkları, kromozom segregasyonunda anormallikler ve DNA'ya aşırı urasil katılması ile ilişkilidir [107].

MTHFR polimorfizmleri ile ilişkili kromozom hasarı birçok çalışmada gösterilmiştir. Coppede ve ark. (2009), MTHFR C677T ve metiyonin sentaz enzimlerinin kombine polimorfizmlerinde trizomi 21 riskinin arttığını ve bu polimorfizme sahip kadınlarda kromozom hasarının sadece gamet hücrelerine sınırlı olmadığını, somatik hücrelerde de hasara yol açtığını saptamışlardır [111]. Kim ve ark.'ın (2011) yaptıkları prospektif bir çalışmada, MTHFR A1298C polimorfizminin, fetal kromozomal anomaliler ile ilişkili spontan gebelik kayıpları ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu polimorfizmin, fetal kromozomal anomaliler sonucu oluşabilecek erken gebelik kayıplarına eğilimi ortaya koyacak bir genetik belirteç olarak kullanılabileceği işaret edilmiştir [105].

Homosistein'in metiyonin'e remetilasyonununun metiyonin sentaz enzimi sorumludur ve kofaktörü B12'dir. B12 vitamini eksikliğinin hiperhomosisteinemiye yol açtığı bilinmektedir. Hiperhomosisteineminin spontan abortus, tekrarlayan gebelik kayıpları ve kromozomal anormallikler ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur [101,108-111]. Beksaç ve ark. (2007), yayınladıkları vaka raporunda, konotrunkal kardiyak anomaliler ile maternal hiperhomosisteinemi ilişkisini değerlendirmişlerdir. İlk iki gebeliğinde konotrunkal kardiyak anomali saptanan hastaya, üçüncü gebeliğinde prekonsepsiyonel folik asit, kobalamin, piridoksin ve düşük doz düşük moleküler ağırlıklı heparin başlanmış ve gebelik

boyunca bu tedaviye devam edilmiştir. Hastanın bu gebeliği, term ve sağlıklı bebeğin doğurtulması ile sonuçlanmıştır. Altı ay sonra takipsiz ve tedavisiz şekilde gebe kalan hasta tekrar değerlendirilmiş ve kardiyak anomali saptanması üzerine sonlandırılmıştır. Konotrunkal defektlerin hücre göçünde oluşan sorunlar nedeniyle geliştiği ve hiperhomosisteineminin embriyonel süreçte hücre göçünü bozarak bu anomalilere neden olabileceği belirtilmiştir. Kardiyak malformasyonların gelişiminin engellenmesinde, folik asit ve kobalamin desteğinin etkili olabileceği sonucuna varılmıştır [131].

Dolayısı ile “kaybolan ikiz” olgularının temelinde bu patofizyolojik basamakların yattığı ve konunun bu kapsamda ele alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Annede bulunan aminoasit metabolizması bozuklukları, ikiz başlayan bir gebelikte, fetüslerden birinin genetik problemler nedeniyle kaybına yol açıyor olabilir. Aynı şekilde, endotel harabiyeti ile giden plasentanın vasküler hastalıkları ve maternal immün problemler erken implantasyon döneminde, embriyonel keselerden birinin erken gebelik haftalarında kaybına neden olabilir.

Bu düşüncemizi “kaybolan ikiz” grubundaki hastalarda saptadığımız yüksek MTHFR polimorfizm oranları ve hastaların artmış erken gebelik kayıp hikayeleri desteklemektedir. Bu nedenle altta yatan neden yönelik araştırmaların, devam eden gebeliğin yönetimi ve maternal komplikasyonların engellenmesi açısından büyük önem arz etmesinin yanında, sonraki gebeliklerin yönetimi konusunda yardımcı olacağı görüşündeyiz.

Hasta gruplarının perinatal sonuçları; yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru, RDS, İKK, NEK, ROP, İHB ve sepsis gelişimleri açılarından değerlendirildi ve gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru ve İHB gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Ancak bu iki kriter için de farkı yaratan, tekil gebelikler grubu olduğu görüldü. Bu grupta bu iki komplikasyonun da diğer gruplara göre çok az oranda gelişmesi farkı yaratan unsurdu. Ancak rakamsal açıdan bakıldığında, yoğun bakım ünitesine başvuruda en yüksek oranın YÜT ikizlerinde olduğu görülmektedir (% 72,7). Bu oran spontan ikizlerde % 71, “kaybolan ikiz” grubunda ise % 36,7 olduğu saptandı. Doğum haftası

ve ağırlıklarında olduğu gibi, “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların bu açıdan da tekil ve ikiz gebelikler arasında yer aldığını söyleyebiliriz. Pinborg ve ark.’ın (2005) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada, “kaybolan ikiz” olgusu gelişen vakalar, tekil ve ikiz gebeliklerle kıyaslanmış ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru açısından hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, tekil gebelikler ile “kaybolan ikiz” olgusu gelişen vakalar arasında bir fark saptanmamıştır ancak ikiz gebeliklerde anlamlı olarak daha fazla oranda yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru saptanmıştır [4].

Değerlendirilen perinatal komplikasyonlardan, İKK ve sepsis açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Grupların hiç birinde ROP gelişimi saptanmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ve farkı yaratan grubun, gruplar arasındaki en yüksek oran olan % 18,7 ile 3’ten 2’ye redükte olan grup olduğu bulunmuştur.

Perinatal sonuçlar değerlendirildiğinde, belki de en çok dikkat çekici olan RDS gelişimidir. Gruplar arasında RDS gelişimi açısından anlamlı fark bulunmuştur ve bu farkı yaratan grubun, RDS’nin en yüksek oranda geliştiği YÜT ikiz gebelik grubu olduğu saptanmıştır. Asıl ilgi çekici olan ise “kaybolan ikiz” grubunda hiçbir bebekte RDS gelişimi saptanmamış olmasıdır. Bu noktada, “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların erken dönemde tanınması ve endotel harabiyeti ile giden plasentanın vasküler hastalıkları açısından taranması önemli rol oynamaktadır. Mutasyonu saptanan hastalara erken dönemde müdahale edilerek medikal tedavileri düzenlenmiş, takipleri bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak düzgün aralıklarla yapılmıştır. Bu şekilde tanıları önceden konulan ve düzenli takip edilen bu grupta, intrauterin hipoksinin neden olabileceği komplikasyonların çoğunun önüne geçilebilmiştir.

Literatürde, perinatal sonuçların bu derecede detaylandırılarak değerlendirildiği bir çalışma bulunamamıştır. Konu ile ilgili yapılan derlemelerde; daha çok perinatal mortalite ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvurunun değerlendirildiğini görmekteyiz. Çalışmamızın bu açılardan kendine özgü ve katkı sağlayıcı olduğu

kanısında. Pinborg ve ark. (2005), yenidoğan yoğun bakıma başvuru oranlarını karşılaştırmış, “kaybolan ikiz” grubundaki hastalar ile tekil gebelikler arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak kontrol ikiz gebelikler grubunda yoğun bakıma başvuru anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hastalar “kaybolan ikiz” olgusunun geliştiği haftalara göre sınıflandırılmış, özellikle gebeliğin 8. haftasından sonra bu olgunun geliştiği grupta, 8. haftadan önce gelişen hastalara oranla daha yüksek perinatal mortalite oranları saptanmıştır. “Kaybolan ikiz” olgusu gelişen hastalar tekil ve ikiz gebelikler ile karşılaştırıldığında ise perinatal mortalite açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Ayrıca hastalar nörolojik sekel açısından değerlendirilmiş, istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da “kaybolan ikiz” grubundaki bebeklerde tekil gebeliklere oranla iki kat daha fazla serebral palsi geliştiği saptanmıştır [4]. Shebl ve ark.’nın (2008) yaptıkları çalışmada ise tekil gebelikler ile karşılaştırıldığında, “kaybolan ikiz” grubunda daha yüksek oranda düşük doğum ağırlığı saptanmış ancak konjenital malformasyonlar ve perinatal ölüm açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır [77].

“Kaybolan ikiz” grubundaki hastalar, MTHFR polimorfizmi açısından homozigot (compound heterozigot olanlar da dahil) ve heterozigot olmak üzere iki grupta incelendi. Bu gruptaki hastaların % 57,1’inde homozigot mutasyon saptandı. Buradan yola çıkarak, bu durumun grup içerisinde obstetrik/perinatal komplikasyonlar açısından anlamlı bir farka yol açıp açmadığı değerlendirildi.

MTHFR polimorfizmleri açısından heterozigot ve homozigot olan hastalar arasında, doğum haftaları veya doğum ağırlıkları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Burada göz önünde bulundurulması gereken, “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların tamamında herediter trombofili mutasyonlarının ve endotel hasarı belirteçlerinin değerlendirildiği ve hastaların erken dönemde metiyoninden fakir diyet, asetilsalisilik asit, düşük moleküler ağırlıklı heparin, vitamin B12 ve folik asit tedavilerine başlandığıdır. Literatürde bu yaklaşımımızı destekleyen birçok bulgu mevcuttur [132,133]. Obstetrik komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamasını, bu hastaların tamamının yüksek riskli gebelik kapsamında değerlendirilmeleri ve düzenli takip edilmelerine bağlı olduğu kanısında. Yakın takip ve düzenli tedavi ile sadece obstetrik değil aynı zamanda birçok perinatal

komplkasyonun da önüne geçtiğimiz savı, “kaybolan ikiz” grubundaki hiçbir hastada RDS, İKK, NEK, ROP gelişmemesi ile desteklenmektedir. Heterozigot ve homozigot gruplar arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru açısından anlamlı fark saptanmamıştır ancak sayısal olarak homozigot grupta daha çok bebeğin yoğun bakıma gittiğini görmekteyiz (Bkz. Tablo 4.2.3). İki grup, İHB gelişimi açısından karşılaştırıldığında ise homozigot grupta istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha çok bebekte İHB geliştiğini görmekteyiz. Gruplar, sepsis gelişimi açısından karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Hastaların homosistein, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri karşılaştırılmıştır. Homosistein ve folik asit düzeyleri açısından heterozigot ve homozigot mutasyonu olan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Vitamin B12 düzeylerine bakıldığında ise homozigot grupta istatistiksel anlamlı daha yüksek değerler saptanmıştır. Bu durumu, hastaların aldıkları tedaviye bağlıyoruz.

Obstetrik/perinatal komplkasyonlar ile hastaların vitamin ve homosistein seviyeleri; bu hastalara yapılan tanı, takip ve tedavi uygulamalarımız ile bir arada değerlendirilmelidir. “Kaybolan ikiz” grubunda saptadığımız yüksek oranlardaki MTHFR mutasyonu oranları bu yaklaşımımızı desteklemektedir. Erken gebelik haftalarında yapılan ultrasonografik takipler sonucu “kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastaların, altta yatan nedene yönelik detaylı bir şekilde araştırılması ve erken dönemde yapılabilecek uygun müdahaleler ile olası obstetrik/perinatal komplkasyonların önüne geçilebileceği kanısındayız.

Her hastanın tedavisi, hastalığına göre kişiselleştirilmelidir. Literatürde bulunan bilgiler ve elde ettiğimiz bulgular ışığında, uyguladığımız tedavi ve takip stratejilerinin sayesinde olumlu sonuçlar alınabileceği kanısındayız. Erken tanı, prospektif takip ve yönetimin öneminin bu konuda da ön plana çıktığını düşünmekteyiz.

Ayrıca erken gebelik kaybı hikayesi olan hastaların ve daha önceki gebeliklerinde “kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastaların da bu kapsamda değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu şekilde değerlendirilen ve takip edilen hastaların sonraki gebeliklerinin daha doğru yönetileceğini düşünmekteyiz.

“Maternal-Fetal Tıp” alanındaki birçok konuda olduğu gibi, çalışmamızın üzerinde yoğunlaştığı “kaybolan ikiz” olgusu ile ilgili, nedene yönelik, daha kapsamlı ve randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- “Kaybolan ikiz” olgusu, sadece ultrasonografik bir bulgu değil, patofizyolojisi daha net ortaya konması gereken bir süreçtir.
- “Kaybolan ikiz” gelişen hastaların %23,7’sinin MTHFR A1298C için heterozigot, %13,2’sinin ise homozigot olduğu; %5,3’ünün MTHFR C677T için heterozigot, %15,8’inin homozigot olduğu ve hastaların %23,7’sinin hem MTHFR A1298C için hem de MTHFR C677T heterozigot için heterozigot (compound heterozigot) olduğu saptandı. Dolayısı ile **“kaybolan ikiz” olgusu saptanan hastaların %57,1’inin MTHFR mutasyonu için homozigot (compound heterozigotlar dahil edildiğinde) olduğu ortaya kondu.**
- **“Kaybolan ikiz” grubundaki hastaların, 2 ve daha fazla erken gebelik kaybı hikayesi açısından anlamlı şekilde yüksek orana sahip olduğu saptandı.**
- “Kaybolan ikiz” grubundaki hastaların doğum haftaları ve ağırlıkları açısından, tekil gebelikler ile ikiz gebeliklerin arasında bir yerde toplandığı gözlemlendi.
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvuru açısından, gruplar arasındaki farkı tekil gebelikler yaratmıştır. Bu grupta yoğun bakım ünitesine başvuru oranının çok az olması farkı yaratmıştır.
- RDS gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır, bu farkı yaratan grup, RDS gelişiminin en yüksek oranda (% 19,6) olduğu YÜT ikizleri grubudur.
- İKK gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

- NEK gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır, bu farkı yaratan grup, NEK gelişiminin en yüksek oranda (% 18,7) saptandığı 3'ten 2'ye spontan redükte olan gruptur.
- Bebeklerin hiç birinde ROP gelişimi saptanmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır.
- İHB gelişimi açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Bu farkı yaratan grup, İHB gelişiminin çok az olması sebebiyle tekil gebeliklerdir.
- Sepsis gelişimi açısından hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- “Kaybolan ikiz” grubundaki hastalar MTHFR mutasyonları için kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Homozigot ve heterozigot mutasyon taşıyıcıları arasında doğum haftası ile doğum ağırlıkları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların tümüne uyguladığımız tanı, takip ve yönetim stratejimizin sonucu olduğu kanısındayız.
- Homozigot mutasyonu olan “kaybolan ikiz” grubundaki hastaların bebeklerinin, heterozigot mutasyon taşıyıcıların bebeklerinden daha yüksek oranda yenidoğan yoğun bakım ünitesine başvurduğu gözlemlendi ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.
- “Kaybolan İkiz” grubunda RDS, İKK, NEK ve ROP gelişimi saptanmadığı için, MTHFR grupları arasında istatistiksel değerlendirme yapılamadı.
- **Homozigot MTHFR mutasyonu olan hastaların bebeklerinde anlamlı olarak daha yüksek oranda İHB geliştiği gözlemlendi.**
- Homozigot ve heterozigot mutasyonu olan hastaların bebeklerinde, sepsis gelişimi açısından fark saptanmadı.
- Homozigot ve heterozigot mutasyonu olan hastaların, homosistein ve folik asit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

- “Kaybolan ikiz” grubundaki hastaların tanı ve takip basamaklarındaki uygulamalarımızdan dolayı olası obstetrik/perinatal komplikasyonlardan korunabileceği gözlemlendi. Burada; erken tanı, prospektif takip ve yönetimin öneminin ön plana çıktığını düşünmekteyiz. Bu gruptaki hastalarımız gebelik öncesinde aminoasit metabolizması bozuklukları, herediter trombofililer ve immün sistem problemleri açısından taranmıştır. Hastalar; gebeliklerine kontrollü bir biçimde izin verildikten sonra, gebeliğin başından itibaren tedavi altında tutulmuşlardır.
- Maternal aminoasit metabolizması bozuklukları, endotel harabiyeti ile giden plasentanın vasküler hastalıkları ve immün sistem problemleri ile “kaybolan ikiz” olgusu arasında neden-sonuç ilişkisini daha net ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1 Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V: Twins: Prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:305-315.
- 2 Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, Wiser WL: The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* 1990;76:85S-89S.
- 3 Jauniaux E, Elkazen N, Leroy F, Wilkin P, Rodesch F, Hustin J: Clinical and morphologic aspects of the vanishing twin phenomenon. *Obstet Gynecol* 1988;72:577-581.
- 4 Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN: Consequences of vanishing twins in ivf/icsi pregnancies. *Hum Reprod* 2005;20:2821-2829.
- 5 Raspollini MR, Oliva E, Roberts DJ: Placental histopathologic features in patients with thrombophilic mutations. *J Matern Fetal Neona* 2007;20:113-123.
- 6 Redline RW: Thrombophilia and placental pathology. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:885-894.
- 7 Luke B: The changing pattern of multiple births in the united states: Maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 1994;84:101-106.
- 8 Russell RB, Petrini JR, Damus K, Mattison DR, Schwarz RH: The changing epidemiology of multiple births in the united states. *Obstet Gynecol* 2003;101:129-135.
- 9 Creasy RK: Creasy and resnik's maternal-fetal medicine: Principles and practice, ed 6th. Philadelphia, PA, Saunders / Elsevier, 2009.
- 10 Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW: Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *Bjog* 2004;111:1294-1296.

- 11 Wen SW, Demissie K, Yang Q, Walker MC: Maternal morbidity and obstetric complications in triplet pregnancies and quadruplet and higher-order multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:254-258.
- 12 Francois K, Ortiz J, Harris C, Foley MR, Elliott JP: Is peripartum hysterectomy more common in multiple gestations? *Obstet Gynecol* 2005;105:1369-1372.
- 13 Choi Y, Bishai D, Minkovitz CS: Multiple births are a risk factor for postpartum maternal depressive symptoms. *Pediatrics* 2009;123:1147-1154.
- 14 Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Thiery M, Boelaert R: The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1983;14:347-356.
- 15 Cunningham FG, Williams JW: *Williams obstetrics*, ed 23rd. New York, McGraw-Hill Medical, 2010.
- 16 Rouse DJ, Skopec GS, Zlatnik FJ: Fundal height as a predictor of preterm twin delivery. *Obstet Gynecol* 1993;81:211-214.
- 17 Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, LeFevre ML, Bain RP, McNellis D: Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. Radius study group. *N Engl J Med* 1993;329:821-827.
- 18 Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylostalo P, Heinonen OP: Ultrasound screening and perinatal mortality: Controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The helsinki ultrasound trial. *Lancet* 1990;336:387-391.
- 19 Waldenstrom U, Axelsson O, Nilsson S, Eklund G, Fall O, Lindeberg S, Sjodin Y: Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: A randomised controlled trial. *Lancet* 1988;2:585-588.
- 20 Chasen ST, Chervenak FA: What is the relationship between the universal use of ultrasound, the rate of detection of twins, and outcome differences? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:66-77.

- 21 Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-
Esseboom C, Visser GH: Increased perinatal mortality and morbidity in
monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: Clinical implications of a large
dutch cohort study. *Bjog* 2008;115:58-67.
- 22 Carroll SG, Tyfield L, Reeve L, Porter H, Soothill P, Kyle PM: Is zygosity or chorionicity
the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol*
2005;193:757-761.
- 23 Sebire NJ, Thornton S, Hughes K, Snijders RJ, Nicolaides KH: The prevalence and
consequences of missed abortion in twin pregnancies at 10 to 14 weeks of gestation.
Br J Obstet Gynaecol 1997;104:847-848.
- 24 Livingston JE, Poland BJ: A study of spontaneously aborted twins. *Teratology*
1980;21:139-148.
- 25 Uchida IA, Freeman VC, Gedeon M, Goldmaker J: Twinning rate in spontaneous
abortions. *Am J Hum Genet* 1983;35:987-993.
- 26 Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM: Placental angioarchitecture in
monochorionic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal transfusion
syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:417-426.
- 27 Lewi L, Gucciardo L, Van Mieghem T, de Koninck P, Beck V, Medek H, Van
Schoubroeck D, Devlieger R, De Catte L, Deprest J: Monochorionic diamniotic twin
pregnancies: Natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:121-
133.
- 28 Joo JG, Csaba A, Szigeti Z, Rigo J, Jr.: Spontaneous abortion in multiple pregnancy:
Focus on fetal pathology. *Pathol Res Pract* 2012;208:458-461.
- 29 Campana MA, Roubicek MM: Maternal and neonatal variables in twins: An
epidemiological approach. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1996;45:461-469.

- 30 Chen CJ, Wang CJ, Yu MW, Lee TK: Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in taipei city. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1992;41:197-203.
- 31 Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, Schwartz M, Jorgensen C, Espersen G, Skajaa K, Bang J, Tabor A: Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:517-526.
- 32 Glinianaia SV, Rankin J, Wright C: Congenital anomalies in twins: A register-based study. *Hum Reprod* 2008;23:1306-1311.
- 33 Weber MA, Sebire NJ: Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:313-318.
- 34 Sipek A, Gregor V, Horacek J, Stembera Z, Sipek A, Jr., Klaschka J, Skibova J, Langhammer P, Petzilkova L, Wiesnerova J: [birth defects incidence in children from single and twin pregnancies in the czech republic--current data]. *Ceska Gynecol* 2009;74:369-382.
- 35 Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA: Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: A systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007;26:1491-1498.
- 36 Schinzel AA, Smith DW, Miller JR: Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 1979;95:921-930.
- 37 Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R: Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:156-163.
- 38 Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA: Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:700-707.

- 39 Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, Jarus-Hakak A, Schiff E, Simchen MJ: Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 2005;105:80-84.
- 40 Demissie K, Ananth CV, Martin J, Hanley ML, MacDorman MF, Rhoads GG: Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the united states: The role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2002;100:474-480.
- 41 Grennert L, Persson PH, Gennser G: Intrauterine growth of twins judged by bpd measurements. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1978;78:28-32.
- 42 Grumbach K, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Gabbe SV, Mennuti MT: Twin and singleton growth patterns compared using us. *Radiology* 1986;158:237-241.
- 43 Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E: What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the united states? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:114-125.
- 44 Rodis JF, Arky L, Egan JF, Borgida AF, Leo MV, Campbell WA: Comprehensive fetal ultrasonographic growth measurements in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1128-1132.
- 45 Reece EA, Yarkoni S, Abdalla M, Gabrielli S, Holford T, O'Connor TZ, Bargar M, Hobbins JC: A prospective longitudinal study of growth in twin gestations compared with growth in singleton pregnancies. li. The fetal limbs. *J Ultrasound Med* 1991;10:445-450.
- 46 Creasy RK, Resnik R, Iams JD: *Creasy and resnik's maternal-fetal medicine principles and practice*. Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier, 2009,
- 47 Branum AM, Schoendorf KC: The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003;101:570-574.

- 48 Pijnenborg JM, Oei SG: The monoamniotic twin: A riskful event. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:51-53.
- 49 Su LL: Monoamniotic twins: Diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:995-1000.
- 50 Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Tucker JM, Nelson KG, Copper RL: The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995;85:553-557.
- 51 Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ: Births: Final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:1, 3-71.
- 52 Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, Michiels I, Van Overmeire B: A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in flanders, belgium. *Twin Res* 2003;6:7-11.
- 53 Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, Yih M, Arevalo R, Rosenwaks Z, Krauss AN: Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: A matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:28-36.
- 54 Gibbs RS, Blanco JD: Premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1982;60:671-679.
- 55 Cox SM, Williams ML, Leveno KJ: The natural history of preterm ruptured membranes: What to expect of expectant management. *Obstet Gynecol* 1988;71:558-562.
- 56 Levy DL, Arquembourg PC: Maternal and cord blood complement activity: Relationship to premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:38-40.
- 57 Garite TJ, Freeman RK: Chorioamnionitis in the preterm gestation. *Obstet Gynecol* 1982;59:539-545.

- 58 Mercer BM, Crocker LG, Pierce WF, Sibai BM: Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1467-1473.
- 59 Sela HY, Simpson LL: Preterm premature rupture of membranes complicating twin pregnancy: Management considerations. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:321-329.
- 60 Bianco AT, Stone J, Lapinski R, Lockwood C, Lynch L, Berkowitz RL: The clinical outcome of preterm premature rupture of membranes in twin versus singleton pregnancies. *Am J Perinatol* 1996;13:135-138.
- 61 Trentacoste SV, Jean-Pierre C, Baergen R, Chasen ST: Outcomes of preterm premature rupture of membranes in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatol* 2008;21:555-557.
- 62 Phung DT, Blickstein I, Goldman RD, Machin GA, LoSasso RD, Keith LG: The northwestern twin chorionicity study: I. Discordant inflammatory findings that are related to chorionicity in presenting versus nonpresenting twins. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1041-1045.
- 63 Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, Roberts J, McNellis D: Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National institute of child health and human development network of maternal-fetal medicine units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:938-942.
- 64 Acog practice bulletin #56: Multiple gestation: Complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:869-883.
- 65 Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, Goyert G, Bronsteen R, Wright D, Copes J: Gestational diabetes mellitus: Metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:912-914.

- 66 Roach VJ, Lau TK, Wilson D, Rogers MS: The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38:56-57.
- 67 Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, Segovia N, Molina C, Arce S: Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9:84-90.
- 68 Hall MH, Campbell DM, Davidson RJ: Anaemia in twin pregnancy. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1979;28:279-282.
- 69 Stoeckel W: *Lehrbuch der geburtshilfe, mit 631 zum grossten teil farbigen abbildungen im text.* Jena,, G. Fischer, 1943.
- 70 Landy HJ, Keith LG: The vanishing twin: A review. *Hum Reprod Update* 1998;4:177-183.
- 71 Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, Pelletier WD, Zender JL, Matulich EM: Spontaneous reduction of multiple pregnancy: Incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:77-83.
- 72 Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG: Ultrasonic assessment of complications during first trimester of pregnancy. *Lancet* 1987;2:1237-1240.
- 73 Falco P, Milano V, Pilu G, David C, Grisolia G, Rizzo N, Bovicelli L: Sonography of pregnancies with first-trimester bleeding and a viable embryo: A study of prognostic indicators by logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:165-169.
- 74 Jauniaux E, Van Oppenraaij RH, Burton GJ: Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:452-457.
- 75 Greenwold N, Jauniaux E: Collection of villous tissue under ultrasound guidance to improve the cytogenetic study of early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002;17:452-456.

- 76 Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben N, Andersen AN: Vanishing twins: A predictor of small-for-gestational age in ivf singletons. *Hum Reprod* 2007;22:2707-2714.
- 77 Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G: Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: A case-control study. *Fertil Steril* 2008;90:310-314.
- 78 Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Vaeth M, Ernst E, Nielsen L, Thorsen P: 'Vanishing embryo syndrome' in ivf/icsi. *Hum Reprod* 2005;20:2550-2551.
- 79 Chasen ST, Perni SC, Predanic M, Kalish RB, Chervenak FA: Does a "vanishing twin" affect first-trimester biochemistry in down syndrome risk assessment? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:236-239.
- 80 Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A: The effect of a 'vanishing twin' on biochemical and ultrasound first trimester screening markers for down's syndrome in pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2009;24:55-62.
- 81 Winsor EJ, Brown BS, Luther ER, Heifetz SA, Welch JP: Deceased co-twin as a cause of false positive amniotic fluid afp and ache. *Prenat Diagn* 1987;7:485-489.
- 82 Reddy KS, Petersen MB, Antonarakis SE, Blakemore KJ: The vanishing twin: An explanation for discordance between chorionic villus karyotype and fetal phenotype. *Prenat Diagn* 1991;11:679-684.
- 83 Pinborg A, Lidegaard O, Andersen AN: The vanishing twin: A major determinant of infant outcome in ivf singleton births. *Br J Hosp Med (Lond)* 2006;67:417-420.
- 84 Chasen ST, Luo G, Perni SC, Kalish RB: Are in vitro fertilization pregnancies with early spontaneous reduction high risk? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:814-817.
- 85 Stella CL, Sibai BM: Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:850-860.

- 86 Lockwood CJ: Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002;99:333-341.
- 87 Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M: Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and b vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* 2004;93:439-453.
- 88 Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Mattocks DA, Plummer JD, Smith AD, Drevon CA, Refsum H, Perrone CE: Cysteine supplementation reverses methionine restriction effects on rat adiposity: Significance of stearyl-coenzyme a desaturase. *J Lipid Res* 2011;52:104-112.
- 89 Rees WD, Wilson FA, Maloney CA: Sulfur amino acid metabolism in pregnancy: The impact of methionine in the maternal diet. *J Nutr* 2006;136:1701S-1705S.
- 90 Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, Cetin A, Ozen F, Yenicesu C, Yildiz C, Kocak N: A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:126-136.
- 91 Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murray L, McMaster D, McNulty H, Strain JJ, McPartlin J, Scott JM, Whitehead AS: Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003;101:2483-2488.
- 92 Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M: Dach-liga homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and b-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: Guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1392-1403.
- 93 Williams KT, Schalinske KL: New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism. *J Nutr* 2007;137:311-314.
- 94 Niculescu MD, Zeisel SH: Diet, methyl donors and DNA methylation: Interactions between dietary folate, methionine and choline. *J Nutr* 2002;132:2333S-2335S.

- 95 Kawakami Y, Ohuchi S, Morita T, Sugiyama K: Hypohomocysteinemic effect of cysteine is associated with increased plasma cysteine concentration in rats fed diets low in protein and methionine levels. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2009;55:66-74.
- 96 Maloney CA, Hay SM, Rees WD: Folate deficiency during pregnancy impacts on methyl metabolism without affecting global DNA methylation in the rat fetus. *Br J Nutr* 2007;97:1090-1098.
- 97 Nelen WL, van der Molen EF, Blom HJ, Heil SG, Steegers EA, Eskes TK: Recurrent early pregnancy loss and genetic-related disturbances in folate and homocysteine metabolism. *Br J Hosp Med (Lond)* 1997;58:511-513.
- 98 Nelen WL, Steegers EA, Eskes TK, Blom HJ: Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997;350:861.
- 99 Whitehead AS, Gallagher P, Mills JL, Kirke PN, Burke H, Molloy AM, Weir DG, Shields DC, Scott JM: A genetic defect in 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase in neural tube defects. *Qjm* 1995;88:763-766.
- 100 Bailey LB: Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the mthfr 677c-->t polymorphism affect cancer risk: Intake recommendations. *J Nutr* 2003;133:3748S-3753S.
- 101 Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al.: A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
- 102 Ray JG, Laskin CA: Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999;20:519-529.
- 103 Ball GFM: *Vitamins: Their role in the human body*. Oxford, UK; Ames, Iowa, Blackwell Science, 2004.

- 104 Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R: Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
- 105 Kim SY, Park SY, Choi JW, Kim do J, Lee SY, Lim JH, Han JY, Ryu HM, Kim MH: Association between mthfr 1298a>c polymorphism and spontaneous abortion with fetal chromosomal aneuploidy. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:252-258.
- 106 Nagaishi M, Yamamoto T, Iinuma K, Shimomura K, Berend SA, Knops J: Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:237-241.
- 107 Cobb J, Miyaike M, Kikuchi A, Handel MA: Meiotic events at the centromeric heterochromatin: Histone h3 phosphorylation, topoisomerase ii alpha localization and chromosome condensation. *Chromosoma* 1999;108:412-425.
- 108 van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ: A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-1051.
- 109 Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK: Hyperhomocysteinemia: A risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-825.
- 110 Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK: Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-1199.
- 111 Coppede F, Migheli F, Bargagna S, Siciliano G, Antonucci I, Stuppia L, Palka G, Migliore L: Association of maternal polymorphisms in folate metabolizing genes with chromosome damage and risk of down syndrome offspring. *Neurosci Lett* 2009;449:15-19.

- 112 Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Eskes TK: Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med* 1991;324:199-200.
- 113 Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Finkelstein JD, Blom HJ, Thomas CM, Borm GF, Wouters MG, Eskes TK: Maternal hyperhomocysteinemia: A risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 1994;43:1475-1480.
- 114 Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Scott JM: Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995;345:149-151.
- 115 Botto LD, Yang Q: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A huge review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862-877.
- 116 Chen X, Guo J, Lei Y, Zou J, Lu X, Bao Y, Wu L, Wu J, Zheng X, Shen Y, Wu BL, Zhang T: Global DNA hypomethylation is associated with ntd-affected pregnancy: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:575-581.
- 117 Wenstrom KD, Johanning GL, Johnston KE, DuBard M: Association of the c677t methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:806-812; discussion 812-807.
- 118 Li D, Jing XA, Wang HY, Ye WJ, Fan H: [study of correlation between congenital heart disease and 5, 10-methylenetetra hydrofolate reductase gene's polymorphism or folacin intakes]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2009;43:700-704.
- 119 Zhu J, Hao L, Li S, Bailey LB, Tian Y, Li Z: Mthfr, tgfb3, and tgfa polymorphisms and their association with the risk of non-syndromic cleft lip and cleft palate in china. *Am J Med Genet A* 2010;152A:291-298.
- 120 Mills JL, Druschel CM, Pangilinan F, Pass K, Cox C, Seltzer RR, Conley MR, Brody LC: Folate-related genes and omphalocele. *Am J Med Genet A* 2005;136:8-11.

- 121 Jauniaux E, Poston L, Burton GJ: Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* 2006;12:747-755.
- 122 Jauniaux E, Burton GJ: Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* 2005;26:114-123.
- 123 Hustin J, Schaaps JP: Echographic [corrected] and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:162-168.
- 124 Jauniaux E, Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Hustin J: Comparison of colour doppler features and pathological findings in complicated early pregnancy. *Hum Reprod* 1994;9:2432-2437.
- 125 Almog B, Levin I, Wagman I, Kapustiansky R, Lessing JB, Amit A, Azem F: Adverse obstetric outcome for the vanishing twin syndrome. *Reprod Biomed Online* 2010;20:256-260.
- 126 Sotiriadis A, Vartholomatos G, Pavlou M, Kolaitis N, Dova L, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN: Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2007;57:133-141.
- 127 Govindaiah V, Naushad SM, Prabhakara K, Krishna PC, Radha Rama Devi A: Association of parental hyperhomocysteinemia and c677t methylene tetrahydrofolate reductase (mthfr) polymorphism with recurrent pregnancy loss. *Clin Biochem* 2009;42:380-386.
- 128 Cao Y, Xu J, Zhang Z, Huang X, Zhang A, Wang J, Zheng Q, Fu L, Du J: Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Gene* 2013;514:105-111.
- 129 Martin RH, Ko E, Rademaker A: Distribution of aneuploidy in human gametes: Comparison between human sperm and oocytes. *Am J Med Genet* 1991;39:321-331.

- 130 Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ: Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447-453.
- 131 Beksac MS, Balci S, Guvendag Guven ES, Guven S, Ozkutlu S: Complex conotruncal cardiac anomalies consecutively in three siblings from a consanguineous family possibly associated with maternal hyperhomocysteinemia. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:547-549.
- 132 Krabbendam I, Dekker GA: Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57:127-131.
- 133 Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N: Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216-2222.