



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

**MONOKORYONİK İKİZ GEBELİK PLASENTALARININ
MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ, BU PLASENTALARDAKİ
ARTER-ARTER, VEN-VEN, ARTER-VEN, VEN-ARTER
ANOSTOMOZLARININ SAYISI, ÇAPI, DAĞILIMI VE
PLASENTAL PATOLOJİNİN MONOKORYONİK İKİZ
GEBELİKLERDEKİ MATERNAL VE FETAL
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin ER

Antalya, 2025



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

**MONOKORYONİK İKİZ GEBELİK PLASENTALARININ
MORFOLOJİK ÖZELLİKLERİ, BU PLASENTALARDAKİ
ARTER-ARTER, VEN-VEN, ARTER-VEN, VEN-ARTER
ANOSTOMOZLARININ SAYISI, ÇAPI, DAĞILIMI VE
PLASENTAL PATOLOJİNİN MONOKORYONİK İKİZ
GEBELİKLERDEKİ MATERNAL VE FETAL
KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNDEKİ POTANSİYEL
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selin ER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İ. İnanç MENDİLCİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Bu tez, sadece akademik bir çalışmanın ürünü değil, aynı zamanda uzun ve emek dolu bir yolculuğun bir parçası. Bu süreçte yanımda olan, desteğini esirgemeyen, bilgisiyle, sabrıyla ve rehberliğiyle bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. İ. İnanc MENDİLCİOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım. Onun katkıları olmasaydı, bu çalışmayı tamamlamak çok daha zor olurdu.

Eğitim hayatım boyunca bana ışık tutan, bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan en başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İ. İnanc MENDİLCİOĞLU olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Tayup ŞİMŞEK, Prof. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Prof. Dr. Abdullah BOZTOSUN, Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN, Prof. Dr. Mete ÇAĞLAR, Prof. Dr. Selen DOĞAN, Doç. Dr. Mehmet SAKINCI, Prof. Dr. Murat ÖZEKİNCİ, Prof. Dr. Cem Yaşar SANHAL, Doç. Dr. İlkin YERAL ve Doç. Dr. Hasan Aykut TUNCER'e sonsuz teşekkür ederim. Sizlerden öğrendiğim her şey, meslek hayatımda bana rehber olmaya devam edecek.

Bu tez sürecinde emeğini, bilgisini ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Gül ALKAN BÜLBÜL ablama ve perinatoloji ve onkoloji yan dal asistanı tüm abi ve ablalarıma yürekten teşekkür ederim. Öğr. Gör. Dr. Ömer Faruk ÖZ abime yardıma ihtiyaç duyduğum her şartta yardımcı olduğu için çok teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarımdan, her an yanımda olup moral veren dostlukları ve katkıları benim için çok kıymetliydi. Ebelerimiz, hemşirelerimiz ve hastane personelimiz, özverili çalışmaları ve içten destekleriyle bu süreci çok daha anlamlı kıldılar. Hepinize minnettarım.

Ve en büyük teşekkürüm, her zaman, her koşulda yanımda olan canım aileme... Hayatımın her anında bana güç veren, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen canım annem Nesrin ER'e, canım babam Ali Bayram ER'e ve biricik kardeşim Orhan Yiğit ER'e ne kadar teşekkür etsem az. Siz olmasaydınız, bu yolculuğu tamamlamak imkânsız olurdu. Varlığınız, sevgileriniz, sabrınız ve sonsuz desteğiniz için size minnettarım.

Bu süreçte bana inanan, yanımda olan, bir şekilde destek veren herkese yürekten teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İkiz Gebelikler	3
2.1.1. İnsidans	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Tanı	6
2.2. Monozigotik (Tek Yumurta) İkizler	10
2.3. Monokoryonik Gebelikler	11
2.4. İkiz Gebeliklerin Takibi	13
2.5. İkiz Gebeliklerde Doğum Zamanlaması ve Yönetimi	14
2.6. Monokoryonik İkiz Gebeliklerde Komplikasyonlar	14
2.7. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu	16
2.7.1. Tanım ve Epidemiyoloji	16
2.7.2. Patofizyoloji	17
2.7.3. Tanı Kriterleri	20
2.7.4. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Evreleri (Quintero Sınıflaması)	22
2.7.5. Evre I İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Yönetimi	22
2.7.6. Evre II ile IV İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Yönetimi	25
2.7.7. Evre V İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Yönetimi	25
2.8. Monokoryonik İkizlerde Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı	25
2.8.1. Tanım ve Epidemiyoloji	25
2.8.2. Patofizyoloji	26
2.8.3. Tanısal Yöntemler	27
2.8.4. Sınıflama	28

2.8.5. Tip 1 Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı Yönetimi	28
2.8.6. Tip 2 ve 3 Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı Yönetimi	29
2.9. İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı	30
2.9.1. Tanım ve Epidemiyoloji	30
2.9.2. Patofizyoloji	30
2.9.3. Tanı Kriterleri	32
2.9.4. İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı Evreleri (Slaghekke Sınıflaması)	33
2.9.5. Evre 1 İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı <32 Hafta Yönetimi	33
2.9.6. Evre 2 İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı <32 Hafta Yönetimi	33
2.9.7. Evre 3 veya 4 İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı <32 Hafta Yönetimi	34
2.10. Plasenta	34
2.10.1. Plasentanın Oluşum Mekanizması	35
2.10.2. Plasentanın Anatomik Yapısı	35
2.10.3. Plasentanın Morfolojik Özellikleri	36
2.11. Monokoryonik Plasentaların Yapısal Özellikleri	36
2.11.1. Placenta Yapısı ve Membran Özellikleri	36
2.11.2. Vasküler Özellikler	37
2.12. Amsterdam Kriterleri ve Plasental Patolojideki Rolü	39
2.12.1. Monokoryonik İkiz Gebeliklerde Amsterdam Kriterleri	39
2.13. Monokoryonik Plasentalarda Renkli Boya Enjeksiyon Çalışmaları	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay	44
3.2. Doğum Sonrası Plasentanın Hazırlanması	44
3.3. Placenta Ağırlığı ve Makroskopik İnceleme	45
3.4. Göbek Kordonu Damarlarının Kateterizasyonu	45
3.5. Renkli Boya Enjeksiyonu	46
3.6. Renkli Boya Enjeksiyonundan Sonra Plasentanın Değerlendirilmesi ve Belgelendirilmesi	46
3.7. Vasküler Anastomozlar	47
3.8. Plasentaların Gruplandırılması	48
3.9. Olguların Obstetrik Verilerinin Kaydedilmesi	48
3.10. İstatistiksel Analiz	49

4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	72
7. ÖZET	73
8. ABSTRACT	75
9. KAYNAKLAR	77
10. EKLER	94
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul	
Onayı	94

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6F	6 French
AA	Arterioarteryel
ACOG	Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
AFP	Alfafetoprotein
AMV	Amniyotik Sıvı Volümü
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
Ark	Arkadaşları
ART	Yardımcı Üreme Teknolojisi
AV	Arteriovenöz
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BPP	Biyofizik Profili
cm	Santimetre
CVS	Koryon Villüs Örnekleme
DCDA	Dikoryonik Diamniyotik
DV	Duktus Venosus
EFW	Tahmini Fetal Ağırlık
FLA	Fetoskopik Lazer Ablasyonu
FSH	Folikül Stimulan Hormon
FVM	Fetal Vasküler Malperfüzyon
g/dL	Gram/Desilitre
GnRH	Gonodotropin Salıcı Hormon
hCG	Human Koryonik Gonodotropin
IP	İntraperitoneal
ISUOG	Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği
IUI	İntrauterin İnseminasyon
IUT	İntrauterin Transfüzyon
IV	İntravenöz
IVF	In Vitro Fertilizasyon
MCA	Orta Serebral Arter

MCDA	Monokoryonik Diamniyotik
MCMA	Monokoryonik Monoamniyotik
microCT	Mikro Bilgisayarlı Tomografi
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MoM	Multiples Of Median
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSOT	Multispektral Optoakustik Tomografi
MVM	Maternal Vasküler Malperfüzyon
MVP	Maksimum Dikey Cep
MZ	Monozigotik
NIPT	Noninvaziv Prenatal Test
NC	Nonkomplike
PPROM	Prematür Membran Rüptürü
PSV	Pik Sistolik Hız
RAAS	Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
sFGR	Selektif Fetal Gelişim Geriliği
SGA	Gestasyonel Yaşa Göre Düşük Ağırlık
SMFM	Maternal-Fetal Tıp Derneği
SNP	Tek Nükleotid Polimorfizmi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAPS	İkiz Anemi Polisitemi Sekansı
TRAP	İkiz Ters Arteryel Perfüzyon
TTTS	Twin Twin Transfüzyon Sendromu
UA	Umblikal Arter
VA	Venoarteryel
VV	Venovenöz
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Monokoryonik diamniyotik ve monokoryonik monoamniyotik gebelik farkları	12
2.2. İkizden ikize transfüzyon sendromunun gestasyonel haftalara göre ultrasonografi amaçları ve sıklığı	19
2.3. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Sınıflaması (Quintero Sınıflaması)	22
2.4. Selektif fetal gelişim kısıtlılığı tanı ve sınıflaması	28
2.5. Sığhekke Sınıflaması	33
2.6. Plasental patolojilerin monokoryonik gebeliklerde klinik önemi	39
4.1. Olguların demografik, obstetrik ve klinik özellikleri	51
4.2. Plasental karakterlerin dağılımı	52
4.3. Komplikasyonlara göre gruplandırılmış olguların demografik ve doğuma ilişkin verileri	53
4.4. Komplikasyon gruplarına göre plasenta paylaşımı	54
4.5. Anastomoz tip ve ölçümlerinin komplikasyon gruplarına göre dağılımı	55
4.6. Nonkomplike ve selektif fetal gelişim geriliği gruplarının karşılaştırması	57
4.7. Nonkomplike ve ikiz anemi polisitemi sekansı gruplarının karşılaştırması	61
4.8. Nonkomplike ve ikizden ikize transfüzyon sendromu gruplarının karşılaştırması	62
4.9. Nonkomplike monokoryonik gebelikler ile fetoskopik lazer tedavisi uygulanan ve uygulanmayan ikizden ikize transfüzyon sendromu olgularının klinik ve plasental özellikler açısından karşılaştırılması	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Dikoryonik diamnıyotik gebeliklerde ‘lambda’ görüntüsü	7
2.2. Monokoryonik diamnıyotik gebelikte T belirtisi ve boş lambda görünümü	8
2.3. Bölünme zamanına göre monozigotik ikiz gebeliklerin oluşumu	11
2.4. Komplikasyonsuz monokoryonik ikiz gebelikte ultrason takibi	13
2.5. Fetoskopik lazer koagülasyonu öncesinde, plasental yüzeyde izlenen arter-ven anastomoza ait görünüm	24
2.6. Fetoskopik lazer koagülasyonu sonrasında anastomoz bölgesinin görünümü	24
3.1. Placenta renkli boya enjeksiyonu hazırlık seti	46
4.1. Nonkomplike seyreden ve 31. gebelik haftasında doğan bir olguya ait plasentanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görüntüsü	56
4.2. Selektif fetal büyüme kısıtlılığı tanılı olgulara ait plasentaların renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü	58
4.3. İkiz anemi polisitemi sekansı gelişen olguya ait plasentanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü	60
4.4. Hem ikizden ikize transfüzyon sendromu hem ikiz anemi polisitemi sekansı gelişen ve 29. gebelik haftasında doğan olguya ait plasentanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü	63
4.5. İkizden ikize transfüzyon sendromu gelişen, fetoskopik lazer koagülasyon uygulanan ve 35. gebelik haftasında doğan olguya ait plasentanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü	65

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İkiz gebelikler monokoryonik ve dikoryonik olarak iki farklı gruba ayrılır. Monokoryonik ikizlerinde olumsuz sonuç, plasenta vasküler anastomozlarının varlığıyla ilişkili komplikasyonlardan kaynaklanır. Bu plasental vasküler anastomozlar ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), spontan ikiz anemipolisitemi sekansı (TAPS), selektif fetal gelişim geriliği (sFGR) ve ikiz ters arteriyel perfüzyon (TRAP) dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlara yol açabilir (1). Vasküler anastomozlardan geçen kan akışının hacim dengesizliği, bir ikizde (donör) hipovolemiye ve/veya anemiye, diğer ikizde (alıcı) ise hipervolemiye ve/veya polisitemiye neden olabilir (2).

Monokoryonik ikizlerde doğum sonrası plasental renkli boya enjeksiyon çalışmaları, dört tip vasküler bağlantı tanımlamıştır: arteriovenöz (AV), arterioarterial (AA) ve venovenöz (VV). Terminoloji, önce vericinin fetal damarını ve ardından alıcının fetal damarını tanımlar (3).

AV anastomozları, bir ikizden koryonik plak yüzey arteriyel damarları ve diğer ikizden koryonik plak yüzeysel venöz damarları plasenta parankimine inip alttaki kotiledonda bir kılcal ağ oluşturmak üzere birleştiğinde plasental kotiledon yoluyla meydana gelir. AA anastomozlarından daha fazla veya daha büyük AV anastomozları varsa, o zaman dengelenmemiş hidrostatik ve ozmotik kuvvetler bir ikizden diğer ikize net sıvı transferine yol açarak TTTS fenotipiyle sonuçlanır. AV anastomozlarının sayısı ve boyutu ve dolayısıyla bir yönde giden kan akışı, ters yönde giden kan akışı (dengeli anastomozlar) ile aynı sayı ve boyuttaysa, TTTS gelişmez. AA ve VV anastomozları, AV anastomozlarından çok farklıdır, çünkü bunlar yalnızca plasenta yüzeyinde, uçtan uca anastomozlardır ve çift yönlü kan akışına izin verirler. Böylece TTTS fenotipine neden olmazlar (4).

Spontan TAPS vakalarında plasentalarda ortalama olarak üç ila dört çok küçük (<1 mm) AV anastomozu vardır (5). Bu küçük, tek yönlü, dengesiz anastomozlar, donör ikizden alıcı ikize kırmızı hücrelerin yavaş geçişine (24 saatte 5 ila 15 ml) izin vererek, derece derece uyumsuz hemoglobin seviyelerine yol açar. Verici ikiz anemik hale gelir (bu hidrops fetalise yol açabilir), alıcı ikiz ise polisitemik hale gelir (bu da fetal ve plasental tromboza yol açabilir) (5).

Lazer ablasyonu ile tedavi edilen TTTS gebeliklerinden alınan plasental enjeksiyon çalışmalarına dayalı olarak, lazer sonrası TAPS'ın, birkaç çok küçük (<1 mm) rezidüel anastomozla sonuçlanan, tipik olarak AA anastomozlarına eşlik etmeyen AV anastomozları ile sonuçlanan tamamlanmamış lazer cerrahisinden kaynaklandığı görülmektedir (6).

AA anastomozları, TAPS plasentalarının yüzde 10 ila 20'sinde görülür (7) ve bu plasentalarda komplike olmayan monokoryonik ikizlerin plasentalarına ve TTTS'deki plasentalara göre daha küçüktür, her ikisinde de bu anastomozlardan daha fazla bulunur. AA anastomozlarının sayısı ve boyutu da TAPS gelişimine katkıda bulunur çünkü normal AA anastomozlarındaki çift yönlü kan akışı kanın ikizler arası dengelenmesine izin verir (8).

Tüm monokoryonik plasentaları rutin olarak muayene edilmeli ve çeşitli komplikasyonların patogenezi anlamak için doğumdan sonra placentanın vasküler yapıları görünür hale getirmesi amacıyla renkli boya enjeksiyon teknikleri uygulanmalıdır. Ek olarak, fetoskopik lazer koagülasyonu ile tedavi edilen TTTS plasentalarında, tedavi için önemli bir araç olan lazer cerrahisinin doğruluğunu ve eksiksizliğini değerlendirmek için renkli boya enjeksiyon çalışmaları büyük önem taşımaktadır (9).

Bu çalışmanın amacı, monokoryonik ikiz plasentalarında AA, VV ve AV anastomozlarının sayısı, türü, anastomozların çap ölçümlerinin plasental patolojinin maternal ve fetal komplikasyonlar üzerindeki potansiyel etkisini araştırmaktır. Bu çalışmanın sonuçları, monokoryonik ikiz gebeliklerinin yönetimindeki klinik uygulamaları geliştirmeye ve maternal-fetal sonuçları iyileştirmeye katkıda bulunabilir (3, 4).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İkiz Gebelikler

İkiz gebelik, uterus boşluğunda aynı anda birden fazla embriyonun gelişimiyle ortaya çıkan bir gebelik türüdür. İnsanlarda ikiz gebelikler, embriyolojik ve genetik orijinlerine bağlı olarak iki ana gruba ayrılmaktadır: monozigotik (tek bir zigotun bölünmesiyle oluşan) ve dizigotik (iki farklı zigotun döllenişmesiyle meydana gelen) gebelikler. Toplam gebeliklerin yaklaşık %1 ila %3'ünü oluşturduğu bildirilen ikiz gebelikler hem anne hem de fetus açısından artmış komplikasyon riski taşıdığından, dikkatli bir prenatal takip ve multidisipliner bir yönetim gerektirir (3).

Dizigotik, yani “çift yumurta” ikiz gebelikleri, aynı adet döngüsünde ovulasyona uğrayan iki ayrı oositin fertilizasyonu ile meydana gelir. Bu tür gebeliklerde sıklıkla dikoryonik diamniyotik (DCDA) plasantasyon gözlenir; her bir fetusa ait ayrı bir plasenta ve amniyotik kese bulunur (10). Ancak, yardımcı üreme teknolojilerinin (ART) kullanımını takiben, nadiren de olsa monokoryonik plasantasyona sahip dizigotik ikiz vakaları rapor edilmiştir. Bu olgunun patofizyolojik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (11).

Monozigotik, yani “özdeş” ikiz gebelikler, tek bir oositin döllenişmesi sonucu oluşan zigotun embriyogenez sürecinin belirli bir evresinde bölünmesiyle meydana gelir. Zigot bölünmesinin gerçekleştiği zaman noktası, plasental yapının oluşumunda belirleyici bir faktördür (12). Bu nedenle, monozigotik ikizler farklı plasental yapıya sahip olabilirler: İki ayrı plasenta ve amniyotik kese içeren DCDA, çoğunlukla ortak plasentaya rağmen ayrı amniyotik keseye sahip monokoryonik/diamniyotik (MCDA) ya da nadiren hem plasenta hem de amniyonu paylaşan monokoryonik/monoamniyotik (MCMA) yapı sergileyebilirler (3). Buna ek olarak, literatürde tanımlanan bazı sıra dışı ikizlenme olguları – örneğin kimerik ikizler, ayna görüntüsü ikizleri, fenotipik olarak farklılık gösteren monozigotik çiftler ve kutup cisimcikli ikizler – klasik monozigotik bölünme mekanizmalarının tek başına tüm vakaları açıklamakta yetersiz kalabileceğini ortaya koymuş; bu da alternatif embriyolojik süreçlerin varlığına yönelik çeşitli hipotezlerin geliştirilmesini teşvik etmiştir (11).

2.1.1. İnsidans

İkiz gebeliklerin görülme sıklığı, doğal konsepsiyon süreçlerinde uzun yıllar boyunca görece sabit kalmışken, son dönemde ART'nin daha yaygın uygulanması ve kadınların doğurganlık döneminin ileri yaşlara kaymasıyla birlikte artış göstermiştir. Özellikle in vitro fertilizasyon (IVF) ve ovulasyon indüksiyonu gibi tedavi protokolleri, dizigotik ikiz gebeliklerin insidansında belirgin bir yükselişe yol açmıştır (13).

ART uygulanmasının ardından, monozigotik ikiz gebeliklerin görülme sıklığının spontan konsepsiyonlara göre 6 ila 12 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (14). Bununla birlikte, monozigotik gebelikler arasında monokoryonik plasentasyon oranı da ART ile oluşan gebeliklerde anlamlı ölçüde artmaktadır; spontan gebeliklerde yaklaşık %64 oranında gözlenen monokoryonik plasentasyon, ART ile elde edilen olgularda %80'e kadar ulaşabilmektedir (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Canlı doğumların yaklaşık %3,1'i ikiz gebeliklerden kaynaklanmakta olup, ikiz doğumlar Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çoklu gebeliklerin yaklaşık %97,5'ini oluşturmaktadır. ART kullanılmadığı durumlarda, ikiz gebeliklerin yaklaşık %70'inin dizigotik, %30'unun ise monozigotik kökenli olduğu bildirilmiştir (16). Bu durum, dizigotik ikizlerin monozigotik olanlara göre daha yaygın görüldüğünü göstermektedir. Dizigotik ikizlerin insidansı; etnik yapı, coğrafi konum, anne yaşı ve parite gibi çeşitli faktörlerden etkilenerek farklı popülasyonlar arasında değişkenlik gösterirken, (17) monozigotik ikizlerin oranı dünya genelinde sabittir (~1/250 doğum) ve genetik faktörlerden çok rastgele bir olay olarak değerlendirilir (18). Bu oran, IVF uygulamaları haricinde, bireysel hasta karakteristiklerinden belirgin biçimde etkilenmemektedir (14).

2.1.3. Risk Faktörleri

Doğurganlığı artırmaya yönelik tedavi yaklaşımları, spontan konsepsiyonlarla karşılaştırıldığında ikiz gebelik insidansını anlamlı ölçüde yükseltmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan ikiz bebeklerin önemli bir bölümü (tahminen üçte birinden fazlası) IVF, ovulasyon indüksiyonu ve

süperovülasyon protokolleriyle birlikte uygulanan intrauterin inseminasyon (IUI) gibi iatrojenik üreme yöntemleriyle ilişkilidir. IVF yoluyla elde edilen gebeliklerde dizigotik ikiz görülme oranı, spontan gebeliklere göre daha yüksektir (yaklaşık %95'e karşılık %70) (19). Bu farklılık, IVF uygulamalarında sıklıkla birden fazla embriyonun transfer edilmesine bağlanmaktadır (14).

Anne yaşı: İleri anne yaşı, son yıllarda çoklu doğumlarda gözlenen artışın yaklaşık üçte birini açıklayan başlıca etmenlerden biri olarak öne çıkmaktadır. Spontan yolla oluşan dizigotik ikiz gebeliklerin insidansı, anne yaşının 15'ten 35'e yükselmesiyle birlikte yaklaşık iki ila üç kat artış göstermektedir. Bu artışın, yaş ilerledikçe folikül uyarıcı hormon (FSH) düzeylerinde meydana gelen fizyolojik yükselişle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (20). Ayrıca, ileri yaş grubundaki bireylerin yardımcı üreme yöntemlerine daha sık başvurma eğiliminde olması, dizigotik ikiz gebelik oranını artıran ek bir faktör olarak değerlendirilmektedir (20, 21).

Coğrafi alan/ırk: Spontan dizigotik ikiz gebeliklerin insidansı, dünya genelinde belirgin coğrafi ve etnik farklılıklar sergilemektedir (22). Doğal yolla gerçekleşen konsepsiyonlara ilişkin verilerin değerlendirildiği bir çalışmada, dizigotik ikizlik oranının Japonya'da 1000 doğumda yaklaşık 1,3; Amerika Birleşik Devletleri ve çeşitli Avrupa ülkelerinde 1000 doğumda yaklaşık 8; Nijerya'da ise 1000 doğumda 50 gibi dikkat çekici düzeylerde farklılık gösterdiği rapor edilmiştir (21). Spontan ikiz gebeliklerin görülme sıklığı, etnik kökenlere bağlı olarak değişkenlik göstermekte olup, siyah bireylerde bu oranların beyaz bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmektedir (23).

Parite: Anne yaşı sabit tutulduğunda bile, artan parite ile dizigotik ikiz gebelik olasılığı arasında pozitif bir korelasyon olduğu ortaya konmuştur. Diğer bir ifadeyle, gebelik sayısındaki artışın, dizigotik ikiz doğum riskini bağımsız bir değişken olarak anlamlı düzeyde artırdığı kabul edilmektedir (20).

Aile geçmişi: Dizigotik ikiz gebeliklerin gelişiminde genetik yatkınlığın etkili olduğu düşünülmektedir. Bu yatkınlık, fenotipik olarak annede gözlemlense de hem maternal hem de paternal soy hattından aktarılabilen genetik bir temele sahip olabileceği öne sürülmektedir (17, 24). Bu bağlamda, anne tarafında ikiz gebelik öyküsünün bulunması, kadının dizigotik ikiz gebelik yaşama olasılığını artıran

belirgin bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Buna karşın, biyolojik babanın aile öyküsünün partnerinin ikiz gebelik yaşama riski üzerinde sınırlı veya hiç etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir. Ancak baba, taşıdığı genetik eğilimi kız çocuklarına aktararak bu özelliğin ilerleyen nesillerde ortaya çıkmasına dolaylı olarak katkı sağlayabilir (17).

Anne ağırlığı ve boyu: Vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 kg/m² olan obez gebelerde ve boy uzunluğu ≥ 164 cm olan kadınlarda, dizigotik ikiz gebelik insidansının; BMI < 20 kg/m² olan düşük kilolu ya da boyu < 155 cm olan kısa boylu gebelere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25, 26).

Diyet: Beslenme alışkanlıklarının, bazı coğrafi bölgelerde, belirli etnik topluluklarda ve özgün vücut yapısına sahip bireyler arasında dizigotik ikiz gebelik oranlarını etkileyebilecek önemli bir çevresel faktör olabileceği ileri sürülmektedir (27, 28). Nitekim bazı araştırmalar, prekonsepsiyonel dönemde folik asit takviyesi kullanımının ikiz gebelik oranlarında artışla ilişkili olabileceğini göstermiştir (29).

2.1.4. Tanı

İkiz gebeliklerin tanısında en yaygın ve güvenilir tanı aracı ultrasonografidir (30). Gebelik yaşının saptanması: Bilinen bir konsepsiyon tarihi bulunmadığı sürece – örneğin embriyo transfer tarihinin kesin olarak bilindiği IVF gebelikleri gibi istisnalar dışında – ultrasonografik değerlendirmeler esas alınmaktadır. İkiz gebeliklerde yapılan ultrasonografik biyometrik ölçümler arasında fark gözlemlendiğinde, literatürde genel kabul gören yaklaşım, tahmini doğum tarihinin daha büyük olan fetüsün ölçümlerine dayanarak belirlenmesidir (31, 32).

Günümüzde, erken dönemde gerçekleştirilen ultrasonografi, antenatal ikiz gebeliklerde koryonisite tayini açısından altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Gebeliğin 14. haftasından önce yapılan değerlendirmelerde, bildirilen doğruluk oranları %77 ile %100 arasında değişmekte olup (33-35), bu geniş varyasyonun temelinde kullanılan ultrasonografik belirteçlerin çeşitliliği ve taramanın yapıldığı gebelik haftası yatmaktadır. Ancak, birinci trimesterde birden fazla sonografik parametrenin birlikte değerlendirilmesi, koryonisite tayininde %100'e yakın doğruluk oranlarına ulaşılmasını mümkün kılmaktadır. İlk trimester ultrasonografisinde ayrı plasentaların ya da ayrı gebelik keselerinin net

bir şekilde ayırt edilebilmesi, dikoryonik ikiz gebelik tanısında %97'nin üzerinde duyarlılık ve %100 özgüllük sağlamaktadır (34, 35).

Koryonisitenin belirlenmesi, gebeliğin 11+0 ile 13+6 haftaları arasında gerçekleştirilmelidir ve bu süreçte plasentaya yapışma noktasındaki amniotik membran kalınlığı, Lambda ya da T işaretinin varlığı ile ultrasonografiyle gözlemlenen plasental kitle sayısı temel kriterler olarak kullanılmalıdır (13). DCDA gebeliklerde, iki fetus; kaynaşmış koryonik membranlar ve her biri tarafından çevrelenen ince amniotik zarlarla oluşan, kalın yapılı ve klasik "lambda" görünümünü sunan bir membran ile birbirinden ayrılır. Buna karşın, MCDA gebeliklerde ise yalnızca iki ince amniyotik zarın oluşturduğu, daha narin yapıdaki ve "T-belirtisi" olarak bilinen bir ayırıcı membran mevcuttur (35-37).



Şekil 2.1. Dikoryonik diamniyotik gebeliklerde 'lambda' görüntüsü



Şekil 2.2. Monokoryonik diamniyotik gebelikte T belirtisi ve boş lambda görünümü

Gebeliğin 14. haftasından sonra ilk kez başvuran olgularda da koryonisite, yine benzer ultrasonografik belirteçlerin dikkatli değerlendirilmesiyle, ayırıcı membrandaki zar sayısına ve ikizlerin cinsiyetlerinin diskordan olup olmamasına bakılarak en doğru şekilde saptanabilir. Koryonisitenin belirlendiği ultrasonografik değerlendirme sırasında, amnionisitenin de eş zamanlı olarak saptanması ve uygun şekilde belgelenmesi gerekmektedir. Değerlendirmede kuşkuya düşüldüğünde, ikizler arasındaki ayırıcı membranın yokluğu, en doğru şekilde transvajinal ultrasonografi ile doğrulanabilir (4). Ayrıca, MCMA ikiz gebeliklerde sıklıkla gözlenen göbek kordonu dolanmasının renkli Doppler ve atım dalga Doppler ultrasonografi kullanılarak gösterilmesi de tanıyı destekleyen önemli bir sonografik bulgudur (13, 38).

Koryonisite ve amniyonisitenin sonografik tanısındaki tuzaklar: Monokoryonik plasentanın, nadiren iki ayrı lob halinde gelişerek ultrasonografide iki farklı plaseenta izlenimi oluşturabileceği bilinmektedir. Ancak dikkatli bir sonografik inceleme, bu loblar arasında vasküler anastomozların varlığını ortaya koyarak aslında tek bir monokoryonik plaseenta söz konusu olduğunu ve bu nedenle TTTS gibi komplikasyonların gelişme riskinin bulunduğunu gösterebilir.

Buna ek olarak, çok nadir olgularda monozigotik ikizler arasında fenotipik cinsiyet uyumsuzluğu görülebilir; bu durum monozigotik ikizlikte beklenen genetik ve fenotipik benzerlik varsayımının istisnai bir örneğidir (39).

Zigositeyi belirlemek için invazif olmayan prenatal test kullanımı: Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) temelli hücresiz DNA analizi ile gerçekleştirilen invazif olmayan prenatal test (NIPT), ikiz gebeliklerde zigositenin belirlenmesinde etkili bir tanı aracı olarak kullanılabilmektedir (40, 41). Bu yöntemin doğruluğunu değerlendirmek amacıyla yürütülen küçük ölçekli, prospektif ve kör bir çalışmada, zigosite analizi yapılabilen 29 monozigotik ve 64 dizigotik ikiz gebelik olgusunun tamamında %100 doğruluk oranı elde edilmiştir. Çalışmada yalnızca iki örnekte, teknik nedenlere bağlı olarak zigosite sonucu elde edilememiştir (40, 42).

Her ikizin etiketlenmesi: İkiz gebeliklerde, “İkiz A” genellikle doğum kanalına en yakın konumda bulunan ve ultrasonografik değerlendirmede ilk olarak görüntülenen, yani prezente olan fetüs olarak tanımlanır. Buna karşılık “İkiz B”, prezente olmayan, daha yukarıda yerleşimli fetüstür (43). Ancak gebeliğin ilerleyen haftalarında fetüslerin pozisyonlarının değişebileceği göz önünde bulundurulduğunda, özellikle doğum öncesi takiplerde karışıklık yaşanabileceğinden, her bir fetüsün tanımlanabilir özelliklerinin – örneğin plaseenta yerleşimi ve cinsiyeti – ayrıntılı şekilde kaydedilmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (44).

Aynı cinsiyete sahip ikizlerde, fetüsleri birbirinden ayırmada oryantasyon temelli yaklaşım önerilmektedir: yan yana yerleşimli ikizlerde sol ve sağ yerleşim; vertikal pozisyonlu ikizlerde ise fundal (üstte) ve servikal (altta) konum referans alınarak ayırım yapılabilir (43).

Kaybolan ikizler: İkiz gebeliklerin erken döneminde, fetüslerden birinin spontan olarak gerilemesiyle sonuçlanan ve "ikizden tekiz gebeliğe dönüş" olarak adlandırılan durum, oldukça sık rastlanan bir olgudur. Bu durum, özellikle IVF yoluyla elde edilen ikiz gebeliklerin yaklaşık %7 ila %36'sında meydana gelebilmektedir (45, 46).

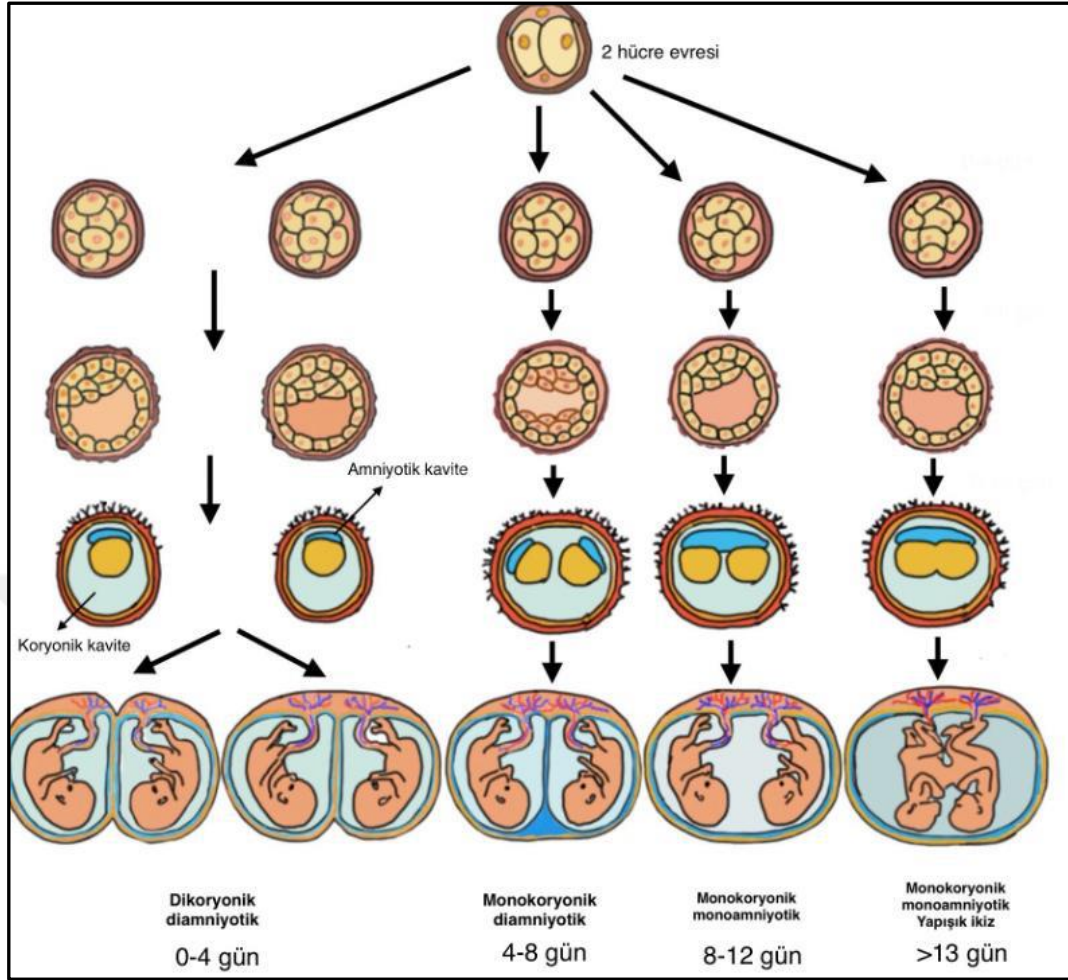
Kaybolan ikiz varlığı, yaygın anöploidilerin taranmasında kullanılan hücresiz DNA (cfDNA) testinin doğruluğunu etkileyebilir. Çünkü fetal kökenli DNA parçacıkları, maternal dolaşımında bir süre kalmaya devam edebilir ve bu durum, kaybolan ikize ait genetik materyalin varlığını sürdürebileceğinden test sonucunda yanlış pozitif bulgulara yol açabilir.

Monokoryonik ikiz gebeliklerde bir fetüsün birinci trimesterde kaybedilmesi, hayatta kalan fetüs üzerinde ciddi bir olumsuz etki oluşturmayabilir. Bununla ilgili çalışmalar yetersizdir. Ancak fetal kaybın ikinci veya üçüncü trimesterde gerçekleşmesi, özellikle plasental dolaşımın ortak olduğu durumlarda, sağ kalan fetüste ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (47).

2.2. Monozigotik (Tek Yumurta) İkizler

Monozigotik ikizler, tek bir döllenmiş yumurtanın bölünmesiyle oluşur. Bu süreç embriyolojik gelişimin farklı evrelerinde meydana gelebilir:

- **0-3. gün:** DCDA (iki plasenta, iki amniyon kesesi)
- **4-8. gün:** MCDA (tek plasenta, iki amniyon kesesi)
- **9-12. gün:** MCMA (tek plasenta, tek amniyon kesesi)
- **13. günden sonra:** Yapışık ikizler (1)



Şekil 2.3. Bölünme zamanına göre monozygotik ikiz gebeliklerin oluşumu

Genellikle aynı genetik ve fiziksel özellikleri paylaşırlar; Bununla birlikte, eşzamanlı bir kromozomal hata, özellikle çok erken bölünmelerde heterokaryotipik monozygotlara neden olabilir. Etnik köken, anne yaşı ve parite gibi faktörlerden bağımsız ve nispeten sabit olmasına rağmen, monozygotik ikizleşme oluşumu in vitro fertilizasyon ve yumurtalık stimülasyonu ile artmaktadır (12).

2.3. Monokoryonik Gebelikler

Monokoryonik gebelikler, tek bir zigotun bölünmesi sonucu gelişen monozygotik ikiz gebelikleridir. Embriyolojik gelişim sürecinde zigotun bölünme zamanına bağlı olarak, bu gebeliklerde farklı amniyotik keseler ve plasental yapılar oluşabilir (48). Monokoryonik ikiz gebeliklerde her iki fetus, tek bir plasentayı ortak şekilde paylaşır. Bu durum, plasental yapının anatomik ve morfolojik

özelliklerinin tekil gebeliklere kıyasla belirgin biçimde farklılık göstermesine neden olur (49).

Monokoryonik gebelikler iki ana gruba ayrılır:

1. MCDA gebelik: Plasenta ortak olmasına rağmen, her fetüs ayrı amniyon zarıyla çevrilidir. MCDA gebelikler, ikiz gebeliklerin yaklaşık %20'sini oluşturur ve monozigotik gebeliklerin %60 ila %70'ini kapsayan en yaygın monokoryonik gebelik tipidir (50).
2. MCMA gebelik: Fetüsler hem ortak bir plasentayı hem de aynı amniyotik boşluğu paylaşmaktadır. MCMA gebelikler, tüm monokoryonik gebeliklerin yaklaşık %5'ini oluşturan nadir bir gebelik formudur (51). İkiz gebeliklerin genel popülasyondaki tahmini insidansı %1 ila %2 arasında değişmektedir (52). Bu tür gebeliklerde göbek kordonları, genellikle her iki fetüsün büyük kalibreli gövde damarlarını birbirine bağlayan AA anastomozlar aracılığıyla koryonik plakaya yakın yerleşir. Neredeyse tüm monoamniyotik plasentalarda AA anastomozlar bulunurken, bu oran MCDA plasentalarda %80 civarındadır (53). Ayrıca, yapışık ikizler tanım gereği her zaman monoamniyotik olup, bu durumlar genellikle ilk trimesterde kolaylıkla tespit edilebilir. Ancak, bu gebeliklerin prognozu yalnızca monoamniyotikiteye değil, eşlik eden yapısal ve vasküler özelliklere de bağlıdır (34).

Tablo 2.1. Monokoryonik diamniyotik ve monokoryonik monoamniyotik gebelik farkları

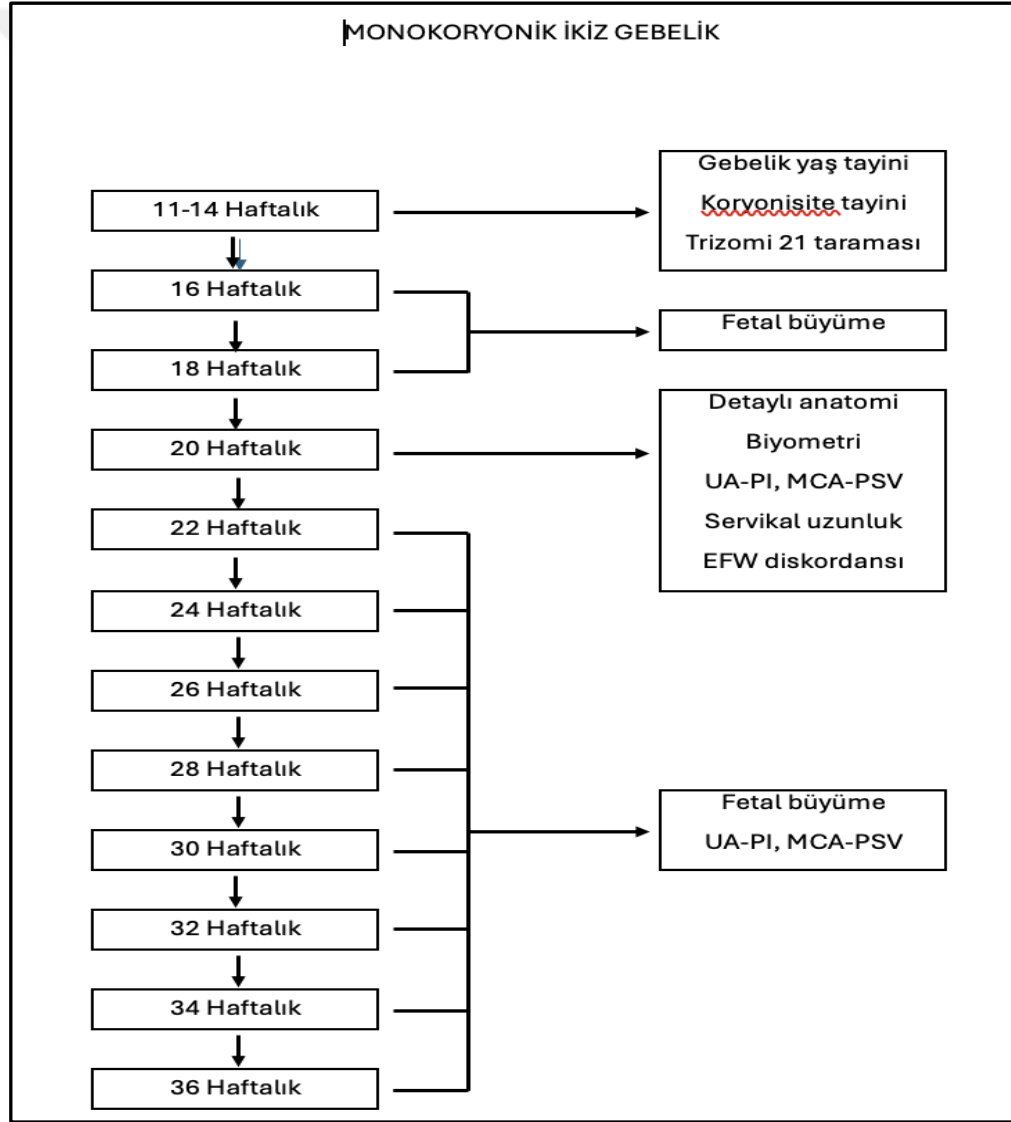
Özellik	MCDA Gebelik	MCMA Gebelik
Plasenta	Tek	Tek
Amniyon Kesesi	İki	Tek
Komplikasyon Riski	Orta	Yüksek
TTTS, TAPS, sFGR Riski	Var	Var
Kord Dolanması Riski	Yok	Yüksek
Doğum Haftası	34-36	32-34
Takip Aralığı	2 hafta	1 hafta

MCDA: monokoryonik diamniyotik, MCMA: monokoryonik monoamniyotik, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, TAPS: ikiz anemi polisitemi sekansı, sFGR: selektif fetal gelişim geriliği

2.4. İkiz Gebeliklerin Takibi

Monokoryonik ve dikoryonik gebelikler arasında; plasental paylaşım, komplikasyonlara yatkınlık, obstetrik yönetim ve prenatal izlem protokolleri açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır (54).

Monokoryonik olmaları nedeniyle MCDA gebelikler yüksek riskli gebelikler sınıfında yer alır ve bu durum, prenatal dönemde daha sık ve dikkatli izlem gerekliliğini beraberinde getirir (49). 16. gebelik haftasından itibaren ise her iki haftada bir ultrasonografik değerlendirme yapılması, olası komplikasyonların erken saptanabilmesi açısından önerilmektedir (55).



Şekil 2.4. Komplikasyonsuz monokoryonik ikiz gebelikte ultrason takibi (44)

2.5. İkiz Gebeliklerde Doğum Zamanlaması ve Yönetimi

- DCDA ikizler: Komplikasyonsuz DCDA ikiz gebeliklerde, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji (ACOG) ile Maternal-Fetal Tıp Derneği (SMFM) tarafından yayımlanan kılavuzlar doğrultusunda, planlı doğumun 38+0 ile 38+6 gebelik haftaları arasında gerçekleştirilmesi önerilmektedir (56).
- MCDA ikizler: Komplikasyonsuz MCDA ikiz gebeliklerde, doğumun 36+0 ile 36+6 gebelik haftaları arasında planlanması önerilmektedir. Bu yaklaşım, fetal komplikasyon risklerini en aza indirirken, prematüriteye bağlı olumsuz sonuçlardan da kaçınmayı amaçlamaktadır (57).
- MCMA ikizler: MCMA ikiz gebeliklerde, yoğun fetal izleme yapılmasına rağmen, ölü doğum riski neonatal mortaliteye kıyasla daha yüksek olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, bu gebeliklerde doğumun 32+0 ile 34+0 gebelik haftaları arasında planlanması önerilmektedir (58).

MCDA ve MCMA gebelikler, plasentanın ortak kullanımı nedeniyle yüksek riskli gebelikler arasında yer alır. Özellikle MCMA gebeliklerde tek bir amniyon kesesinin varlığı, göbek kordonu ile ilişkili komplikasyonları artırarak fetal kayıp oranını belirgin şekilde yükseltmektedir. Her iki gebelik türünde de erken tanı, yakın prenatal takip ve uygun doğum zamanlaması, fetal mortalite ve morbiditeyi azaltmada kritik rol oynamaktadır (55).

2.6. Monokoryonik İkiz Gebeliklerde Komplikasyonlar

Monokoryonik gebeliklerde karşılaşılan özgün zorluklar, neredeyse tüm olgularda mevcut olan ve her iki fetüsün göbek kordonu dolaşımını birbirine bağlayan plasental vasküler anastomozlardan kaynaklanmaktadır. Bu anastomotik bağlantılar, ikizler arasında hemodinamik etkileşime yol açarak çeşitli komplikasyonlara zemin hazırlar (49). Monokoryonik gebeliklere özgü veya bu gebeliklerde daha sık görülen vasküler anastomozlarla ilişkili başlıca komplikasyonlar şunlardır:

- TTTS
- sFGR

- TAPS
- TRAP

Bunlara ek olarak, yalnızca monokoryonik gebeliklere özgü olmamakla birlikte, tek fetüsün intrauterin ölümü bu gebeliklerde daha yüksek sıklıkla görülmektedir (59).

MCDA ikizlerde en sık mortalite nedeni TTTS iken, monoamniyotik gebeliklerde TTTS daha nadir görülür. Bunun nedeni, neredeyse her zaman mevcut olan AA anastomozların, fetüsler arası kan akışını dengeleyici bir rol üstlenmesidir (60).

MCMA gebeliklerde perinatal mortalite oranları %30 ila %40 arasında bildirilmektedir ve bu ölümler genellikle konjenital anomaliler, prematür doğumlar ve öngörülemeyen fetal ölümlerle ilişkilidir. MCMA gebeliklerde fetal ölümün başlıca etiyolojik nedenleri arasında; büyük çaplı plasental anastomozlar üzerinden gelişen kordon dolanması, düğümlenme ve ani hemodinamik dengesizlikler yer almaktadır (61-63). Perinatal mortalite oranı çoğunlukla 24. gebelik haftasından önce gerçekleşen fetal kayıplarla birlikte yaklaşık %50'ye ulaşmaktadır (59, 64).

Yapışık ikizler: Bu durumun dünya genelindeki insidansının yaklaşık olarak her 100.000 canlı doğumda 1,5 vaka olduğu bildirilmektedir (65). Yapışık ikizler, birleşim bölgelerine göre anatomik olarak sınıflandırılır ve bu sınıflandırmada genellikle birleşim yerini tanımlayan terimler kullanılır; örneğin, göğüs bölgesinden birleşmiş ikizler torakopagus, baş bölgesinden birleşmiş ikizler ise kraniopagus olarak adlandırılır (66). Ultrasonografik değerlendirmede yapışık ikizlerin tanısına katkı sağlayan başlıca bulgular arasında; tek amniyotik kese varlığı, fetüsler arasında cilt bütünlüğünün devamlılığı, paylaşılan organların varlığı, birbirine paralel pozisyonlanma, fetal skolyoz, sıra dışı ekstremiteler yerleşimi ve üçten fazla damar içeren göbek kordonu sayılabilir (67). Bu ikizlerde füzyon bölgesinden bağımsız konjenital anomaliler ve intrauterin ölüm oranları yüksektir (65).

Monokoryonik ikizler ortak bir fetoplasental dolaşımı paylaştıklarından, TTTS, TAPS, sFGR ve TRAP gibi ciddi komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır. Monokoryonik gebeliklere özgü komplikasyonlara ek olarak, monoamniyotik ikizler göbek kordonu dolanması ve yapışık ikizlik gibi hayatı tehdit eden durumlar açısından da yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle, özellikle MCMA ikizlerde gözlenen komplikasyonlar, nörolojik morbidite ve perinatal mortalite oranlarını dikoryonik gebeliklere kıyasla anlamlı düzeyde artırmaktadır (68, 69). Bu bağlamda, MCMA gebeliklerin prenatal süreçte daha sık ve yakından izlenmesi gerekmektedir (32). Koryonisitenin doğru antenatal tayini yalnızca risk sınıflaması ve izlem protokollerinin belirlenmesi açısından değil; aynı zamanda genetik danışmanlık süreçleri, invaziv prenatal girişimler, TTTS ve fetal büyüme anormalliklerinin tanısı ile yalnızca bir fetüsü etkileyen durumların yönetimi açısından da klinik olarak büyük önem taşımaktadır (12).

2.7. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu

2.7.1. Tanım ve Epidemiyoloji

TTTS, monokoryonik ikiz gebeliklerde plasental vasküler anastomozlar aracılığıyla fetüsler arasında dengesiz kan geçişine bağlı olarak gelişen, ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur (70). Bu sendrom, özellikle MCDA ikiz gebeliklerin yaklaşık %9 ila %15'inde görülmektedir (68). Ayrıca, monoamniyotik ikiz gebeliklerde de TTTS gelişme riski bulunmakta olup, bu olgularda insidans yaklaşık %6 olarak bildirilmektedir (63). Erken dönemde tanı konulup uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde, TTTS olguları %80 ila %100 arasında değişen oranlarda perinatal mortaliteyle sonuçlanabilmektedir (71).

Monokoryonik plasentalarda, AV, AA ve VV olmak üzere farklı tipte vasküler anastomozlar bulunabilir. TTTS'in patofizyolojik temelini, AV anastomozlar aracılığıyla donör fetüsten alıcı fetüse tek yönlü kan geçişi oluşturur. Bu durum, fetüsler arasında hacim ve oksijen dağılımında ciddi dengesizliklere yol açar (4).

2.7.2. Patofizyoloji

Monokoryonik ikiz gebeliklerde, plasenta ortak bir dolaşım sistemine sahip olup, damarlar arasında doğrudan anastomozlar bulunur. Bu anastomozlar şu şekilde sınıflandırılır:

- AV anastomozlar: Tek yönlü kan akışı nedeniyle TTTS'nin temel sebebidir.
- AA anastomozlar: Genellikle dengeleyici etkisi vardır, ancak bazı durumlarda ikizler arasında ters kan akışına yol açabilir.
- VV anastomozlar: Nadir görülür ve TTTS için genellikle belirleyici bir rol oynamaz (70).

Dengesiz kan akımı: Dengesiz kan akışı, plasental AV anastomozlar aracılığıyla gelişir. Bu durum, bir fetüse ait koryonik plakadaki arteriyel damarların, diğer fetüsün venöz damarlarıyla aynı plasental kotiledon içinde birleşmesiyle oluşur. Bu birleşme, kotiledon seviyesinde kılcal damar ağı oluşturarak, bir fetüsün arterinden gelen kanın, diğer fetüsün veni aracılığıyla geri dönmesine olanak tanır. Böylece, kotiledon bir fetüs tarafından beslenirken, diğeri tarafından drene edilir (72). Anastomozlar arasında denge sağlanamadığında hidrostatik ve ozmotik kuvvetlerdeki dengesizlik net sıvı transferine neden olur. Bu durum, donör fetüsten alıcı fetüse yönelen sıvı hareketiyle karakterize edilen TTTS fenotipinin gelişimine yol açar (73). Öte yandan, AV anastomozları sayıca ve boyut açısından dengeli olduğunda, çift yönlü akımlar birbirini telafi eder ve TTTS gelişimi engellenmiş olur. Ancak, bazı monokoryonik ikiz gebeliklerde neden bu dengesiz vasküler sistemin ortaya çıktığı ve TTTS ile sonuçlandığı, bazı gebeliklerde ise bu sürecin neden gelişmediği henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (74). AA ve VV anastomozlar ise, AV anastomozlarından yapısal ve fonksiyonel olarak farklılık gösterir. Plasentanın yüzeyinde yer alırlar, kılcal değil uçtan uca bağlantı şeklindedirler ve çift yönlü kan akışına izin verirler. Bu özellikleri nedeniyle, TTTS gelişimine doğrudan katkıda bulunmazlar (75).

Vazoaktif medyatörlerin salınımı: Vazoaktif medyatörler, intravasküler hacimdeki değişimlere karşı fizyolojik bir yanıt olarak salınır ve bu durum, her iki fetüsün kardiyovasküler ve renal fonksiyonları üzerinde belirgin etki yaratır. Kronik hipovolemiye maruz kalan donör fetüste, renal hipoperfüzyon sonucunda renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur. Bu sistemin devreye girmesiyle birlikte, intravasküler hacmi dengelemek ve sistemik kan basıncını sürdürmek amacıyla renin, anjiyotensin II, aldosteron ve vazopressin gibi vazoaktif maddelerin salınımı artar (76, 77). Bu fizyopatolojik süreç, ağır olgularda donör fetüste oligüriye, amniyotik sıvı miktarında belirgin azalmaya (anhidramnios) ve karakteristik olarak tanımlanan "sıkışmış ikiz" görünümüne neden olabilir (78). Öte yandan, alıcı fetüste kronik hipervolemi gelişir ve bu durum, kardiyak atriyumların gerilmesine bağlı olarak atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımını tetikler. Ventriküler gerilme ise beyin natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin artmasına yol açar (79). Bu hormonlar, vazodilatasyon, natriürez ve RAAS baskılanmasını teşvik ederek alıcı fetüste poliüri gelişmesine ve buna bağlı olarak polihidramnios oluşmasına yol açar. Ancak süreç ilerledikçe, alıcı fetüste sürekli hacim yüklenmesi, artmış endotelin-1 düzeyleri ve donör fetüsten AV anastomozlar aracılığıyla geçen yüksek düzeyde RAAS mediatörlerine maruz kalınması, hipertansif kardiyomiyopati gelişimine neden olabilir. Bu tablo, alıcının kendi RAAS sisteminin aşağı regülasyonuna rağmen ortaya çıkabilmektedir (80-82). Süreç ilerledikçe ortaya çıkan venöz hipertansiyon, intravasküler sıvının interstisyel kompartmanlara geçişine neden olur ve bu durum, fonksiyonel lenfatik drenajın bozulmasına yol açarak hidrops fetalis gelişimini tetikleyebilir (83).

AA anastomozlarının eksikliği: AA anastomozların, dengesiz AV anastomozlar aracılığıyla meydana gelen fetüsler arası hacim farklılıklarını dengeleyerek, TTTS gelişimine karşı koruyucu bir rol üstlendiği öne sürülmektedir (84, 85). TTTS görülen olgularda AA anastomozların ya çok nadir bulunması ya da tamamen yokluğunun saptanması, bu anastomozların sendroma karşı koruyucu etki gösterdiği yönündeki hipotezi desteklemektedir (86).

İzlem

TTTS açısından risk taşıyan gebeliklerde izlem, genellikle gebeliğin 16. haftasında, yani ikinci trimesterin başlangıcında başlatılır ve 36. gebelik haftasına kadar düzenli olarak sürdürülür (44). TTTS'nin başlangıcı çoğunlukla progresif bir seyir izler ve genellikle 16. gebelik haftasından itibaren ortaya çıkar. Bununla birlikte, bazı olgularda sendrom ani bir şekilde gelişebilir ve gebeliğin daha ileri haftalarında da klinik olarak belirgin hâle gelebilir (74, 87).

Tablo 2.2. İkizden ikize transfüzyon sendromunda gestasyonel haftalara göre ultrasonografi amaçları ve sıklığı

Gebelik Yaşı	USG Amacı ve Sıklığı
11-14. Hafta	- Gebelik yaşının belirlenmesi - Koryoamniyotik membranların değerlendirilmesi - NT ölçümü
16-18. Hafta	- Fetal boyut - Fetal mesanelerin varlığı - AMV - MCA-PSV Doppler
20. Hafta	- Fetal boyut - Plasenta kord yerleşiminin değerlendirilmesi
20-22. Hafta	- Servikal uzunluğun transvajinal USG ölçümü - Fetal ekokardiyogram
22-32. Hafta	- Her 4 haftada bir fetal büyümenin seri muayenesi - Aşağıdakilerin her 2 haftada bir ölçümü: - Fetal mesane varlığı - MCA-PSV Doppler - Umbilikal arterde son diyastolik hızın Doppler ölçümü
32-36. Hafta	- Her 4 haftada bir fetal büyümenin seri muayenesi - Haftalık: - MCA-PSV Doppler - Umbilikal arterde son diyastolik hızın Doppler ölçümü - Biyofizik profili puanı

NT: ense saydamlığı, MCA-PSV: orta serebral arter tepe sistolik hızı, AMV: amniyotik sıvı miktarı

2.7.3. Tanı Kriterleri

TTTS doğum öncesi tanısı, monokoryonik plasentaya sahip ikiz gebeliklerde, oligohidramnios ve polihidramniosun birlikte saptandığı tipik amniyotik sıvı uyumsuzluğu dizisinin ultrasonografik olarak gösterilmesine dayanır. Bu tanının konulabilmesi için, uyumsuz amniyotik sıvı dağılımına yol açabilecek diğer fetal ya da plasental patolojilerin dışlanması gereklidir. Oligohidramnios, maksimum dikey amniyotik sıvı cebinin <2 cm olmasıyla tanımlanırken, polihidramnios için bu değer genellikle >8 cm olarak kabul edilir (2).

Tanı sonrası fetal değerlendirme ve olası bulgular

16 ila 18. gebelik haftaları arasında, TTTS'nin değerlendirilmesi ve evrenmesi amacıyla ileri düzey ultrasonografik incelemeler büyük önem taşır. Bu süreçte, hastalığın şiddetinin belirlenebilmesi için umblikal arter (UA), umblikal ven (UV) ve duktus venosus (DV) Doppler incelemeleri yapılmalıdır. Ayrıca, TTTS'ye eşlik edebilecek TAPS olasılığını değerlendirmek amacıyla MCA-PSV ölçümü gereklidir (44). Ayrıca, kapsamlı bir fetal anatomik değerlendirme de bu haftalarda mutlaka gerçekleştirilmelidir. İkiz gebeliklerde konjenital anomali riski artmış olup, bu risk monokoryonik ikizlerde dikoryonik olanlara göre daha yüksektir (88). Oligohidramnios veya fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilecek yapısal anomaliler, TTTS ile sFGR ya da üst-alt üriner sistem anomalileri arasında yapılacak ayırıcı tanı açısından kritik öneme sahiptir (89). Bununla birlikte, TTTS'li gebeliklerde hidrops fetalis gelişimi de değerlendirilmelidir. Bir veya her iki fetüste asit, plevral/perikardiyal efüzyon ve deri altı ödemi gibi bulgularla karakterize hidrops saptanabilir. Hidrops çoğunlukla alıcı fetüste izlenir ve hastalığın şiddet derecesini belirlemede önemli bir prognostik kriter olarak kabul edilir (70).

Mesane boyutunun değerlendirilmesi: TTTS'nin evrelemesinde dikkate alınan önemli parametrelerden biridir. Donör fetüste mesane boyutu genellikle azalmış ya da belirli durumlarda normal sınırlarda olabilirken; alıcı fetüste mesane distansiyonu daha sık gözlenir ve mesane boyutu normalin üzerinde olabilir. Bu bulgular, hastalığın şiddetini belirlemede yardımcı klinik göstergelerdendir (70). Ayrıca, biyometrik değerlendirme de TTTS yönetiminde temel unsurlardan biridir.

Fetal büyüme kısıtlılığı, özellikle donör ikizde yaygın olarak görülür ve TTTS'nin olası komplikasyonlarından biridir. Literatürde, donör fetüslerin %50'den fazlasında büyüme geriliği geliştiği bildirilmektedir (75).

Alıcı ikiz: Fonksiyonel ya da anatomik pulmoner atrezi ve/veya stenoz gibi sağ ventrikül çıkış yolu anomalileri, alıcı fetüslerde gelişebilecek kardiyak komplikasyonlar arasında yer almakta olup, bu bulgular alıcı ikizlerin yaklaşık %10'unda rapor edilmiştir (90-93). Kardiyak hipertrofi, TTTS'li gebeliklerde bir ya da her iki fetal ventrikülde gelişebilmektedir. Ultrasonografik değerlendirme ile saptanan bu durum, gebelik yaşına göre iki standart sapmadan büyük ölçülen ventrikül duvarı ya da interventriküler septum kalınlığı olarak tanımlanır. Sağ ventrikül disfonksiyonu, sol ventrikül disfonksiyonuna göre yaklaşık iki ila üç kat daha sık görülmektedir. Ancak ekokardiyografik çalışmalar, TTTS'nin erken evrelerinde sol ventrikül dolum basınçlarında artış olabileceğini ve sağ ventriküler sistolik fonksiyon bozulmadan önce sol ventrikülde sistolik fonksiyonun azalabileceğini göstermektedir (94). Fetal dönemde sağ ventrikül, kalbin baskın pompalama görevini üstlendiğinden, sağ taraflı kardiyak disfonksiyonun TTTS'de sık görülmesi şaşırtıcı değildir. DV Doppler incelemesinde, ters yönlü "a" dalgasının yanı sıra, azalmış miyokardiyal kontraktilite ve ileri derecede triküspit yetersizliği gibi kardiyak disfonksiyona işaret eden bulgular tanımlanabilir. Ayrıca, pulmoner arterin fonksiyonel obstrüksiyonu, aort arkından DA'a doğru ters yönlü dolum izlenmesiyle saptanabilir (81).

Donör ikiz: Donör ikiz genellikle normal bir ekokardiyograma sahiptir. İleri evrelerde donörde düşük çıkışlı kalp yetmezliği olabilir (90).

2.7.4. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Evreleri (Quintero Sınıflaması) (70)

Tablo 2.3. İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Sınıflaması (Quintero Sınıflaması)

Evre 1 • Oligohidramnios ve polihidramnios • Donör ikizin mesanesi görünüyor • Her iki ikizde de Doppler indeksleri (UA, UV, DV) normaldir
Evre 2 • Oligohidramnios ve polihidramnios • Donörün mesanesi görüntülenemiyor • Her iki ikizde de Doppler indeksleri (UA, UV, DV) normaldir
Evre 3 • Oligohidramnios ve polihidramnios • Anormal Doppler indeksleri: İkizlerden birinde aşağıdakilerden en az biri mevcuttur: UA'da yok veya ters diyastolik hız, DV'nin a dalgasında ters akış veya UV'de pulsatil akış
Evre 4 • Oligohidramnios ve polihidramnios • Fetüslerden biri veya her ikisi hidrops belirtileri gösteriyor
Evre 5 • Oligohidramnios ve polihidramnios • Fetüslerden biri veya her ikisi de ölür

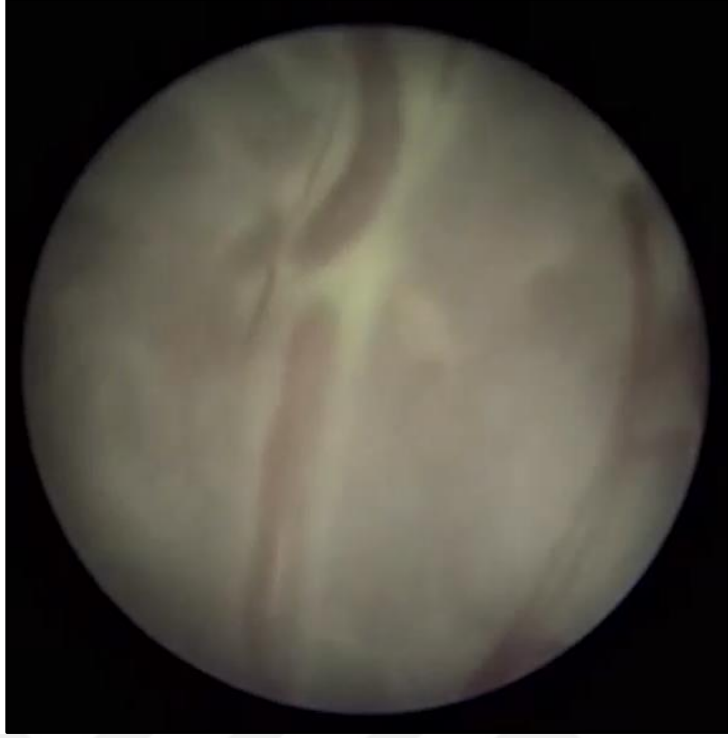
UA: umbilikal arter, UV: umbilikal ven, DV: duktus venosus

2.7.5. Evre I İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Yönetimi

Evre I TTTS tanısı alan ve maternal semptomların bulunmadığı ya da mevcut semptomların tolere edilebilir düzeyde olduğu, ayrıca transvajinal servikal uzunluğu 30 mm'nin üzerinde olan gebeliklerde hastalık progresyonu açısından ultrasonografik takip tercih edilmektedir. Bu izlem sürecinde, amniyotik sıvı hacminin haftada iki kez değerlendirilmesi önerilmektedir (95). Fetal büyüme değerlendirmesi, TTTS açısından risk taşıyan gebeliklerde her 3 ila 4 haftada bir gerçekleştirilmelidir. Eğer seçici fetal büyüme geriliği saptanırsa (bir fetüsün tahmini fetal ağırlığı (EFW) %10 persantilin altındaysa) UA ve DV Doppler akım

alışmaları haftalık olarak yapılmalıdır (96). Ayrıca, 16. gebelik haftasından itibaren, TTTS ve ilişkili komplikasyonları izlemek amacıyla MCA PSV, UA, UV ve DV dahil olmak üzere haftada iki kez Doppler kan akımı değerlendirmeleri gerçekleştirilmelidir (97). TTTS'nin evresi ve klinik bulguları stabil kaldığı sürece, ACOG ve Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği (ISUOG), herhangi bir ek komplikasyon gelişmediği takdirde doğumun 34+0 ile 37+6 gebelik haftaları arasında planlanmasını önermektedir (56).

Fetoskopik lazer ablasyonu, plasental yüzeydeki anormal vasküler anastomozların hedeflenerek koagüle edilmesini amaçlayan ve TTTS yönetiminde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem, yalnızca semptomatik rahatlama sağlayan amnioredüksiyona kıyasla, genellikle tekrarlayan müdahalelere daha az ihtiyaç duyulmasıyla öne çıkar (98). Gebelik yaşı 26 haftanın üzerinde olan, evre I TTTS tanılı ve şiddetli polihidramnios nedeniyle ≤ 25 mm servikal uzunluk saptanan ya da belirgin solunum sıkıntısı ve/veya erken doğum kasılmaları gibi klinik olarak zorlayıcı semptomlar gösteren hastalarda, uterusun aşırı distansiyonunu azaltmak ve buna bağlı olarak maternal semptomları hafifletmek amacıyla seri amnioredüksiyon işlemleri uygulanmaktadır (99, 100). Amnioredüksiyon işleminin, semptomatik rahatlamaya ek olarak bazı TTTS olgularında hastalığın seyrini olumlu yönde etkileyebileceği ve klinik iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir (100).



Şekil 2.5. Fetoskopik lazer koagülasyonu öncesinde, plasental yüzeyde izlenen arter-ven anastomoza ait görünüm. Koyu renkli yapı arter, açık renkli yapı ise venöz damar olarak izlenmektedir.



Şekil 2.6. Fetoskopik lazer koagülasyonu sonrasında anastomoz bölgesinin görünümü. Lazer uygulaması ile damarlar termal olarak koagüle edilmiş ve vasküler bağlantı sonlandırılmıştır.

2.7.6. Evre II ile IV İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Yönetimi

Evre II ile IV arasındaki TTTS olgularında müdahale endikasyonu bulunmaktadır; zira yalnızca beklemeye dayalı yönetimin uygulandığı durumlarda olumsuz perinatal sonuçlara sıklıkla rastlanmaktadır. Gebeliğin 16 ila 26. haftaları arasında, evre II ile IV arasında sınıflandırılan TTTS olgularında, plasental vasküler anastomozların fetoskopik lazer ablasyonu, günümüzde kesin tedavi yaklaşımı olarak tercih edilen en etkin prosedürdür (72).

>26. gebelik haftasında teknik olarak uygulanabilir olduğu durumlarda, plasental anastomozların fetoskopik lazer cerrahisiyle koagülasyonu, yalnızca semptomatik rahatlama sağlayan amnioredüksiyon işlemine kıyasla tercih edilen tedavi yöntemidir (73).

2.7.7. Evre V İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Yönetimi

Monokoryonik ikiz gebeliklerde fetüslerden birinin intrauterin ölümü durumunda, en büyük klinik endişe, ortak plasental dolaşım nedeniyle sağ kalan ikizde gelişebilecek intrauterin ölüm (%10 olasılık) veya nörolojik hasar (%10 ila %30 oranında) riskidir (72). Yönetim, TTTS'siz monokoryonik ikiz gebeliklerdekiyle aynıdır (101).

2.8. Monokoryonik İkizlerde Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı

2.8.1. Tanım ve Epidemiyoloji

sFGR, monokoryonik ikiz gebeliklerde plasental perfüzyonun fetüsler arasında eşit olmayan şekilde dağılması sonucunda, fetüslerden birinde intrauterin büyüme geriliği gelişmesiyle karakterize edilen bir komplikasyondur. Bu durum, monokoryonik gebeliklerin yaklaşık %10–15'inde görülmektedir (102).

Bu tablo, plasental perfüzyonun asimetric dağılımı ve yetersiz vasküler gelişim sonucunda ortaya çıkarak fetüsler arasında belirgin hemodinamik dengesizliklere yol açabilir (8). Monokoryonik plasentalarda, tek bir dolaşım sisteminin bulunması nedeniyle, fetüsler arasında AV, AA ve VV anastomozlar sıkça gözlenir. sFGR ise, çoğunlukla bu anastomozların dağılımına bağlı olarak plasental perfüzyonun eşit olmaması durumunda gelişir (4).

Her iki EFW %10 persantilin altında olduğunda, gebelik yaşıyla uyumsuz fetal gelişim söz konusu olduğu için fetüsler gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) olarak değerlendirilmelidir.

sFGR terimi ise geleneksel olarak, fetüslerden birinin EFW değerinin %10 persantilin altında olması ve ikizler arası ağırlık farkının %25'ten fazla olması durumlarında kullanılmaktadır. ACOG ise, EFW açısından %15 ila %25 arasında değişen farkların da diskordan fetal büyüme olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (103).

2.8.2. Patofizyoloji

sFGR, plasental damarlanmanın fetüsler arasında homojen olmayan şekilde dağılımı sonucunda gelişir. Bu durum, genellikle UA perfüzyonunun yetersiz olduğu fetüste belirgin büyüme geriliği ile kendini gösterir. Plasental dolaşımdaki bu asimetrik yapı nedeniyle fetüsler arasında anlamlı düzeyde kan akımı farkı olduğunda, bu tablo klinik olarak sFGR olarak tanımlanır (104).

Plasental Paylaşım ve Kan Akımı Bozuklukları

Monokoryonik gebeliklerde, plasenta genellikle fetüsler arasında eşit olmayan oranlarda paylaşılır (105). sFGR olgularında, bir fetüse ulaşan plasental perfüzyon oranı %30'un altındaysa, bu fetüste ciddi düzeyde büyüme geriliği gelişme riski artar (106). Düşük perfüzyon alanına sahip fetüste, AV anastomozlar aracılığıyla gelişen hemodinamik dengesizlikler, kronik hipoksi, asidoz ve ilerleyen dönemde organ yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (107).

Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığının Fetal Etkileri

- Kritik düzeyde hipoksik ortama maruz kalan fetüste, ciddi intrauterin büyüme geriliği gelişebilir (108).
- Serebral hipoperfüzyon, periventriküler lökomalazi ve uzun vadede serebral palsy riskinde artış gibi nörolojik sekeller oluşabilir (109).
- Ani intrauterin fetal ölüm riski saptanabilir (110).
- Kardiyak fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (111).

Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığının Fizyopatolojik Mekanizmaları

- Fetüsler arası hemodinamik dengesizlik: Plasental damar ağındaki asimetrik dağılım ve yapısal bozukluklar, fetüslerden birine yeterli kan akımını engeller (112).
- Anastomotik ters akım riski: Özellikle AV anastomozlar üzerinden düşük perfüzyona sahip olan fetüs, normal perfüzyonlu fetüse kan yönlendirmek zorunda kalarak kardiyovasküler yük altında kalabilir (113).

2.8.3. Tanısal Yöntemler

sFGR tanısı, prenatal dönemde yapılan ultrasonografi ve Doppler ultrasonografik incelemeler ile konulmaktadır. Tanıya yönelik temel bulgular şunlardır:

- Fetüsler arasında belirgin ağırlık farkı: Büyük fetüsle karşılaştırıldığında, diğer EFW %25 veya üzeri fark saptanması, sFGR için tanı koydurucu olabilir (102).
- DV Doppler incelemesinde dalga formu bozuklukları, özellikle ters “a” dalgası veya izo/negatif akım (114).
- UA Dopplerinde end-diastolik akım kaybı veya ters yönlü akım varlığı (114).
- Amniyotik sıvı hacmi farkı olmaksızın yalnızca fetal ağırlıklarda belirgin farkın olması, TTTS’den ayırıcı tanıda sFGR lehine destekleyici bir bulgudur (113).

2.8.4. Sınıflama

sFGR, prenatal Doppler incelemelerinde elde edilen UA akım paternlerine göre üç temel tipe ayrılmaktadır:

- Tip 1: UA diyastolik akım normaldir, ancak fetüsler arasında belirgin ağırlık farkı mevcuttur.
- Tip 2: UA Dopplerinde diyastolik akım kaybı izlenir.
- Tip 3: UA aralıklı ters akım saptanır; bu patern değişken prognoz ve ani kötüleşme riski ile ilişkilidir (38, 115).

Tablo 2.4. Selektif fetal gelişim kısıtlılığı tanı ve sınıflaması (116)

Tanı	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Bir ikizin tahmini ağırlığının 10. persentilin altında olması veya ikiz tahmini ağırlıklarında %25'ten fazla uyumsuzluk olması	• Umbilikal arterinde normal /pozitif Doppler akımı • Hafif ikizler arası ağırlık uyumsuzluğu • Genellikle her iki ikiz için de olumlu sonuç: Büyüme kısıtlılığı olan ikizin fetal ölüm riski çok düşük	• Umbilikal arterinde son diyastolik akımın yokluğu/tersliği • En kötü prognoz: Büyümü kısıtlılığı olan ikizlerde fetal ölüm riskinin yüksek olması • Doğumda ortalama gebelik yaşı:29 hafta gebelik	• Umbilikal arterinde aralıklı yokluk/ters diyastolik akım • Orta vadeli prognoz: Büyüme kısıtlı ikizlerde fetal ölüm riski %10 ila %15 • Genellikle 32 hafta veya daha uzun gebelik süresine kadar yaşarlar

2.8.5. Tip 1 Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı Yönetimi

İkinci trimesterde tanısı konulan hafif şiddetteki sFGR olgularında, algoritmalara dayalı olarak tanı anından itibaren başlatılan haftalık ultrasonografik takip (özellikle UA ve MCA Doppler ölçümleri) önerilen izlem yaklaşımıdır. 28 ila 32. gebelik haftaları arasında bu izleme, haftalık biyofizik profil (BPP) değerlendirmesi ile desteklenmelidir (117). Eğer UA pulsatilite indeksi (PI) %95 persentilin üzerine çıkar veya MCA PI %5 persentilin altına düşerse, gözetim sıklığı haftada ikiye çıkarılmalı ve bu süreçte DV dalga formundaki anormallikler de dikkatle izlenmelidir. Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde, UA Doppler örüntüsünde zamanla kötüleşme, olguların yaklaşık %26'sına kadarında rapor edilmiştir (117). Ancak bu Doppler bozulmalarının gelişimi genellikle haftalar ila aylar içerisinde meydana gelir ve umbilikal arter akımı sürekli ileri yönlü kaldığı sürece, ciddi fetal

bozulma (örneğin venöz Doppler anormallikleri, düşük BPP skoru, oligohidramnios veya intrauterin fetal kayıp) olasılığı oldukça düşüktür (109, 116, 118).

Doğum zamanlaması: Fetal durumu stabil kalan ve ciddi bozulma belirtileri göstermeyen sFGR olgularında, bu gebelikler her ne kadar bazı yönleriyle düşük riskli izlenim verse de komplikasyonsuz monokoryonik ikiz gebelikler olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü bu grupta, beklenmeyen intrauterin ölüm riski, 37+6 haftaya kadar takip edilebilen düşük riskli ikiz gebeliklere kıyasla daha yüksektir. Bu nedenle, doğumun 34+0 ile 35+6 gebelik haftaları arasında planlanması önerilmektedir (56).

2.8.6. Tip 2 ve 3 Selektif Fetal Gelişim Kısıtlılığı Yönetimi

Yenidoğanın yaşama sınırının altında bulunan gebelik haftalarında, ağır fetal komplikasyonlar veya yaşamla bağdaşmayan anomaliler varlığında, kordon oklüzyonuna dayalı seçici fetal redüksiyon yöntemi uygulanabilir (119-121). Alternatif olarak, ikizler arası plasental vasküler anastomozların fetoskopik lazer ablasyonu da algoritmalarda tanımlandığı şekilde, fetal bozulma belirtileri (örneğin Tip 2 veya Tip 3 sFGR paternleri, venöz Doppler akımında anormallikler) saptandığında terapötik bir müdahale seçeneği olarak değerlendirilebilir (109, 116, 118) veya büyüme kısıtlı fetüsle ilişkili oligohidramnios olan vakalarda düşünülebilir. Eş zamanlı oligohidramnios, yaklaşan fetal ölümle ilişkilendirilmiştir (122, 123). Fetoskopik müdahaleyi kabul etmeyen hastalarda, UA, MCA ve DV Doppler değerlendirmeleriyle haftada iki kez izlem sürdürülmektedir (124). 28. gebelik haftasından itibaren, her ultrasonografi kontrolüne biyofizik profil de eklenir. Doppler parametreleri stabil seyrediyor ve BPP sonuçları güvenilir ise, doğuma kadar ayaktan takip uygulanması uygun bir yaklaşım olarak kabul edilir (124).

Doğum zamanlaması: Tip 2 ve Tip 3 sFGR tanılı gebeliklerde, Doppler bulgularının stabil olması ve fetal gözetim sonuçlarının güven verici düzeyde seyretmesi durumunda, doğum genellikle 30+0 ile 34+0 gebelik haftaları arasında planlanmaktadır. Özellikle UA ters diyastolik akım saptanan olgularda, doğum 30+0 ile 32+0 haftaları arasında gerçekleştirilirken; diyastolik akımın tamamen

kaybolduğu ancak ters akımın bulunmadığı durumlarda ise doğum genellikle 32+0 ila 34+0 haftaları arasında önerilmektedir. Bununla birlikte, standart obstetrik endikasyonlar (örneğin, preeklampsi, ciddi fetal distres, erken membran rüptürü vb.) varlığında, doğum daha erken haftalarda da planlanabilir (102, 107, 125).

2.9. İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı

2.9.1. Tanım ve Epidemiyoloji

TAPS, monokoryonik ikiz gebeliklerde görülen ve plasenta üzerinde yer alan düşük volümlü, kronik AV anastomozlara bağlı olarak bir fetüste anemi, diğer fetüste ise polisitemi gelişmesiyle karakterize edilen özgün bir komplikasyondur (8).

TAPS, patofizyolojik olarak TTTS'den ayrılır; TTTS'de gözlenen ani sıvı kaybı ve hacim yüklenmesi yerine, TAPS daha çok yavaş ilerleyen ve kronik bir transfüzyon süreci sonucunda ortaya çıkar (54).

TAPS olgularının yaklaşık %3-5'i spontan olarak gelişirken, vakaların yaklaşık %16'sı ise fetoskopik lazer ablasyonu sonrasında iatrojenik olarak ortaya çıkmaktadır (113).

2.9.2. Patofizyoloji

Spontan TAPS: Normal monokoryonik plasentalarda ortalama olarak sekiz adet AV anastomozu bulunmakta olup, bu damarların çapı genellikle yaklaşık 4 mm civarındadır (5). Spontan TAPS olgularında, plasenta üzerinde genellikle yalnızca üç ila dört adet, çapı 1 mm'den küçük olan çok ince AV anastomozlar bulunur. Bu küçük çaplı, tek yönlü ve dengesiz bağlantılar, donör ikizden alıcı ikize kırmızı kan hücrelerinin yavaş fakat sürekli geçişine neden olur. Literatürde, bu transfüzyonun yaklaşık günde 5 ila 15 mL (8) olarak belirtilmiştir. Süreç ilerledikçe, bu durum ikizler arasında belirgin hemoglobin düzeyi farkları oluşmasına yol açar (126). Donör ikizde gelişen ilerleyici anemi, zamanla hidrops fetalis tablosuna yol açabilecek ciddi bir hematolojik bozulmaya neden olabilirken; alıcı ikizde oluşan polisitemi, artmış viskoziteye bağlı olarak fetal ve plasental tromboz gelişme riskini artırmaktadır (127, 128). TAPS'ta transfüzyon sürecinin yavaş ve kronik seyretmesi, plasantanın maternal-fetal arayüzünde hemodinamik

adaptasyona olanak sağlar. Bu durumun, klasik TTTS’de sıkça gözlenen amniyotik sıvı hacmi dengesizliğinin TAPS’ta genellikle bulunmamasının temel nedeni olduğu düşünülmektedir (85). AA anastomozlar, TAPS’a ait plasentaların yaklaşık %10 ila %20’sinde de saptanabilmektedir. Ancak bu plasentalar, hem komplikasyonsuz monokoryonik ikiz gebeliklerde gözlenen ve daha fazla sayıda AA anastomoza sahip plasentalara göre, hem de TTTS’ye ait plasentalara kıyasla daha küçük boyutludur (8). TAPS gelişiminde, AA anastomozların hem sayıca az hem de çapça küçük olması önemli bir rol oynamaktadır; zira normal koşullarda bu anastomozlardaki çift yönlü kan akışı, ikizler arasında hemodinamik dengeyi sağlayan koruyucu bir mekanizma işlevi görür. İlginç bir şekilde, TAPS bulunmayan monokoryonik ikiz gebeliklerde, genellikle daha küçük fetüs, daha küçük plasental paya sahiptir. Ancak TAPS olgularında, donör fetüs, çoğu zaman alıcıya kıyasla daha geniş bir plasental alana sahip olmasına rağmen anemi gelişir. Bu durum, plasental paylaşım oranından ziyade vasküler anastomozların niteliğinin TAPS gelişiminde belirleyici olduğunu düşündürmektedir (8).

Lazer ablasyon sonrası TAPS: Lazer ablasyonu ile tedavi edilen TTTS olgularında, plasenta renkli boya enjeksiyon çalışmaları göstermektedir ki, lazer işleminin tam olarak tamamlanmadığı durumlarda, lazer sonrası TAPS gelişebilir (127). Bu durum, genellikle çapı 1 mm’nin altında olan çok küçük AV anastomozların plasentada rezidüel olarak kalmasıyla ilişkilidir. Bu artık anastomozlara tipik olarak AA anastomozlar eşlik etmez ve kan akımı, tek yönlü olarak eski alıcı fetüsten eski donöre doğru yavaş bir şekilde gerçekleşir. Spontan TAPS’ta olduğu gibi, bu dengesiz ve küçük çaplı AV bağlantılar, zaman içinde ikizler arasında belirgin hemoglobin düzeyi farklılıkları gelişmesine neden olur (126). Lazer sonrası TAPS gelişen olgularda, önceki TTTS döneminde alıcı konumunda olan fetüs, bu kez anemik hale gelirken, önceki donör fetüs ise polisitemi geliştirir. Bu durum, TTTS sırasında gözlenen net kan akış yönünün tersine dönmesiyle karakterizedir ve lazer tedavisinden sonra kalan rezidüel AV anastomozların fizyopatolojik etkisini yansıtır (127, 128). Klinik deneyimlere dayanarak, lazer tedavisi sonrası plasentada kalan rezidüel anastomozların kan akış yönü her zaman sabit olmayabilir; bazı durumlarda, bu anastomozlar kanı eski donörden eski alıcıya doğru taşımaya devam ederek, önceki TTTS düzeninin

korunmasına ve dolayısıyla eski alıcının polisitemik, eski donörün ise anemik kalmasına neden olabilir. Bu bağlamda, Solomon tekniği olarak adlandırılan ve plasentanın tüm yüzeyi boyunca, kenarlara kadar uzanan anastomozlar arasının kapsamlı bir şekilde lazerle koagüle edilmesini içeren yaklaşım, lazer sonrası TAPS gelişme riskini azaltmada etkili bir yöntem olarak önerilmektedir (129).

2.9.3. Tanı Kriterleri

TAPS tanısı, prenatal dönemde yapılan MCA-PSV ölçümleri ile konur. Bu tanıda en önemli kriter, iki fetüs arasında MCA-PSV değerleri arasındaki farkın en az 0.5 MoM (medianın katları) veya daha fazla olmasıdır (113).

Ultrasonografik bulgular – TAPS tanısında

- Donör (anemik) fetüste: Orta serebral arter pik sistolik hızı > 1.5 MoM olarak ölçülür; bu, fetal anemi ile ilişkilidir (130).
- Resipiyent (polisitemik) fetüste: MCA-PSV < 1.0 MoM seviyesindedir; bu değer, artmış hematokrit düzeyine işaret eder (130).
- Amniyotik sıvı hacimleri normaldir ve ikizler arasında belirgin sıvı farkı yoktur; bu durum, TAPS'in TTTS'den ayırıcı tanısında önemli bir özelliktir (131).
- Lazer tedavisi sonrası gelişen TAPS vakalarında, plasentada kalan artık AV anastomozlar genellikle küçük çaplı ve asimetrik dağılım gösteren yapılardır (127).

Doğum sonrası tanı kriterleri

Doğum sonrası dönemde TAPS şüphesi, ikizlerden birinin pletorik görünümde olması ve/veya hematokrit düzeylerinde belirgin ayrışma gözlenmesi durumunda gündeme gelmelidir. Bu bağlamda, bir ikizde hematokrit değerinin %45'in altında olması anemi, diğerinde %65'in üzerinde olması ise polisitemi lehine değerlendirilir. TAPS tanısının doğrulanabilmesi için doğum sonrası ölçümlerde ikizler arasındaki hemoglobin farkının $\geq 8,0$ g/dL olması ve retikülosit oranının $> 1,7$ düzeyinde bulunması gereklidir. Retikülosit oranı, donör ikizin retikülosit düzeyinin alıcı ikizin değerine bölünmesi ile hesaplanmaktadır (7, 26).

2.9.4. İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı Evreleri (Slaghekke Sınıflaması)

TAPS, Slaghekke sınıflaması ile 5 evreye ayrılır (8):

Tablo 2.5. Slaghekke Sınıflaması

• Evre 1: MCA-PSV farkı ≥ 0.5 MoM, ancak Doppler anormallikleri yok.
• Evre 2: MCA-PSV farkı ≥ 0.7 MoM, ancak Doppler anormallikleri yok.
• Evre 3: Donör fetüste umbilikal ven pulsasyonu veya resipiyent fetüste venöz akım değişiklikleri.
• Evre 4: Hidrops fetalis gelişimi.
• Evre 5: En az bir fetüs intrauterin kaybedilir.

MCA-PSV: orta serebral arter tepe sistolik hızı, MoM: multiples of medyan

2.9.5. Evre 1 İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı <32 Hafta Yönetimi

TAPS tanısı almış gebeliklerde, hastalığın seyri ve evre ilerlemesinin değerlendirilmesi amacıyla haftalık Doppler ultrasonografik takip önerilmektedir. Eğer klinik tablo stabil seyrediyor, yani ne progresyon ne de spontan regresyon izlenirse, doğumun 34+0 ile 37+0 gebelik haftaları arasında planlanması uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (132). Daha karmaşık vakalar bu aralığın ilk 10 gününde, daha az karmaşık vakalar ise bu aralığın son 10 gününde doğum yapar (132).

2.9.6. Evre 2 İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı <32 Hafta Yönetimi

Evre 2 TAPS olgularında, hastalığın devamlılığı veya ilerleme eğilimi, haftada iki kez gerçekleştirilen Doppler ultrasonografik değerlendirmelerle izlenmelidir. Bu takiplerde, özellikle fetal kardiyak yetmezlik bulguları ile TAPS'a ikincil gelişen ultrasonografik işaretler —örneğin heterojen plasental ekojenite ve "yıldızlı karaciğer" görünümü— dikkate alınmalıdır. Eğer Evre 2 TAPS geriler veya stabil seyrini korursa, doğum 34+0 ile 37+0 gebelik haftaları arasında planlanmalıdır. Daha karmaşık vakalar, bu aralığın ilk 10 gününde, daha az riskli ve stabil seyreden olgular ise son 10 gününde doğurtulmalıdır (133). Evre 2 TAPS, bir ila iki haftadan uzun süre devam eder ya da progresyon gösterirse ve gebelik yaşı <32 hafta ise, vaka yönetimi Evre 3 veya Evre 4 TAPS protokollerine göre

yeniden yapılandırılmalıdır. Öte yandan, Evre 2 TAPS ilerleme gösterirse veya bir-iki haftadan uzun sürer ve gebelik yaşı 32–34 haftalara ulaşmışsa, bu durumda doğum gerçekleştirilmelidir (133).

2.9.7. Evre 3 veya 4 İkiz Anemi-Polisitemi Sekansı <32 Hafta Yönetimi

Lazer ablasyonu sonrasında gelişen TAPS olgularında, prognozun kötü olduğu durumlarda, işlemden sonraki ilk iki hafta içinde gebeliğin sonlandırılması klinik olarak değerlendirilebilir. Bunun mümkün olmadığı ya da tercih edilmediği durumlarda ise, 28+0 gebelik haftasına kadar yeniden lazer ablasyonu uygulanması önerilmektedir (6, 134). 28+0 gebelik haftasından önce spontan olarak gelişen TAPS olgularında, fetoskopik lazer ablasyonu, mevcut veriler ışığında muhtemelen en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Alternatif olarak, anemik fetüse kırmızı kan hücresi transfüzyonu uygulanması da tercih edilebilir. Bu amaçla hem intravenöz hem de intraperitoneal transfüzyon teknikleri, fetal anemiyi düzeltmede kabul edilebilir yöntemler arasında yer almaktadır (135). 28+0 ile 32+0 gebelik haftaları arasındaki spontan veya lazer sonrası gelişen TAPS olgularında, tedaviye yönelik iki farklı strateji klinik açıdan makul kabul edilmektedir. Bazı merkezler, yalnızca anemik fetüse intrauterin transfüzyon uygulamayı tercih ederken; diğer merkezler, anemik fetüse transfüzyona ek olarak, polisitemik fetüste hiperviskoziteye bağlı komplikasyonları azaltmak amacıyla kısmi değişim transfüzyonu uygulamaktadır (135).

2.10. Plasenta

Plasenta, embriyonun intrauterin ortamda sağlıklı gelişimini sürdürebilmesi için gerekli olan oksijen, besin öğeleri ve endokrin destek gibi yaşamsal unsurları sağlayan temel bir organdır (136). Plasental gelişim sürecinde meydana gelen bozukluklar, sıklıkla fetal gelişme geriliği, preeklampsi ve plasental yetmezlik gibi ciddi obstetrik komplikasyonlara zemin hazırlar. Bu bağlamda, plasantanın morfogenez, fizyolojisi ve fonksiyonel özelliklerinin ayrıntılı biçimde anlaşılması, perinatal sağlık açısından kritik bir öneme sahiptir (137).

2.10.1. Plasentanın Oluşum Mekanizması

Plasenta, gebelik sırasında gelişen ilk organ olma özelliğini taşır ve embriyo ile anne arasındaki metabolik, gaz alışverişi ve endokrin işlevlerin yürütülmesinde temel rol oynayan geçici bir yapıdır. Embriyonik ve maternal dokuların karşılıklı etkileşimi sonucu gelişen bu yapı, gebeliğin devamlılığını sağlamakla birlikte, fetüsün korunması, oksijen ve besin maddelerinin taşınması, fetal atık ürünlerinin uzaklaştırılması ve hormonal regülasyonun gerçekleştirilmesi gibi çok yönlü görevleri üstlenir. Dolayısıyla, plasentanın fizyolojik işlevleri, intrauterin yaşamın sürdürülebilirliği açısından vazgeçilmezdir (138). Plasental gelişim, embriyonun blastokist aşamasına ulaşmasıyla birlikte başlar ve gebeliğin ilerleyen haftalarında, hem fetal (korionik) hem de maternal (desidua) kökenli dokuların katkısıyla giderek daha kompleks ve fonksiyonel bir yapı haline dönüşür (139).

2.10.2. Plasentanın Anatomik Yapısı

- Koriyon ve Amniyon: Monokoryonik ikiz gebeliklerde, fetüsler ortak bir koriyon (dış zar) yapısını paylaşırken, genellikle her biri kendine ait bir amniyon (iç zar) kesesi içerisinde gelişir. Bu durum, literatürde MCDA gebelik olarak tanımlanır. Ancak bazı olgularda, fetüslerin aynı amniyotik kesede birlikte bulunması söz konusu olabilir; bu durumda gebelik tipi MCMA olarak adlandırılır (140).
- Anastomozlar: Monokoryonik plasentalarda, fetüsler arasında AA, VV ve AV olmak üzere çeşitli tiplerde vasküler anastomozlar bulunabilir. Bu damarsal bağlantılar, fetüsler arasında doğrudan kan akışına olanak tanır ve özellikle hemodinamik dengenin bozulduğu durumlarda, TTTS gibi ciddi perinatal komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlayabilir (30).

2.10.3. Plasentanın Morfolojik Özellikleri

- Plasental Morfoloji: Monokoryonik ikiz gebeliklerde plasenta genellikle tek bir disk şeklinde gelişmekte olup, her iki fetüsün göbek kordonu da bu ortak plasental yapıya insersiyon göstermektedir. Yüzeyel damarların dağılım paternleri ve özellikle vasküler anastomozların varlığı ve tipi, fetüsler arasındaki kan akımının yönü ve miktarını belirleyerek hem fizyolojik dengeyi hem de potansiyel komplikasyon riskini etkiler (141).
- Kordon İnsersiyon Özellikleri: Göbek kordonlarının plasentaya bağlanma şekli, fetal oksijen ve besin alışverişinin etkinliği açısından kritik bir rol oynar. Özellikle velamentöz insersiyon gibi anomaliler, monokoryonik ikiz gebeliklerde velamentöz kord insersiyonu, plasental dolaşımın dengesizliğine yol açarak sFGR ve TTTS gibi komplikasyonların gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (142).

Bu anatomik ve morfolojik özelliklerin bütüncül olarak değerlendirilmesi, monokoryonik ikiz gebeliklerde karşılaşılan perinatal komplikasyonların tanınması, izlenmesi ve yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Plasental vasküler bağlantıların sayısı, tipi ve düzeni, TTTS gibi hemodinamik bozuklukların gelişiminde belirleyici faktörler arasında yer alır (143).

2.11. Monokoryonik Plasentaların Yapısal Özellikleri

Monokoryonik ikiz gebeliklerde, fetüsler ortak bir plasental yapı üzerinden gelişimlerini sürdürürler ve bu tek plasenta, her iki fetüs tarafından eşzamanlı olarak paylaşılır. Bu tür plasentaların morfolojik ve yapısal özellikleri, başta vasküler anastomozların varlığı, ikizler arası membran yapısı ve plasental perfüzyonun dağılım paterni olmak üzere çeşitli faktörlerle tanımlanır ve bu unsurlar, perinatal seyir üzerinde doğrudan belirleyici olabilir (85).

2.11.1. Plasenta Yapısı ve Membran Özellikleri

Monokoryonik ikiz gebeliklerde fetüsleri birbirinden ayıran ince ve yarı saydam bir septum mevcuttur. Diamniyotik septum, bitişik iki amniyotik zarın birleşiminden oluşur ve birinci trimester ultrasonografisinde ayrı yapılar olarak gözlemlenebilir. Eğer ikizler yalnızca iki ince amniyotik zar ile ayrılıyorsa, bu

durum MCDA gebelik olarak tanımlanır. Buna karşılık, ikizler arasında üç tabakadan oluşan bir membran bulunuyorsa bu durum dikoryonik ikiz gebeliğe işaret eder. Dikoryonik ikizlerde, her bir fetüsün ayrı bir plasental dolaşımı bulunduğundan, vasküler anastomozların yokluğu transfüzyon dengesizliklerinin gelişimini büyük ölçüde engeller ve bu tür komplikasyonlar oldukça nadir görülür (144, 145).

2.11.2. Vasküler Özellikler

Monokoryonik plasentaların büyük çoğunluğunda vasküler anastomozlar bulunur; bu yapılar, dolaşımdaki kanın iki fetüs arasında geçişine olanak tanıyarak transfüzyon dengesizliklerine neden olabilir ve fetüslerin hemodinamik durumlarını birbirine bağımlı hale getirebilir (4). Bu bağlamda, “vasküler ekvator” terimi, plasenta yüzeyinde yer alan tüm anastomozları birbirine bağlayan hayali hattı ifade eder (146).

Anastomozlar, plasentanın koryonik yüzeyinde doğrudan gözlemlenebilir ve genellikle iki ana tipe ayrılır: yüzeysel ve derin anastomozlar. Yüzeysel anastomozlar, AA ve VV anastomozları kapsar. AA ve VV anastomozları çift yönlüdür. Bu özellikleri sayesinde, söz konusu anastomozlar ikizler arasında karşılıklı ve esnek bir kan alışverişi sağlayarak gerektiğinde AV anastomozlarının etkilerini dengeleyici bir rol üstlenebilirler (147).

Çoğu monokoryonik plasentada yalnızca bir adet AA anastomoz bulunur. Bu anastomozlar, TTTS ve TAPS gibi kronik transfüzyon dengesizliklerine karşı koruyucu bir rol oynayabilir (148). AA anastomozunun çapı, genellikle derin ve tek yönlü olan AV anastomozlarının boyutuyla orantılıdır. Plasental dokunun ikizler arasında eşit olmayan şekilde dağıldığı durumlarda, büyük çaplı anastomozlar aracılığıyla gerçekleşen yoğun kan alışverişi, daha küçük plasenta payına sahip olan ikiz için oksijen ve besin desteğini artırabilir (149). Bu tip plasentalar çoğunlukla belirgin bir AA anastomozu içerir ve bu büyük AA üzerinden gerçekleşen çift yönlü akım paterni, küçük ikizin UA ya hiç akım olmaması ya da aralıklı akım şeklinde kendini gösterebilir (150). Bu nedenle, büyük çaplı bir AA anastomozu, daha küçük plasental paya sahip olan ikiz için dengeleyici bir avantaj sağlayabilir. Ancak, küçük ikizin intrauterin ölümü durumunda, AA anastomozu aracılığıyla ani bir

transfüzyon dengesizliği meydana gelebilir (151). Bu akut durum, hayatta kalan ikizde ciddi volüm kaybına yol açarak, ikili fetal kayıpla sonuçlanabilir veya hipoksik-iskemik beyin hasarı gibi ciddi nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. AA anastomozunun aksine, VV anastomozlar monokoryonik plasentaların yalnızca yaklaşık beşte birinde bulunur (149). Düşük basınçlı yapıları nedeniyle VV anastomozlar, kompresyona karşı daha hassas olup TTTS gelişim riskini artırabilir. Bununla birlikte, plasental paylaşımın eşit olmadığı durumlarda, VV anastomozun varlığı daha küçük plasenta payına sahip ikize fayda sağlayabilir. Bu sayede, küçük ikiz, VV bağlantısı üzerinden plasental yüzey alanını fonksiyonel olarak genişleterek oksijen ve besin teminini artırabilir.

AV anastomozlar, yüzeyde izlenebilmelerine rağmen, gerçek damar bağlantıları plasental parankimin derin katmanlarında, kapiller düzeyde gerçekleştiği için “derin” anastomozlar olarak sınıflandırılır. Bu yönüyle, doğrudan koryonik yüzeyde yer alan ve daha yüzeysel bağlantılar olan AA ve VV anastomozlardan ayrılırlar (149). AV anastomozların en ayırt edici özelliği, kan akışının yalnızca tek yönde olmasıdır (152). Bu tek yönlü yapı, eğer plasentada dengeleyici çift yönlü bir AA anastomoz bulunmuyorsa, iki fetüs arasında kronik hacim ve basınç dengesizliklerine yol açarak TTTS veya TAPS gibi komplikasyonların gelişmesine zemin hazırlayabilir (153). Ayrıca, AV anastomozlar kapiller düzeyde gerçekleştiği için, boya enjeksiyonu gibi yüzeysel testlerde karşılıklı geçiş göstermezler. Bu durum, AA ve VV anastomozlardan farklı olarak, AV anastomozlarda renkli maddenin bir fetüsten diğerine geçişinin izlenememesiyle açıklanır. Bu nedenle, AV anastomozların varlığı çoğunlukla dolaylı bulgularla değerlendirilir ve doğrudan görselleştirilmeleri daha zordur (145).

2.12. Amsterdam Kriterleri ve Plasental Patolojideki Rolü

Plasental patolojiler, özellikle perinatal morbidite ve mortalite açısından belirleyici rol oynayan önemli klinik parametreler arasında yer almaktadır. Bu bağlamda, 2016 Amsterdam Konsensüs Kriterleri, plasental lezyonların standardize bir yaklaşımla tanımlanması ve sınıflandırılması amacıyla geliştirilmiş, uluslararası kabul görmüş bir tanı sistemiştir. Söz konusu kriterler, fetal ve maternal dolaşım

bozuklukları, enfeksiyöz süreçler ve diğer plasental anormalliklerin histopatolojik değerlendirmesine yönelik kapsamlı bir çerçeve sunar (154).

Amsterdam Kriterleri dört ana kategoriye ayrılmıştır:

1. Maternal Vasküler Malperfüzyon (MVM)
2. Fetal Vasküler Malperfüzyon (FVM)
3. Plasental Enfeksiyon ve Enflamatuvar Yanıtlar
4. Diğer Plasental Patolojiler

Amsterdam Konsensüs Kriterleri kapsamında önerilen bu dört ana başlık, plasental lezyonların morfolojik ve etyopatogenetik temelde sınıflandırılmasına olanak tanımaktadır. Bu yapılandırılmış yaklaşım sayesinde, özellikle monokoryonik ikiz gebeliklerde sık karşılaşılan kompleks patolojik tablolar, daha tutarlı, karşılaştırılabilir ve sistematik bir biçimde değerlendirilebilmektedir. Bu da hem klinik korelasyonun kurulmasını hem de perinatal yönetim stratejilerinin şekillendirilmesini kolaylaştırmaktadır (113).

2.12.1. Monokoryonik İkiz Gebeliklerde Amsterdam Kriterleri

Monokoryonik ikiz gebeliklerde plasental patolojilerin değerlendirilmesinde, Amsterdam Konsensüs Kriterleri temel alınarak sistematik bir yaklaşım benimsenmelidir. Özellikle TTTS, TAPS ve sFGR gibi komplikasyonlarla ilişkili olarak, MVM ve FVM bulgularının histopatolojik düzeyde tanımlanması, olası etiyopatogenezlerin anlaşılması ve perinatal sonuçların öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır (113).

Tablo 2.6. Plasental patolojilerin monokoryonik gebeliklerde klinik önemi

Plasental Patoloji	Monokoryonik Gebeliklerde Klinik Önemi
Maternal Vasküler Malperfüzyon (MVM)	Preeklampsi, erken doğum, sFGR
Fetal Vasküler Malperfüzyon (FVM)	TTTS, TAPS, sFGR
Plasental Enfeksiyon	Erken doğum, fetal enfeksiyon riski
Plasental Trombozlar	Fetal hipoksi, ani fetal kayıplar

sFGR: selektif fetal gelişim geriliği, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, TAPS: ikiz anemi polisitemi sekansı

Amsterdam Konsensüs Kriterleri, plasental patolojilerin objektif, standartlaştırılmış ve uluslararası düzeyde karşılaştırılabilir bir yaklaşımla değerlendirilmesini ve raporlanmasını mümkün kılan kapsamlı bir sistemdir (155). Bu kriterler, özellikle monokoryonik ikiz gebeliklerde sık karşılaşılan komplikasyonlar olan TTTS, TAPS ve sFGR gibi durumların patofizyolojik temellerinin anlaşılmasında kritik bir rol oynamaktadır. Bu sayede hem tanısal doğruluk artmakta hem de klinik yönetim stratejileri daha etkili biçimde şekillendirilebilmektedir (154).

2.13. Monokoryonik Plasentalarda Renkli Boya Enjeksiyon Çalışmaları

Monokoryonik ikiz gebeliklerde, iki fetusun dolaşım sistemlerini birbirine bağlayan vasküler anastomozların varlığı, çeşitli obstetrik komplikasyonlara zemin hazırlamakta ve perinatal morbidite ile mortalite riskini artırmaktadır. Ortak plasental dolaşım, özellikle TTTS, TAPS, TRAP ve monoamniyotik ikizlik gibi monokoryonik gebeliklere özgü sendromların gelişiminde temel rol oynamaktadır (156). Ayrıca bu paylaşılan vasküler yapı, bir fetusun klinik durumu ile diğ erinin sağ kalımı arasında doğ rudan bir bağımlılık oluşturarak, fetüslerden birinde gelişen patolojilerin karşı fetüs üzerinde ciddi etkiler oluşt urmasına neden olabilmektedir (111).

Komplike monokoryonik ikiz gebeliklerde uygulanan plasenta enjeksiyon yöntemi, rutin histopatolojik değerlendirmeyele tespit edilmesi güç olan önemli anatomik ve vasküler bulguların ortaya konmasına olanak tanır. Ancak, tek fetusun intrauterin ölümü ve sağ kalan fetusun doğ umunun gecikmeli olarak gerçekleş tiği olgularda, ölen fetusa ait plasental bölümde postmortem involüsyon geliş tiğ inden, bu plasental kısım çoğ unlukla analiz edilemez hâle gelir ve değerlendirme imkânı büyük ölçüde kısıtlanır (3).

Plasenta enjeksiyonu, her ne kadar zaman alıcı bir işlem olsa da temel düzeyde cerrahi beceriye sahip kişiler tarafından kolaylıkla uygulanabilecek nitelikte basit bir tekniktir. Doğ um sonrası süreçte, birinci ve/veya ikinci doğ an fetusun umbilikal kordları sırasıyla bir ve iki klemp ile işaretlenmeli, bu sayede plasental alanların hangi fetusa ait olduğ unun doğru bir şekilde ayrımı sağ lanmalıdır. Plasenta, ayrıntılı değerlendirme yapı lana kadar 4°C'de

buzdolabında muhafaza edilmelidir. İncelemenin mümkün olan en kısa sürede yapılması tercih edilmekle birlikte, bu işlem doğumdan sonraki ilk 10 güne kadar geciktirilebilir. Enjeksiyon işleminin süresi ortalama olarak bir saat civarındadır (157).

Kateterizasyon işleminden önce, her iki umblikal kordonun plasentaya bağlandığı noktadan yaklaşık 5 cm proksimalden kesilmesi önerilmektedir. Bu mesafe, özellikle arterlerin distal segmentlerine kıyasla daha az kıvrımlı olduğu bir bölgeyi içerdiğinden, kateterin damar içerisine yerleştirilmesini teknik olarak kolaylaştırmaktadır. Kateterizasyon sürecinde, her bir kordda yer alan iki UA ile UV ayrı ayrı kateterize edilmektedir (158).

Kateter damar lümenine yerleştirildikten sonra, işlem sırasında yer değiştirmesini önlemek amacıyla her bir kateter, umblikal kordon üzerine Vicryl 3/0 sütür materyali (Ethicon, Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ) ile tespit edilebilir. Olguların %90'ından fazlasında, kordonun bazal kısmında iki UA arasında yer alan Hyrtl anastomozu mevcuttur (4). Uygulama süresini kısaltmak amacıyla yalnızca tek bir arterin kateterize edilmesi teknik olarak mümkün olmakla birlikte, enjeksiyon işlemine başladıktan sonra ikinci arterin kateterizasyonu daha güçleştiği için, başlangıçta her iki arterin de kateterize edilmesi tercih edilmektedir (3).

Anastomozların makroskopik düzeyde daha net bir şekilde görselleştirilebilmesi amacıyla, her bir arter ve ven setine suda çözünebilir renkli boyalar enjekte edilmektedir. Bu amaçla genellikle metilen mavisi (mavi), eozin (kırmızı) ve her ikisinin karışımı (mor) kullanılır. Her bir ikizin UA ve venlerine, periferik dalların tamamı dolana ve geri basınç nedeniyle enjeksiyon ilerlemesi durana kadar, 20 mL'lik enjektörler aracılığıyla sırasıyla boyalı solüsyon enjekte edilir. Enjeksiyon işlemi tamamlandıktan sonra, birinci ve ikinci doğan ikizlerin ayrımını sürdürmek ve olası sızıntıları önlemek amacıyla ilgili umblikal kordonlara tekrar bir ve iki numaralı klemp yerleştirilir. Görselleştirmenin daha başarılı olması için, amniyon zarları dikkatlice koryonik yüzeyden ayrılır ve ardından plasenta soğuk musluk suyu altında nazikçe yıkanır. Boyama işlemi sonrası elde edilen vasküler yapıların değerlendirilmesi amacıyla, plasentanın koryonik yüzeyi dik açıyla yüksek çözünürlüklü dijital bir kamera ile fotoğraflanır. Bu görüntüler

doğrultusunda vasküler anastomozların sayısı, tipi ve dağılımı sistematik olarak kaydedilir (158).

Monokoryonik plasentalarda en sık rastlanan anastomoz tipi AA anastomozlardır ve çoğu olguda tipik olarak yalnızca bir adet AA anastomoz bulunur. Buna karşılık, VV anastomozlar daha seyrek gözlemlenmekte olup, monokoryonik plasentaların yalnızca yaklaşık %25’inde tespit edilmektedir (9, 159).

VV anastomozların fizyolojik işlevi, AA ve AV anastomozlara kıyasla daha az anlaşılmış durumdadır. Bazı çalışmalarda, VV anastomozların perinatal sağkalım oranlarında azalma ile ilişkili olabileceği ve ani venöz dönüş değişikliklerine bağlı olarak fetal kayıplara neden olabileceği öne sürülmüştür (9). Ancak bu ilişki, farklı çalışma serileri tarafından tutarlı şekilde doğrulanmamıştır. VV anastomozların bulunmadığı durumlarda, her bir ikizin plasental dolaşımı, oksijen açısından zengin kanın kendi venöz damarları aracılığıyla geri taşındığı belirgin olarak ayrılmış iki bölgeden oluşur. Buna karşılık, VV anastomozların mevcut olduğu olgularda, bu ayrım ortadan kalkmakta; ortak ve muhtemelen daha esnek bir venöz drenaj alanı oluşmakta, bu da bireysel dolaşım sınırlarını belirsizleştirmektedir (160).

Tek yönlü akıma izin veren yapıları nedeniyle, AV anastomozlar, yalnızca diğer yüzeysel veya derin anastomozlar (örneğin AA ya da VV) tarafından karşı yönlü bir transfüzyonla yeterli dengeleme sağlandığında fizyolojik bir denge oluşturabilirler. Aksi takdirde, bu yapılar ikizler arası membran transfüzyonunda dengesizlik meydana getirerek klinik komplikasyonlara yol açabilir (161). Yapılan çalışmalar, monokoryonik plasentaların yaklaşık %90’ında birden fazla AV anastomozun yanı sıra en az bir AA ve/veya VV anastomozun da bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, plasentaların yaklaşık %5’inde yalnızca AV anastomozlara rastlanmakta, geri kalan %5’lik grupta ise hiçbir vasküler anastomoz tespit edilememektedir (4, 9).

Bu çalışmanın temel amacı, monokoryonik ikiz gebeliklere ait plasentalarda yer alan AA, VV ve AV anastomozların varlığının, sayısal dağılımının ve çaplarının belirlenmesi ile, bu vasküler yapılarla ilişkili plasental patolojilerin olası maternal ve fetal komplikasyonlar üzerindeki etkilerini incelemektir. Elde edilecek verilerin,

monokoryonik ikiz gebeliklerin prenatal takibi ve yönetimine yönelik klinik yaklaşımların güçlendirilmesine katkı sağlaması; ayrıca, maternal-fetal sağlık sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik stratejilere bilimsel zemin oluşturması hedeflenmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay

Bu çalışma prospektif tasarımda planlanmıştır.

Aralık 2024 – Haziran 2025 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip ve doğumu gerçekleştirilen monokoryonik ikiz gebeliklerin plasentaları değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmanın başlangıcında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TBAEK-29 karar numarasıyla etik onay alınmıştır (Ek-1).

Çalışmada 20 plasenta incelenmesi planlanmış olup, toplamda 20 adet plasenta çalışmaya dahil edilmiştir.

Doğum sırasında bütünlüğü bozulmuş plasentalar ve gebelik takip bilgilerine ulaşılamayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Doğum Sonrası Plasantanın Hazırlanması

İkizlerin göbek kordonları, birinci doğan için bir klemp, ikinci doğan için iki klemp ile etiketlenmiştir.

Plasantanın maternal ve fetal yüzeyi bütünlük veya bozulma açısından incelenmiştir.

Koryonisite tipini doğrulamak amacıyla bölücü membranın bir kesiti patolojiye gönderilmiştir.

Plasentalar, plastik kaplara yerleştirildikten sonra son inceleme ve renkli boya enjeksiyonu işlemleri gerçekleştirilene dek buzdolabında (+4°C) muhafaza edilmiştir. Tüm örnekler, bir hafta içinde işleme alınmıştır.

Plasentalar dondurulmamış ve herhangi bir fiksatif ajan (örneğin formalin) ile sabitlenmemiştir.

Plasenta ılık su veya serum ile yıkanmış, periferik membranlar kesilmiş, ikizler arası bölme membranı çıkarılmış ve amniyon zarları soyulmuştur.

Her bir göbek kordonu, plasentaya giriş yerinden yaklaşık 5 cm mesafeden kesilmiş ve damarlar nazikçe sıkılarak pıhtılardan arındırılmıştır.

3.3. Plasenta Ağırlığı ve Makroskopik İnceleme

Plasenta SECA marka dijital hassas bebek tartısıyla, önce patoloji kabı ile, sonra kabı boşaltılarak tartılmış; net ağırlık hesaplanmıştır.

Makroskopik incelemede şu özellikler kaydedilmiştir:

- Kordon yerleşim tipi (santral, periferik velamentöz)
- Göbek kordonundaki damar sayısı
- Plasenta ağırlığı
- Plasenta alan ölçüleri
- Her iki göbek kordonunun plasentaya giriş yerleri
- Kordonların ikizler arası membran ile olan mesafeleri

Plasentaya ait değerlendirmede; total plasental yüzey alanı, büyük ve küçük fetüse ait plasental alanlar ayrı ayrı hesaplanmış; plasental paylaşım diskordansı, plasenta alanları oranı ile doğum ağırlığı/plasenta alanı oranı gibi parametreler hesaplanarak kaydedilmiştir.

3.4. Göbek Kordonu Damarlarının Kateterizasyonu

Her bir göbek kordonu giriş yerinden yaklaşık 5 cm mesafeden kesilmiştir.

Kan pıhtıları damarlar boyunca sıkılarak temizlenmiştir.

Arter ve venler tespit edilerek uygun çapta kateter (mavi/sarı/yeşil intraket veya 5-6F nazotrakeal sonda) yerleştirilmiştir.

İki UA daha küçük çaplı bir kateterle, penset yardımıyla lümeni genişletilerek kateterize edilmiştir.



Şekil 3.1. Plasenta renkli boya enjeksiyonu hazırlık seti

3.5. Renkli Boya Enjeksiyonu

Akrilik boya, 1:3 oranında sulandırılarak 20 cc enjektörlere çekilmiştir.

Arterlerde mavi (1. fetus) ve yeşil (2. fetus); venlerde kırmızı (1. fetus) ve sarı (2. fetus) renkler kullanılmıştır.

Boyalar düşük basınçla yavaşça enjekte edilmiş, eş zamanlı olarak asistan spanç yardımıyla yayılımı sağlamıştır.

Her bir fetusa ait UA ve UV'den başlayan enjeksiyon işlemi, periferik dalların tamamı boyalı solüsyonla dolana ve geri basınç nedeniyle daha fazla enjeksiyon mümkün olmayana dek, 20 ml'lik enjektörler aracılığıyla sırayla gerçekleştirilmiştir.

3.6. Renkli Boya Enjeksiyonundan Sonra Plasentanın Değerlendirilmesi ve Belgelendirilmesi

Enjeksiyon sonrası vasküler ekvator dikkatle incelenmiş; anastomoz sayısı ve tipleri not edilmiştir.

Plasentanın yüksek çözünürlüklü dijital kamera ile 30 cm yukarıdan dik açıyla fotoğrafları çekilmiştir.

İnceleme sonrası plasentalar tekrar patoloji kabına konularak Amsterdam Kriterleri'ne göre histopatolojik değerlendirme için patolojiye gönderilmiştir.

3.7. Vasküler Anastomozlar

Vasküler anastomozlar üç tipe ayrılır:

- AA
- VV
- AV

Çalışmamızda, AV ve VA anastomozlar yön farkı gözetilmeksizin aynı hemodinamik etkiye sahip kabul edilerek birlikte değerlendirilmiş ve tümü “AV anastomoz” başlığı altında raporlanmıştır.

Plasentadaki arter, fetüsten plasentaya oksijenlenmemiş kanı taşıyan ve genellikle venin üzerinden seyreden damardır; ven ise plasentadan fetüse oksijenli kanı taşıyan ve arterin altında kalan damardır.

AA ve VV anastomozlar yüzeyeldir, çift yönlü kan akışına izin verir ve iki göbek kordonundaki damarları doğrudan birbirine bağlar.

AV anastomozlar ise plasentanın ortak kotiledonları içinde, derin kapiller seviyede oluşur ve sadece tek yönlü kan akışı sağlar.

AA ve VV anastomozlara enjekte edilen boya vasküler ekvatorunda karışır ve karşıya geçer; buna karşılık AV veya VA anastomozlardaki boya karışmaz ve karşıya geçmez (3).

Plasenta görüntülerinin işlenmesi ve morfometrik ölçümlerin yapılmasında, National Institutes of Health (NIH, Bethesda, MD, USA) tarafından geliştirilen açık kaynak kodlu ImageJ 1.45s temelli, Fiji yazılımı (sürüm: 2024-02-14) kullanıldı (erişim adresi: <https://fiji.sc>). Yazılıma enjeksiyon öncesi alınan plasenta ölçüleri girilmiş, fotoğraflar üzerinden anastomozlar işaretlenmiştir. Yazılım, işaretli uzunluğu cm cinsinden hesaplamış ve veriler anastomoz tipine göre (AA, AV, VV) kaydedilmiştir.

3.8. Plasentaların Gruplandırılması

Çalışmada monokoryonik ikiz gebelikler dört gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır. Birinci grup, herhangi bir patolojik duruma eşlik etmeyen komplikasyonsuz monokoryonik gebelikler (NC) olarak tanımlanmıştır.

İkinci grup ise, sFGR ile komplike olmuş gebeliklerden oluşmaktadır. Bu grup, bir fetusun EFW 10. persentilin altında olduğu ve UA Doppler incelemelerine göre daha önce tanımlanmış sınıflandırma sistemine uygun saptamaların bulunduğu olguları içermektedir (116).

Üçüncü grup, TTTS ile komplike olmuş monokoryonik gebelikleri kapsamaktadır. Bu grup, poli-oligohidramnios sekansı varlığı ile tanımlanmakta olup; alıcı ikize ait amniyotik kesede 20. gebelik haftasından önce maksimum dikey cep (MVP) ölçümünün >8 cm, 20. haftadan sonra ise >10 cm olması ve buna karşılık donör ikize ait amniyotik kesede MVP'nin ≤ 2 cm olması gibi ultrasonografik bulgularla tanımlanmaktadır (86).

Dördüncü grup, TAPS ile komplike olmuş monokoryonik gebeliklerden oluşmaktadır. Bu durum, doğum öncesi dönemde bir fetusta anemiye işaret eden MCA PSV ölçümünün $>1,5$ MoM olarak saptanması ve karşı fetusta polisitemi bulgusu olarak MCA PSV değerinin $<1,0$ MoM bulunması ile tanımlanmaktadır (7).

3.9. Olguların Obstetrik Verilerinin Kaydedilmesi

Her bir olguya ait obstetrik veriler sistematik şekilde kaydedilmiştir. Bu kapsamda; maternal yaş, gravide ve parite sayısı, gebelik başlangıcındaki BMI, eşlik eden maternal hastalık varlığı, ilk anormal ultrason bulgusunun saptandığı gestasyonel hafta, doğum haftası, büyük ve küçük fetüse ait EFW, EFW arası diskordans ($[(\text{büyük fetüs EFW} - \text{küçük fetüs EFW}) / \text{büyük fetüs EFW} \times 100]$ olarak hesaplandı), doğum ağırlıkları, doğum ağırlıkları arası diskordansı ($[(\text{büyük ikizin ağırlığı} - \text{küçük ikizin ağırlığı}) / \text{büyük ikizin ağırlığı} \times 100]$ olarak hesaplandı), varsa gelişen komplikasyona yönelik uygulanan girişimsel işlemler ve uygulama haftaları, her iki fetüse ait amniyotik sıvı indeksleri, orta serebral arter Doppler değerlendirmesine ait MoM değerleri ve Δ MCA MoM, UA pulsatilite indeksleri kaydedilerek analiz sürecine dahil edilmiştir. Ayrıca plasentaların paylaşım oranı

(büyük ikize ait plasenta alanı / küçük ikize ait plasenta alanı olarak hesaplandı), plasenta alanları arası diskordans ($[(\text{büyük plasenta alanı} - \text{küçük plasenta alanı}) / \text{total plasenta alanı}] \times 100$ olarak hesaplandı), doğum ağırlığı oranı/plasenta paylaşım oranı da hesaplanarak analize eklenmiştir.

3.10. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik testler tercih edilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için medyan (minimum–maksimum) ve n (%), kategorik veriler için frekans ve oran şeklinde sunulmuştur. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, doğum sonrası incelenen toplam 20 monokoryonik ikiz gebelik plasentası değerlendirilmiştir. Olguların 19'u MCDA, 1'i ise MCMA özellik göstermekteydi. İncelenen olgular, klinik ve sonografik bulgular temelinde dört gruba ayrılmıştır: NC gebelikler (n=7), sFGR gelişen olgular (n=4), TTTS tanısı alan olgular (n=8) ve TAPS saptanan olgular (n=3). MCMA olan tek olgu NC grubunda yer almaktadır. 2 olguda hem TTTS hem TAPS birlikte izlendi. TTTS gelişen bir olgumuzda ise reverse TTTS gelişmiştir. Her bir grupta maternal, perinatal ve plasental parametreler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Doğum haftası medyanı 33,14 hafta (18,14–37,14), EFW diskordansı medyanı %12,85 (3.2-37.8) olarak bulundu. Büyük ikizin doğum ağırlığı medyanı 1972,5 gram (165–3625), küçük ikizin doğum ağırlığı medyanı ise 1720 gram (150–2455) idi. Doğum ağırlıkları arasındaki diskordansın medyanı %14,235 (0,23–34,1) olarak kaydedildi. Fetal cinsiyet dağılımında 11'i kız, 9'u erkek olarak kaydedildi. EMR gelişen olgu sayısı 6 olup, tüm grupta mortalite oranı %22,5 olarak tespit edildi.

Tablo 4.1. Olguların demografik, obstetrik ve klinik özellikleri

	n	Medyan (Min-Maks)
YAŞ	20	30 (20-40)
GRAVİDE	20	2 (1-6)
PARİTE	20	1 (0-2)
ABORTUS	20	0 (0-4)
BMI	20	28,05 (18,7-46,6)
DOĞUM HAFTASI	20	33,14 (18,14-37,14)
EFW DİSKORDANS	20	12.85 (3.2-37.8)
BÜYÜK İKİZ DOĞUM AĞIRLIĞI	20	1972,5 (165-3625)
KÜÇÜK İKİZ DOĞUM AĞIRLIĞI	20	1720 (150-2455)
DOĞUM AĞIRLIKLARI ARASI DİSKORDANS	20	14,235 (0,23-34,1)
ΔMCA MOM	18	0,175 (0,02-1,87)
FETUS1 UA DOPPLER PI	19	1,24 (0,79-2,38)
FETUS2 UA DOPPLER PI	19	1,16 (0,63-1,82)
FETALCİNSİYET	KIZ	11
	ERKEK	9
KOMPLİKASYON	NC	7
	sFGR	4
	TTTS	6
	TAPS	1
	TTTS+TAPS	2
EMR GELİŞEN OLGULAR	6	
MORTALİTE %	22,5	

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

BMI: vücut kitle indeksi, EFW: tahmini doğum ağırlığı, MCA MoM: orta serebral arter multiples of median, UA: umbilikal arter, PI: pulsatilite indeksi, EMR: erken membran rüptürü, NC: nonkomplike, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, TAPS: ikiz anemi polisitemi sekansı, sFGR: selektif fetal gelişim geriliği

İncelenen plasentalara ait veriler Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Plasentaların medyan ağırlığı 740 gram (270–1435), total yüzey alanı ise 337,75 cm² (142,9–510,5) olarak ölçülmüştür. Büyük ikize ait plasenta alanının yüzdesi medyan %57,55 (50,5–75), küçük ikize ait plasenta alanı ise medyan %42,45 (25–49,5) idi. Plasenta paylaşım diskordansı medyanı %26,195 (1,98–66,73) olarak hesaplanmıştır. Plasenta alan oranı 1,35 (1,02–3) iken, doğum ağırlığı oranının plasenta alan oranına bölünmesiyle elde edilen uyum oranı 0,865 (0,37–1,36) olarak

bulunmuştur. Toplam anastomoz sayısı medyan 2,5 (0–7) olarak saptanırken; AV anastomoz sayısı medyanı 1 (0–5), AA anastomoz sayısı medyanı 1 (0-2) ve VV anastomoz sayısı medyanı 0 (0–3) idi. Plasentaların çoğunda AV anastomozu görülmüştür. Plasentanın yerleşimi olguların 9’unda anterior, 8’inde posterior, 3’ünde lateral olarak kaydedilmiştir. Kord giriş şekli değerlendirildiğinde; büyük ikizde 15 olguda santral, 3 olguda periferik ve 2 olguda vamentöz giriş izlenmiştir. Küçük ikizde ise 10 olguda santral, 5 olguda periferik ve 5 olguda vamentöz kord giriş şekli saptanmıştır.

Tablo 4.2. Plental karakterlerin dağılımı

	n	Medyan (Min-Maks)
PLASENTA AĞIRLIK	20	740 (270-1435)
PLASENTA TOTAL ALANcm ²	20	337,75 (142,9-510,5)
BÜYÜK İKİZ PLASENTA ALANI %	20	57,55 (50,5-75)
KÜÇÜK İKİZ PLASENTA ALANI%	20	42,45 (25-49,5)
PLASENTA PAYLAŞIM DİSKORDANSI %	20	26,195 (1,98-66,73)
PLASENTA ALAN ORANI	20	1,35 (1,02-3)
DOĞUM AĞIRLIĞI ORANI / PLASENTAL ALAN ORANI	20	0,865 (0,37-1,36)
TOPLAM ANOSTOMOZ SAYISI	20	2,5 (0-7)
AV ANOSTOMOZ SAYISI	12	1 (0-5)
AA ANOSTOMOZ SAYISI	9	1 (0-2)
VV ANASTOMOZ SAYISI	6	0 (0-3)
PLASENTA YERİ	ANTERİOR	9
	POSTERİOR	8
	LATERAL	3
BÜYÜK İKİZ KORD GİRİŞ ŞEKLİ	SANTRAL	15
	PERİFERİK	3
	VALEMENTÖZ	2
KÜÇÜK İKİZ KORD GİRİŞ ŞEKLİ	SANTRAL	10
	PERİFERİK	5
	VALEMENTÖZ	5

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

AV: arter-ven, AA: arter-arter, VV: ven-ven

Komplikasyonlara göre gruplandırılmış olguların demografik ve doğuma ilişkin verilerin karşılaştırması Tablo 4.3'te verilmiştir. Doğum haftası açısından TTTS grubunda medyan doğum haftası 22.0 (18–35) olarak hesaplanmış ve diğer gruplara kıyasla daha erken doğum gerçekleştiği izlenmiştir. NC gebeliklerde ise bu değer 36.0 (26–37) haftadır. EFW diskordansı, sFGR grubunda medyan %23,15 (22.4–24.6) ve TTTS grubunda %19,0 (3.3–37.8) olarak belirlenmiş; her iki grupta NC gruba kıyasla daha yüksek değerler göstermiştir [NC: %7,1 (4.3–13.0)]. Doğum ağırlığı diskordansı ve doğum ağırlığı oranı açısından gruplar arasında sonuçlar benzer bulunmuştur. Bununla birlikte, TAPS grubunda doğum ağırlığı diskordansının medyan değeri %18,78 (18.41–20.58) ile görece yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.3. Komplikasyonlara göre gruplandırılmış olguların demografik ve doğuma ilişkin verileri

	NC (n=7)	sFGR (n=4)	TTTS (n=8)	TAPS (n=3)
Yaş	34.0 (25–40)	28.0 (24–33)	28.0 (21–31)	20.0 (18–32)
Doğum Haftası	36.0 (26–37)	35.0 (34–37)	22.0 (18–35)	34.0 (28–35)
EFW Diskordans (%)	7.1 (4.3–13.0)	23.15 (22.4–24.6)	19.0 (3.3–37.8)	3.2 (2.2–3.6)
Doğum Ağırlığı Diskordans (%)	12.7 (0.29–34.1)	15.54 (0.23–32.28)	13.15 (2.51–27.06)	18.78 (18.41–20.58)
Doğum Ağırlığı Oranı	1.14 (1.0–1.51)	1.18 (1.0–1.47)	1.15 (1.02–1.53)	1.23 (0.98–1.3)

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

NC: nonkomplike, sFGR: selektif fetal gelişim geriliği, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, TAPS: ikiz anemi polisitemi sekansı, EFW: tahmini doğum ağırlığı

Plasenta paylaşımına ilişkin parametrelerin değerlendirmesi Tablo 4.4'te sunulmuştur. TAPS grubunda plasentaların paylaşım oranı 1.42 (1.31–1.63) ile en yüksek düzeyde bulunmuştur. Doğum ağırlığı oranı/ plasenta paylaşım oranı TTTS grubunda 0.78 (0.48–1.36) ile en düşük seviyede saptanmıştır. Plasenta paylaşım diskordansı açısından değerlendirildiğinde, TAPS grubunda bu oran 30.03 (28.01–32.8) ile en yüksek değer olarak gözlenmiştir. TTTS grubunda da diskordans 26.2 (11.03–59.99) olarak ölçülmüş, buna karşın NC grupta bu değer 16.66 (9.07–43.1)

bulunmuştur. Büyük ikize ait plasenta yüzdesi, TAPS grubunda %58,8 (43.8–64.6) ile en yüksek düzeyde bulunmuş; küçük ikize ait plasenta yüzdesi ise aynı grupta %41,2 (25.2–47.6) ile en düşük değer olarak saptanmıştır.

Tablo 4.4. Komplikasyon gruplarına göre plasenta paylaşımı

	NC (n=7)	sFGR (n=4)	TTTS (n=8)	TAPS (n=3)
Plasentaların Paylaşım Oranı	1.2 (1.09–1.75)	1.17 (1.02–3.0)	1.35 (1.12–2.5)	1.42 (1.31–1.63)
Doğum Ağırlığı Oranı / Plasenta Paylaşım Oranı	0.95 (0.61–1.05)	1.04 (0.37–1.18)	0.78 (0.48–1.36)	0.86 (0.75–0.97)
Plasenta Paylaşım Diskordansı	16.66 (9.07–43.1)	14.52 (1.98–66.73)	26.2 (11.03–59.99)	30.03 (28.01–32.8)
Büyük İkiz Plasenta Paylaşımı %	54.5 (52.4–63.7)	54.0 (50.5–75.0)	57.55 (52.9–71.4)	58.8 (43.8–64.6)
Küçük İkiz Plasenta Paylaşımı %	45.5 (36.3–47.6)	46.0 (25.0–49.5)	42.45 (28.6–47.1)	41.2 (25.2–47.6)

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

NC: nonkomplike, sFGR: selektif fetal gelişim geriliği, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, TAPS: ikiz anemi polisitemi sekansı

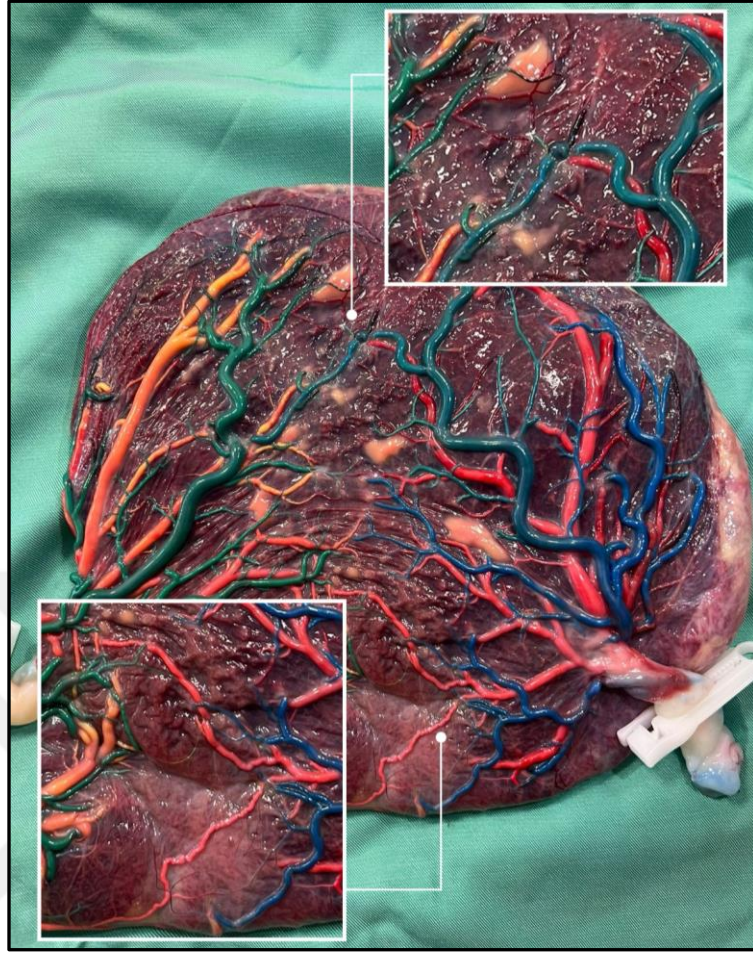
Anastomoz tipleri ve ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi Tablo 4.5'te görülmektedir. AV anastomozlarının çapı, gruplar arasında farklılık göstermiştir. En düşük AV çapı TAPS grubunda 0,08 cm (0.06–0.11), en yüksek ise NC grubunda 0,28 cm (0.24–0.30) olarak saptanmıştır. AA anastomozlarının çapı da gruplar arasında farklılık göstermiştir. TAPS grubunda bu çap 0,12 cm (0.09–0.14), NC grubunda ise 0,32 cm (0.23–0.41) bulunmuştur. VV anastomozlarının çapı, sFGR grubunda 0,39 cm (0.39–0.39) ile daha yüksek bulunmuştur. AV anastomozları TTTS, TAPS ve sFGR gruplarında benzer medyan değerlere sahip olup (her biri medyan 1), NC grubunda medyan 0'dır. AA anastomoz sayısı tüm gruplarda medyan 1 olarak gözlenmiş, ancak NC grubunda yine medyan 0 olmuştur. VV anastomozları ise tüm gruplarda medyan 0 ile seyretmiş olup, yalnızca TTTS ve sFGR gruplarında 1'in üzerinde değerlere ulaşmıştır.

Tablo 4.5. Anastomoz tip ve ölçümlerinin komplikasyon gruplarına göre dağılımı

	NC (n=7)	TAPS (n=3)	TTTS (n=8)	sFGR (n=4)
Sayı AV	0 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-5)	1 (0-2)
Çap AV (cm)	0.28 (0.24-0.30)	0.08 (0.06-0.11)	0.21 (0.13-0.24)	0.10 (0.10-0.10)
Sayı AA	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
Çap AA (cm)	0.32 (0.23-0.41)	0.12 (0.09-0.14)	0.14 (0.06-0.19)	0.3 (0.10-0.50)
Sayı VV	0 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)
Çap VV (cm)	0.13 (0.1-0.16)	0.10 (0.10-0.10)	0.10 (0.06-0.27)	0.39 (0.39-0.39)
Toplam anastomoz sayısı	0 (0-5)	3 (0-3)	3 (0-7)	2.5 (0-7)

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

NC: nonkomplike, sFGR: selektif fetal gelişim geriliği, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, TAPS: ikiz anemi polisitemi sekansı, AV: arter-ven, AA: arter-arter, VV: ven-ven



Şekil 4.1. Nonkomplike seyreden ve 31. gebelik haftasında doğan bir olguya ait plasantanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görüntüsü. Koryonik yüzeyde arterio-arteriyel ve veno-venöz anastomozlar izlenmektedir.

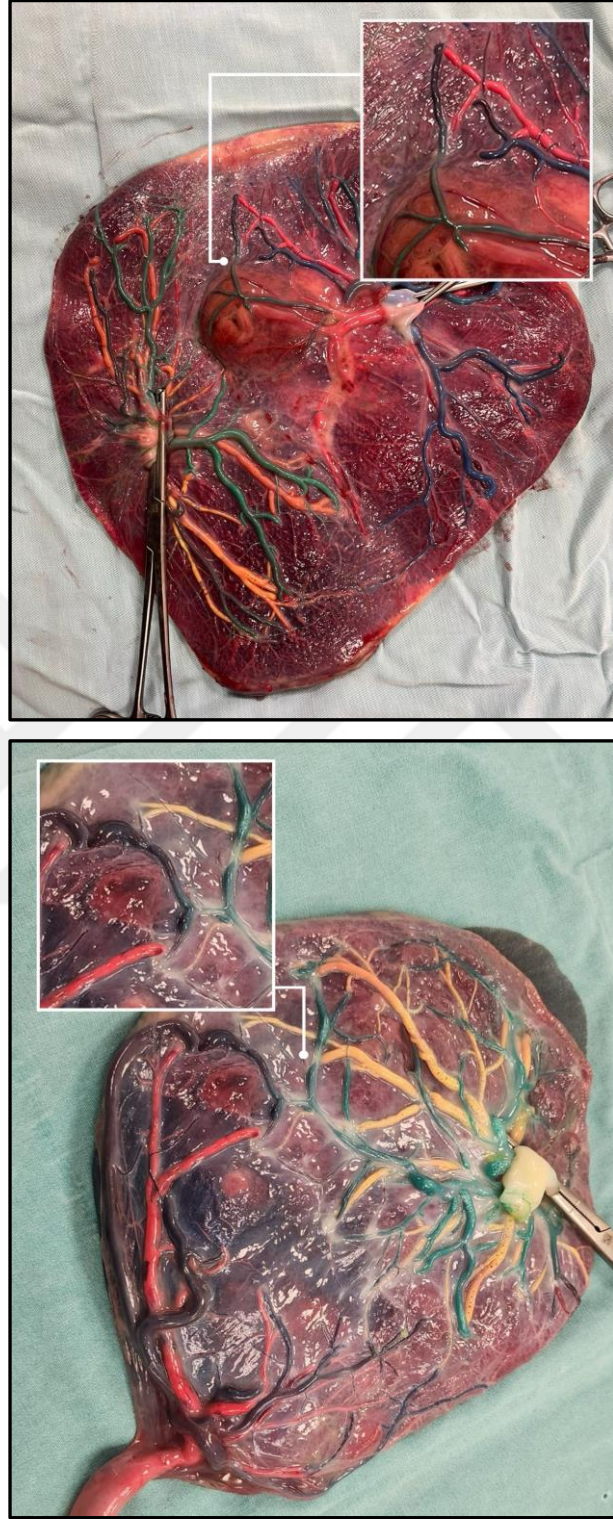
NC ve sFGR gruplarının karşılaştırması Tablo 4.6’da verilmiştir. EFW diskordansı, sFGR grubunda daha yüksek bulunmuştur. NC grubunda medyan %7,1 (4.3–13.0) iken, sFGR grubunda bu oran %23,15 (22.4–24.6) olarak hesaplanmıştır. Plasenta paylaşım oranı, doğum ağırlığı oranı/plasenta paylaşım oranı, plasenta paylaşım diskordansı ve doğum ağırlıkları arası diskordans değerlendirildiğinde, bu parametrelerde gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. NC grupta velamentöz kord yerleşimine rastlanmazken, sFGR olgularında bu yerleşim tipine bazı olgularda rastlanmıştır. Anastomoz sayıları ve çapları benzer ölçüm aralıklarında izlenmiştir. Bununla birlikte, sFGR grubunda ölçülen 0,39 cm’lik VV anastomoz çapı, izlenen değerler arasında dikkate değer bir örnek olarak kaydedilmiştir.

Tablo 4.6. Nonkomplike ve selektif fetal gelişim geriliği gruplarının karşılaştırması

	NC (n=7)	sFGR (n=4)
Yaş	34.0 (25–40)	28.0 (24–33)
Doğum Haftası	36.0 (26–37)	35.0 (34–37)
Plasentaların Paylaşım Oranı	1.2 (1.09–1.75)	1.17 (1.02–3.0)
Doğum Ağırlığı Oranı / Placenta Paylaşım Oranı	0.95 (0.61–1.05)	1.04 (0.37–1.18)
Placenta Paylaşım Diskordansı	16.66 (9.07–43.1)	14.52 (1.98–66.73)
EFW Diskordans	7.1 (4.3–13.0)	23.15 (22.4–24.6)
Doğum Ağırlıkları Arası Diskordans	12.7 (0.29–34.1)	15.54 (0.23–32.28)
Sayı AV	0.0 (0.0–5.0)	1.0 (0.0–4.0)
Çap AV (cm)	0.28 (0.24–0.30)	0.10 (0.10–0.10)
Sayı AA	0.0 (0.0–1.0)	1.5 (0.0–2.0)
Çap AA (cm)	0.32 (0.23–0.41)	0.30 (0.10–0.50)
Sayı VV	0.0 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–1.0)
Çap VV (cm)	0.13 (0.1–0.16)	0.39 (0.39–0.39)
Toplam anastomoz sayısı	0.0 (0.0–5.0)	2.5 (0.0–7.0)

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

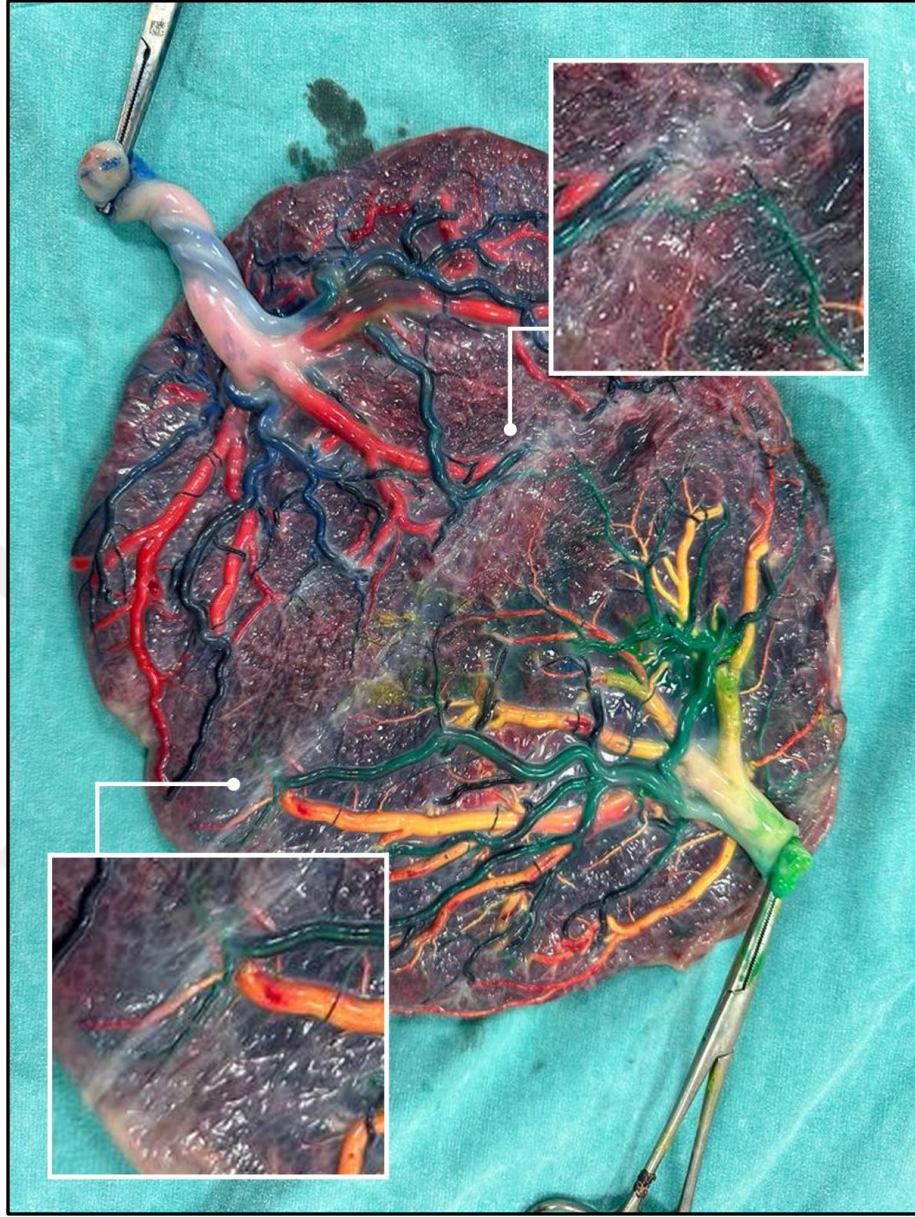
NC: nonkomplike, sFGR: selektif fetal gelişim geriliği, EFW: tahmini fetal ağırlık, AV:arter-ven, AA:arter-arter, VV:ven-ven



Şekil 4.2. Selektif fetal büyüme kısıtlılığı tanılı olgulara ait plasentaların renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü. Plasental yüzeyde belirgin asimetrik paylaşım izlenmekte olup, bir fetüse ait arterden verilen yeşil boya ile diğer fetüse ait arterden verilen mavi boyanın karıştığı bölgeler görülmekte.

NC ve TAPS olguları karşılaştırması ise Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Δ MCA MoM değeri, TAPS grubunda daha yüksek bulunmuştur. NC grubunda medyan 0.11 (0.06–0.15) iken, TAPS grubunda bu değer 1.31 (0.8–1.67) olarak hesaplanmıştır. Plasentaların paylaşım oranı, TAPS grubunda 2.29 (1.42–2.95) ile belirgin şekilde daha yüksek hesaplanmıştır. Doğum ağırlığı oranı / plasenta paylaşım oranı, TAPS grubunda 0.49 (0.4–0.86) ile NC grubuna göre düşüktür (NC: 0.95 [0.61–1.05]). Plasenta paylaşım diskordansı, TAPS grubunda 56.35 (30.03–66.21) ile NC grubundan daha yüksek ölçülmüştür. Anastomoz çapları, özellikle AV çapı, TAPS grubunda medyan 0,08 cm (0.06–0.11) ile belirgin şekilde düşüktür.





Şekil 4.3. İkiz anemi polisitemi sekansı gelişen olguya ait plasentanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü. Üstte arter-arter, altta ise arter-ven anastomoz izlenmektedir. Mavi ve yeşil boya arteri, sarı ve kırmızı boya veni göstermektedir.

Tablo 4.7. Nonkomplike ve ikiz anemi polisitemi sekansı gruplarının karşılaştırması

	NC (n=7)	TAPS (n=3)
Yaş	34.0 (25–40)	25.0 (20–34)
Doğum Haftası	36.0 (26–37)	30.0 (29–34)
Plasentaların Paylaşım Oranı	1.2 (1.09–1.75)	2.29 (1.42–2.95)
Doğum Ağırlığı Oranı / Placenta Paylaşım Oranı	0.95 (0.61–1.05)	0.49 (0.4–0.86)
Placenta Paylaşım Diskordansı	16.66 (9.07–43.1)	56.35 (30.03–66.21)
EFW Diskordans	7.1 (4.3–13.0)	7.1 (3.2–14.3)
Doğum Ağırlıkları Arası Diskordans	12.7 (0.29–34.1)	15.77 (11.76–18.78)
Δ MCA MoM	0.11 (0.06–0.15) n:6	1.31 (0.8–1.67)
Sayı AV	0.0 (0.0–3.0)	1 (0.0–2.0)
Çap AV (cm)	0.28 (0.24–0.30)	0.08 (0.06–0.11)
Sayı AA	0.0 (0.0–1.0)	1.0 (0.0–1.0)
Çap AA (cm)	0.32 (0.23–0.41)	0.12 (0.09–0.14)
Sayı VV	0.0 (0.0–3.0)	0.0 (0.0–1.0)
Çap VV (cm)	0.13 (0.1–0.16)	0.10 (0.10–0.10)
Toplam anastomoz sayısı	0.0 (0.0–5.0)	3.0 (0.0–3.0)

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

NC: nonkomplike, TAPS: ikiz anemi polisitemi sekansı, EFW: tahmini fetal ağırlık, MCA MoM: orat serebral arter multiples of median, AV: arter-ven, AA: arter-arter, VV: ven-ven

Tablo 4.8. Nonkomplike ve ikizden ikize transfüzyon sendromu gruplarının karşılaştırması

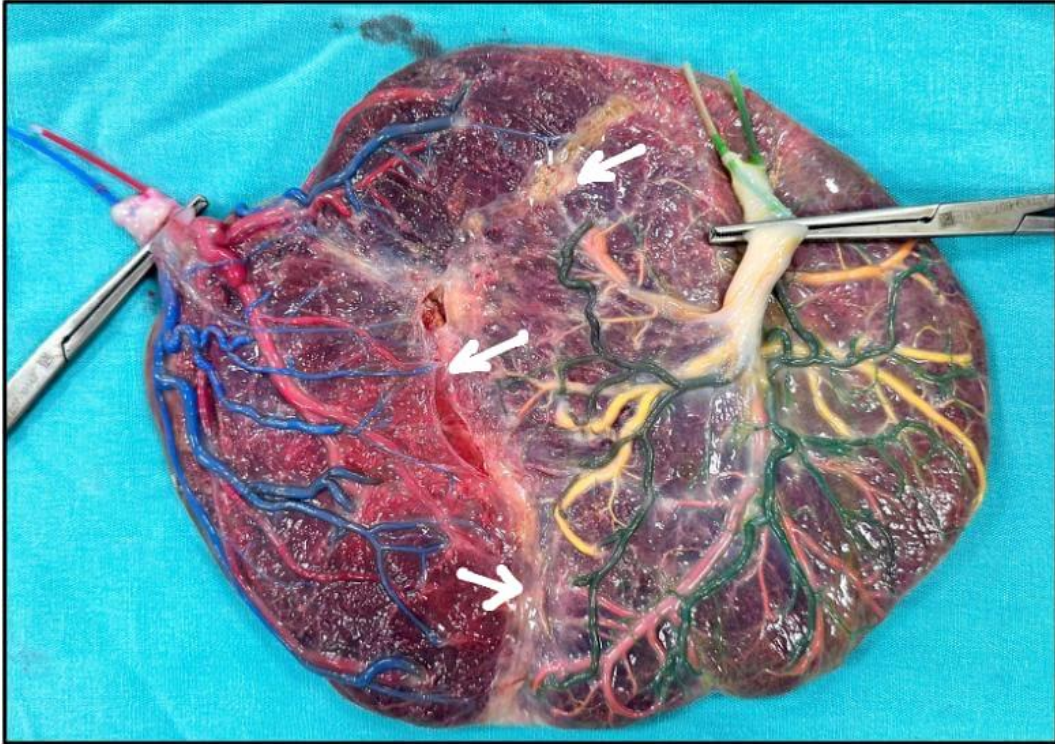
	NC (n=7)	TTTS (n=6)	p değeri
Yaş	34.00 (25.00–40.00)	28.00 (21.00–31.00)	0,022
Doğum Haftası	36.00 (26.00–37.00)	22.00 (18.00–35.00)	0,018
Plasenta Paylaşım Oranı	1.20 (1.09–1.75)	1.35 (1.12–2.50)	0,390
Doğum Ağırlığı Oranı / Plasenta Paylaşım Oranı	0.95 (0.61–1.05)	0.78 (0.48–1.36)	0,352
Plasenta Paylaşım Diskordansı	16.66 (9.07–43.10)	26.20 (11.03–59.99)	0,445
EFW Diskordans	7.10 (4.30–13.00)	19.00 (3.30–37.80)	0,074
Doğum Ağırlıkları Arası Diskordans	12.70 (0.29–34.10)	13.15 (2.51–27.06)	0,945
Sayı AV	0.00 (0.00–3.00)	1.00 (0.00–5.00)	0,405
Çap AV (cm)	0.06 (0.06–0.06)	0.11 (0.10–0.11)	0,667
Sayı AA	0.00 (0.00–1.00)	1.00 (0.00–1.00)	0,216
Çap AA (cm)	0.32 (0.23–0.41)	0.14 (0.06–0.19)	0,100
Sayı VV	0.00 (0.00–3.00)	0.00 (0.00–2.00)	-
Çap VV (cm)	0.16 (0.16–0.16)	0.10 (0.06–0.27)	-

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

NC: nonkomplike, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, EFW: tahmini fetal ağırlık, AV: arter-ven, AA: arter-arter, VV: ven-ven

NC grupta maternal yaş medyanı 34,0 yıl (25,0–40,0), TTTS grubunda ise 28,0 yıl (21,0–31,0) olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$). Doğum haftası NC grupta 36,0 hafta (26,0–37,0), TTTS grubunda ise 22,0 hafta (18,0–35,0) olarak kaydedilmiş; bu fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,018$). Plasenta paylaşım oranı, NC grupta 1,20 (1,09–1,75), TTTS grubunda ise 1,35 (1,12–2,50) olarak hesaplanmış; bu fark anlamlı

bulunmamıştır ($p=0,390$). Doğum ağırlığı oranı/plasenta paylaşım oranı sırasıyla 0,95 (0,61–1,05) ve 0,78 (0,48–1,36) olarak belirlenmiş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,352$). Plasenta paylaşım diskordansı, NC grupta %16,66 (9,07–43,10), TTTS grubunda ise %26,20 (11,03–59,99) olarak ölçülmüş olup bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,445$).



Şekil 4.4. Hem ikizden ikize transfüzyon sendromu hem ikiz anemi polisitemi sekansı gelişen ve 29. gebelik haftasında doğan olguya ait plasantanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü. Fetoskopik lazer koagülasyon uygulanan bu olguda, işlem sonrası vasküler anastomoz izlenmemektedir; bu durum lazer tedavisinin başarılı şekilde tüm yüzey anastomozlarını koagüle ettiğini göstermektedir. Okla gösterilen hat Solomon hattı.

Tablo 4.9. Nonkomplike monokoryonik gebelikler ile fetoskopik lazer tedavisi uygulanan ve uygulanmayan ikizden ikize transfüzyon sendromu olgularının klinik ve plasental özellikler açısından karşılaştırılması

Değişken	NC (n=7)	TTTS Lazer Yapılan (n=5)	TTTS Lazer Yapılmayan (n=3)
Yaş	34 (28–40)	28 (21–31)	28 (26–30)
Doğum Haftası	36 (26–37)	30 (18–35)	22 (20–26)
Plasentaların Paylaşım Oranı	1.2 (1.09–1.75)	1.36 (1.12–2.5)	1.28 (1.17–1.35)
Doğum Ağırlığı Oranı / Placenta Paylaşım Oranı	0.95 (0.61–1.05)	0.78 (0.48–1.36)	0.84 (0.82–0.86)
Placenta Paylaşım Diskordansı	16.66 (9.07–43.1)	26.2 (11.03–59.99)	18.9 (14.2–23.6)
EFW Diskordansı	7.1 (4.3–13.0)	18.1 (3.3–37.8)	10.5 (8.7–12.3)
Doğum Ağırlığı Diskordansı	12.7 (0.29–34.1)	13.15 (2.51–27.06)	12.3 (11.1–13.4)
Sayı AV	0.0 (0.0–3.0)	1.0 (0.0–4.0)	2.5 (0.0–5.0)
Çap AV (cm)	0.28 (0.24–0.3)	0.2 (0.13–0.24)	0.22 (0.21–0.24)
Sayı AA	0.0 (0.0–1.0)	1.0 (0.0–1.0)	0.5 (0.0–1.0)
Çap AA (cm)	0.32 (0.23–0.41)	0.14 (0.06–0.19)	0.18 (0.17–0.19)
Sayı VV	0.0 (0.0–3.0)	1.0 (0.0–2.0)	0.0 (0.0–0.0)
Çap VV (cm)	0.13 (0.1–0.16)	0.1 (0.06–0.13)	0.12 (0.11–0.13)
Toplam Anastomoz Sayısı	0.0 (0.0–5.0)	3.0 (0.0–7.0)	3.0 (0.0–6.0)

Veriler medyan (çeyreklik aralığı), sayı (yüzde) veya sayı/toplam (yüzde) olarak gösterilmiştir.

NC: nonkomplike, TTTS: ikizden ikize transfüzyon sendromu, EFW: tahmini fetal ağırlık, AV: arter-ven, AA: arter-arter, VV: ven-ven



Şekil 4.5. İkizden ikize transfüzyon sendromu gelişen, fetoskopik lazer koagülasyon uygulanan ve 35. gebelik haftasında doğan olguya ait plasantanın renkli boya enjeksiyonu sonrası görünümü. Lazer işlemi sonrası yüzeyde vasküler anastomoz izlenmemektedir; bu da lazerin anatomik olarak başarılı uygulandığını göstermektedir. Solomon hattı ok ile gösterilmiştir.

Doğum haftası, NC grupta 36 hafta (26–37) iken, TTTS lazer yapılan grupta 30 hafta (18–35) ve lazer yapılmayan grupta ise 22 hafta (20–26) olarak ölçülmüştür. TTTS gruplarında daha erken doğum eğilimi dikkat çekmektedir. EFW diskordansı, lazer yapılan TTTS grubunda %18,1 (3.3–37.8) ile NC gruba kıyasla daha yüksek gözlenmiştir (NC: %7,1). AV anastomoz çapı, NC grupta 0,28 cm (0.24–0.30) iken, lazer yapılan TTTS grubunda 0,20 cm (0.13–0.24) ve yapılmayan grupta 0,22 cm (0.21–0.24) olarak saptanmıştır. AA anastomoz çapı, NC grupta 0,32 cm (0.23–0.41) iken, lazer yapılan TTTS grubunda belirgin ölçüde daha küçük 0,14 cm (0.06–0.19) bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TTTS olgularında, literatürde tanımlanan klasik patofizyolojiyi destekler nitelikte olarak baskın AV anastomozların varlığı, düşük AA anastomoz oranı ve geniş çaplı AV anastomozlar izlenmiştir. AA anastomozların bazı olgularda hiç görülmemesi veya çaplarının oldukça düşük olması, TTTS’de kan akımının tek yönlü ve dengesiz şekilde ilerlemesine katkıda bulunan anatomik alt yapıyı desteklemektedir. Bu bulgular, TTTS’nin damar yapısına bağlı gelişebileceği teorisini güçlendirse de olgu sayısının azlığı nedeniyle genelleme yapılamamaktadır. Tollenaar ve ark. (2) TTTS gelişen plasentalarda baskın olarak büyük çaplı AV anastomozlar bulunduğunu ve AA bağlantıların ya hiç olmadığını ya da yetersiz kaldığını belirtmiştir.

Fetoskopik lazer tedavisi uygulanan olgularda her iki fetusun sağkalımı sağlanmış olup, bu oran bildirilen %50–70 sağkalım aralığıyla paralellik göstermektedir (86, 162). Fetoskopik lazer uygulanan olgular ile uygulanmayanlar karşılaştırıldığında; lazer uygulanan olguların çoğunda TTTS tanısı bulunmakta olup, bu gruptaki doğum haftalarının daha erken olduğu izlenmiştir. Ancak lazer uygulanan olgularda doğum ağırlıklarının ve neonatal sağkalımının daha iyi olması, girişimsel tedavinin bazı olgularda perinatal prognozu iyileştirebileceğine dair literatürle uyumlu bir eğilim göstermektedir. Öte yandan, lazer yapılmayan olgularda heterojen komplikasyon dağılımı ve plasental yapı farklılıkları, bu grupta prognozu belirleyen faktörlerin daha kompleks olduğunu düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda da benzer şekilde, erken dönemde yapılan fetoskopik lazerin hem doğum haftasını uzattığı hem de her iki fetusun sağkalımını artırdığı rapor edilmiştir (129, 163).

TAPS tanısı alan sınırlı sayıdaki olguda Δ MCA MoM farkının belirgin yüksek olması, bu sendromun temel tanısal kriterini yansıtmaktadır. Bu grupta da AV ve AA anastomozlar gözlenmiş ancak çaplarının küçük olması dikkat çekmiştir. TAPS olgularında doğum haftası TTTS’ye göre daha ileri olup, mortalite izlenmemiştir. Tollenaar ve ark. (113) TAPS’li plasentalarda anastomozların hem sayıca az hem de çapça daha küçük olduğunu, özellikle koruyucu etki sağlayan AA anastomozların ya hiç bulunmadığını ya da son derece dar çaplı olduğunu

bildirmiştir. Aynı şekilde Slaghekke ve ark. (7) spontan TAPS olgularında baskın olarak küçük AV anastomozların ve eksik AA bağlantıların mevcut olduğunu göstermiştir. Slaghekke ve ark. (129) lazer sonrası TAPS gelişen vakalarla ilgili çok merkezli analizinde de benzer şekilde doğum sonrası anemi-polisitemi nedeniyle transfüzyon ve fototerapi gereksiniminin yüksek olduğu bildirilmiştir.

Lewi ve ark. (148) çalışmalarında özellikle Tip II sFGR olgularında tek yönlü büyük çaplı AV anastomozların baskın olduğuna dikkat çekilmiştir. Bizim serimizde sFGR grubunda gözlenen vasküler anastomoz dağılımı heterojen özellikler sergilemiştir. Bazı olgularda yalnızca tek bir AA veya AV anastomoz saptanırken, diğerlerinde sayıca daha fazla ancak çapı küçük anastomozlar dikkat çekmiştir. sFGR tanılı olgularda, plasenta paylaşımı ve anastomotik yapıların çeşitliliği dikkat çekici bulunmuştur. Bu olgularda küçük ikize ait plasenta yüzdesinin oldukça düşük değerlerde seyrettiği, bazı durumlarda %25'e kadar gerilediği görülmüştür. Plasental morfoloji açısından değerlendirildiğinde De Paepe ve ark. (108) belirttiği gibi, anastomozların dengeleyici etkisi sınırlı kalmakta, asıl belirleyici unsur olarak plasental alan dağılımı ve kordon insersiyon tipi öne çıkmaktadır. Ayrıca, eşit olmayan plasenta paylaşımı olan gebeliklerde doğum ağırlığı diskordansının, simetrik paylaşım gösterenlere göre yaklaşık 9,8 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (105).

Çalışmamızda elde edilen bulguların yorumlanmasında, plasenta yüzey alanı ve vasküler anastomoz çaplarının gebelik haftasına bağlı olarak değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle erken gestasyonel haftalarda doğum gerçekleşen olgularda, hem plasental gelişim sürecinin tamamlanmamış olması hem de vasküler yapılar arasındaki morfolojik farklılıkların henüz belirginleşmemiş olması nedeniyle ölçülen yüzey alanları ve anastomoz çapları daha küçük bulunmuş olabilir. Yayınlarda, plasental yüzey alanı ile gebelik haftası arasında doğrusal bir artış ilişkisi olduğu belirtilmekte, vasküler yapıların gelişimi ve çaplarının da gestasyon süreci boyunca arttığı ifade edilmektedir. Bu nedenle, anastomozların çap ölçümlerinde saptanan varyasyonların yalnızca patolojik süreçlere değil, aynı zamanda plasental fizyolojik gelişim düzeyine de bağlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (164-167). Ayrıca, preterm doğum oranının yüksek olduğu TTTS ve sFGR gibi komplikasyon gruplarında, erken haftalarda doğum

gerçekleşmesi nedeniyle daha küçük çaplı anastomozların ölçülmesi metodolojik olarak yanıltıcı olabilir. Bu durum, özellikle anastomoz çapı ile klinik komplikasyonlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde dikkatli yorum yapılmasını gerektirir (167). Bu nedenle, çap ölçümlerinin tek başına patofizyolojik etkiyi yansıtması güçleşebilir. Bu noktada anastomoz sayısının, plasental hemodinamik denge üzerinde belirleyici bir parametre olabileceği düşünülebilir. Bu çerçevede, çalışmamızda bazı olgularda küçük çaplara rağmen klinik etkilerin belirgin olması, anastomoz sayısının daha anlamlı bir parametre olabileceğini düşündürmüştür. Dolayısıyla hem anastomoz çapı hem de sayısının birlikte değerlendirilmesi, monokoryonik gebeliklerde plasental hemodinamiğin anlaşılması açısından daha bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır.

Çalışmamızda NC olgularda ortalama doğum haftası ve doğum ağırlıkları diğer komplikasyonlu olgularla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha ileri ve simetrikti. NC olgularda plasental anastomoz yapısına ilişkin yapılan analizlerde, AA anastomoz sıklığının belirgin şekilde daha yüksek olduğu, AV anastomozların ise ince çaplı ve sayıca sınırlı olduğu saptanmıştır. Tollenaar ve ark. (113) gebeliklere ait plasentalarda AA anastomozların daha geniş çaplı ve fonksiyonel olduğunu, AV anastomozların ise sınırlı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da NC gruptaki olgularda en az bir adet AA anastomoz mevcut olup, çapı daha büyük olarak ölçülmüştür. Buna karşın TTTS ya da TAPS gelişen olgularda AA anastomoz ya hiç bulunmamış ya da çapı 1 mm'nin altında kalmıştır. Costa-Castro T ve ark. (168) velamentöz insersiyonun TTTS ve sFGR gelişimiyle ilişkili olduğunu, santral yerleşimli kord yapılarının ise daha fizyolojik bir dağılım sağladığını bildirmiştir. Bu bağlamda, çalışmamızda NC olgularında velamentöz insersiyon izlenmemesi, literatürdeki bu görüşü destekler niteliktedir. Doğum sonrası neonatal prognoz açısından değerlendirildiğinde, NC grupta doğan bebeklerin büyük çoğunluğu yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı göstermemiştir. Robyr ve ark. (126) NC monokoryonik ikizlerde perinatal morbidite ve mortalitenin belirgin şekilde düşük olduğunu, neonatal yoğun bakım ihtiyacının TTTS veya sFGR gibi komplikasyonların varlığına bağlı olarak anlamlı şekilde arttığını göstermiştir.

Çalışmamızda incelenen plasentalarda VV anastomozlara sınırlı sayıda olguda rastlanmıştır, mevcut olduğunda ise sayıca az ve çap olarak küçük yapılar şeklinde izlenmiştir. Lopriore ve ark. (85) TTTS sonrası eksplant analizlerinde, VV anastomozların sıklıkla koruyucu bir etkiye sahip olduğu, iki fetus arasında dengeleyici volüm aktarımını mümkün kıldığı ve TTTS gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir. Aynı şekilde, Tollenaar ve ark. (2) TAPS gelişen plasentalarda VV anastomozların ya hiç bulunmadığını ya da son derece az sayıda ve küçük çaplı olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmalarda, VV anastomozun yokluğu, transfüzyon dengesizliğini kompanse edemeyen bir dolaşım mimarisine işaret etmektedir. Bizim serimizde de benzer şekilde, NC grubunda ortalama VV anastomoz sayısı daha yüksek bulunurken, TTTS ve TAPS gruplarında bu bağlantılar ya hiç saptanmamış ya da sayıca sınırlı kalmıştır.

Yeni Görüntüleme Tekniklerinin Plasental Vasküler Mimariyi Değerlendirmedeki Rolü

Monokoryonik ikiz gebeliklerde, plasental vasküler mimarinin detaylı şekilde incelenmesi hem prenatal dönemdeki komplikasyonların anlaşılması hem de neonatal sonuçların öngörülmesi açısından geleneksel olarak kullanılan renkli boya enjeksiyonu tekniği, plasenta yüzeyindeki anastomotik yapıların doğrudan ve üç boyutlu olarak gösterilmesini sağlamaktadır. Ancak bu yöntem doğum sonrası uygulanabilen, invaziv ve zamana bağlı bazı teknik sınırlılıkları olan bir yöntemdir. Son yıllarda ise plasental perfüzyon ve damar mimarisini daha detaylı ve mümkün olduğunca prenatal dönemde değerlendirmeyi amaçlayan çeşitli ileri görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir.

Bu yenilikçi tekniklerden biri olan 4D akışlı manyetik rezonans görüntüleme (4D Flow MRI), plasental damarlar içerisindeki kan akımını zamana bağlı olarak üç boyutlu biçimde haritalama potansiyeline sahiptir. Mevcut öncül çalışmalar, bu yöntemin uteroplasental perfüzyonun değerlendirilmesinde yüksek çözünürlükte veriler sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu teknoloji hâlen geliştirme ve validasyon aşamasındadır; gebelik sürecine özgü fizyolojik değişkenlikleri dikkate alacak şekilde geniş çaplı ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle, 4D Flow MRI tekniği, henüz rutin klinik kullanıma girmemiş olmakla birlikte,

ilerleyen dönemlerde plasental dolaşımın non-invaziv olarak değerlendirilmesinde değerli bir araç haline gelebilir (169).

Benzer şekilde, difüz optik spektroskopi ile ultrason görüntülemenin kombinasyonu, plasental oksijenasyon düzeylerini invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirmeye yönelik umut vadeden bir yaklaşım olarak önerilmektedir. İlk pilot çalışmalar, bu yöntemin maternal vasküler malperfüzyon gibi patolojik durumların erken tanısında potansiyel sağlayabileceğini göstermiştir. Ancak, bu bulgular henüz sınırlı sayıda ve düşük örneklemli çalışmalara dayanmaktadır. Dolayısıyla, bu teknolojinin gebelik izlemi kapsamında klinik güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini destekleyecek ileri düzey, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür araştırmaların sonuçları, yöntemin rutin obstetrik değerlendirme süreçlerine entegre edilip edilemeyeceğini belirleyecektir (170).

ZEBRA ve InSpect gibi gelişmiş manyetik rezonans görüntüleme teknikleri, plasental mikroyapı ile doku perfüzyonunu eşzamanlı olarak değerlendirme imkânı sunan yenilikçi yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Özellikle fetal konjenital kalp hastalığı gibi yüksek riskli durumlarda, bu tekniklerle yapılan ön çalışmalarda plasental yapıdaki değişikliklerin gebeliğin erken dönemlerinde saptanabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu yöntemlerin klinik olarak doğrulanmış ölçütlere henüz tam olarak entegre edilmediği ve uygulamaların sınırlı sayıda vaka üzerinden raporlandığı görülmektedir. Bu nedenle, söz konusu tekniklerin plasental değerlendirme protokollerine güvenle dahil edilebilmesi için, daha geniş örneklemle yürütülecek çok merkezli, prospektif ve standardize edilmiş metodolojiye sahip çalışmalara gereksinim vardır. Bu araştırmalar sonucunda, ZEBRA ve InSpect'in klinik faydasının kapsamı daha net şekilde ortaya konabilecektir (171). Doğum sonrası plasental değerlendirmede kullanılan tekniklerden biri olan mikro-bilgisayarlı tomografi (microCT), vasküler ağın mikron düzeyinde çözünürlükle üç boyutlu olarak görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Bu yöntemle yapılan ilk çalışmalar, özellikle intrauterin büyüme geriliği gibi patolojilerde, vasküler hacim fraksiyonu gibi kantitatif parametrelerin anlamlı düzeyde azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, microCT tekniği yalnızca doğum sonrası uygulanabilen, yüksek teknik uzmanlık ve özel laboratuvar altyapısı gerektiren bir yöntemdir. Ayrıca, canlı gebeliklerde kullanılabilmek olamaması, bu

yöntemin prenatal tanı süreçlerine entegrasyonunu sınırlandırmaktadır. Dolayısıyla, microCT'nin klinik rutinde yer bulabilmesi için hem teknolojik optimizasyonun sağlanması hem de bu yöntemin perinatal sonuçlarla korelasyonunu ortaya koyacak daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (172).

Multispektral optoakustik tomografi (MSOT), plasental oksijenasyon durumunu ve vasküler yapıları non-invaziv biçimde değerlendirmeye yönelik geliştirilen, yeni nesil görüntüleme yöntemlerinden biridir. Preklinik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, MSOT'nin hem maternal hem de fetal yapılarda hemoglobin oksijenasyon seviyelerini ve doku perfüzyonunu yüksek uzaysal çözünürlükle saptayabildiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, yöntemin plasental fonksiyonların fizyolojik ve patolojik değişimlerini değerlendirmede potansiyel taşıdığını düşündürmektedir. Ancak, bu teknoloji henüz insan gebeliklerinde sınırlı olarak test edilmiş olup, mevcut bulgular esas olarak deneysel düzeyde kalmaktadır. MSOT'nin güvenilirliğini ve klinik geçerliliğini ortaya koyabilmek için, insan plasentasına yönelik daha geniş kapsamlı, prospektif ve standardize edilmiş çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalar tamamlandığında, MSOT'nin erken gebelik döneminde plasental değerlendirme için uygulanabilir bir araç olup olmayacağı daha net anlaşılabilecektir (173).

Tüm bu gelişmeler ışığında, plasental vasküler yapının yalnızca postnatal dönemde değil, prenatal süreçte de güvenli ve detaylı biçimde değerlendirilebilmesi için alternatif yöntemlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu tekniklerin klinik uygulamaya entegrasyonu, monokoryonik gebeliklerde komplikasyonların erken öngörülmesine ve hedefe yönelik yönetim stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

20 monokoryonik plasentanın incelendiği çalışmamızda, TTTS olgularında doğum haftasının diğer olgulara kıyasla daha erken gerçekleştiği ve maternal yaşın daha düşük aralıklarda seyrettiği izlenmiştir. Bu grupta AV anastomozların sayıca belirgin olduğu, AA anastomozların ise bazı olgularda izlenmediği veya sınırlı çapta kaldığı gözlemlenmiştir. sFGR ve TAPS olgularında ise plasental paylaşım oranlarında dengesizlik ve damar konfigürasyonlarında çeşitlilik dikkat çekmiştir. VV anastomozlara sınırlı sayıda olguda rastlanmış, klinik etkileri net olarak değerlendirilememiştir. Çalışma bulguları, plasental damar yapılarının monokoryonik gebeliklerdeki komplikasyonlarla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ancak örneklem büyüklüğünün sınırlılığı nedeniyle, elde edilen sonuçlar genellenemez. Bu nedenle, daha geniş hasta serileriyle yapılacak prospektif ve çok merkezli çalışmalar; anastomoz tipleri, plasenta paylaşımı ve perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi daha güçlü biçimde ortaya koyacaktır. Ayrıca, fetoskopik lazer tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla doğum haftası, neonatal sonuçlar ve uzun dönem prognozunu birlikte ele alındığı çalışmalar planlanmalıdır.

7. ÖZET

Monokoryonik İkiz Gebelik Plasentalarının Morfolojik Özellikleri, Bu Plasentalardaki Arter-Arter (AA), Ven-Ven (VV), Arter-Ven (AV), Ven-Arter (VA) Anastomozlarının Sayısı, Çapı, Dağılımı ve Plakental Patolojinin Monokoryonik İkiz Gebeliklerdeki Maternal ve Fetal Kompllkasyonlar Üzerindeki Potansiyel Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, monokoryonik ikiz gebeliklerde plasental morfolojik özelliklerin ve vasküler anastomoz yapıların AA, VV, AV, VA sayı, çap ve dağılımlarının değerlendirilmesi ve bu parametrelerin maternal-fetal komplikasyonlarla olan olası ilişkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde doğumu gerçekleştiren ve doğum sonrası incelenmek üzere makroskopik olarak bütünlüğü korunan 20 adet monokoryonik ikiz plasenta dâhil edilmiştir. Olgular prospektif olarak kaydedilmiş, klinik ve obstetrik verilerle birlikte maternal yaş, gravida, parite, BMI, doğum haftası, doğum ağırlıkları, fetal cinsiyet, Doppler bulguları (MCA MoM, umbilikal arter PI), EFW diskordans ve doğum ağırlığı diskordansı gibi veriler sisteme kaydedilmiştir. Plakenta ağırlığı ve yüzey alanı, büyük ve küçük ikize ait paylaşım oranı, plasenta paylaşım diskordansı ve doğum ağırlığı oranı/plasenta alan oranı hesaplanmıştır. AA, AV, VV ve VA anastomozların sayısı ve çapı ölçülerek kaydedilmiştir. Olgular TTTS, TAPS, sFGR ve NC olarak sınıflandırılmış; ayrıca fetoskopik lazer tedavisi uygulanma durumu da analiz edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmış, $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık eşiği olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: TTTS tanısı alan olgularda doğum haftası medyanı 22 hafta olup, NC gruba göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,018$). TTTS grubunda plasenta paylaşım oranı ve paylaşım diskordansı daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (sırasıyla $p=0,390$ ve $p=0,445$). Doğum ağırlığı oranı/plasenta paylaşım oranı TTTS grubunda daha düşüktür (medyan: 0,78). Plakental anastomoz analizi sonucunda, TTTS grubunda sayıca baskın ve çapı daha

kalın AV anastomozların bulunduğu; buna karşılık AA anastomozların ya hiç bulunmadığı ya da yalnızca dar çaplı olduğu izlenmiştir. TAPS grubunda Δ MCA MoM farkı belirgin şekilde yüksek saptanmıştır (medyan: 1,31), bu durum tanı kriterleriyle uyumludur. sFGR grubunda küçük ikize ait plasenta yüzdesi %25'e kadar düşerken, doğum ağırlığı diskordansı %30'un üzerine çıkabilmiştir. Fetoskopik lazer uygulanan olguların çoğunda TTTS tanısı mevcuttu ve bu grupta doğum haftası daha erken olmasına rağmen, neonatal sağkalım oranı daha yüksektir.

Sonuç: Çalışmada elde edilen bulgular, monokoryonik ikiz gebeliklerde plasenta paylaşımı ve vasküler anastomoz desenlerinin komplikasyon gelişiminde rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Özellikle TTTS olgularında erken doğum, genç maternal yaş, baskın AV anastomozlar ve yetersiz AA bağlantılar dikkat çekmektedir. Ancak sınırlı olgu sayısı nedeniyle bu ilişkiler hakkında kesin sonuçlara ulaşmak mümkün değildir. Bulgular, ileri çalışmalar için hipotez geliştirici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Monokoryonik ikiz gebelik, plasental anastomoz, TTTS, TAPS, sFGR, fetoskopik lazer, plasenta paylaşımı, perinatal komplikasyon

8. ABSTRACT

Morphological Characteristics of Monochorionic Twin Placentas, the Number, Diameter and Distribution of Arterio-Arterial (AA), Veno-Venous (VV), Arterio-Venous (AV), and Veno-Arterial (VA) Anastomoses, and the Potential Impact of Placental Pathology on Maternal and Fetal Complications in Monochorionic Twin Pregnancies

Objective: The aim of this study was to evaluate the morphological characteristics and vascular anastomotic patterns AA, VV, AV, and VA in monochorionic twin placentas in terms of their number, diameter, and distribution, and to investigate their possible association with maternal and fetal complications.

Materials and Methods: Twenty monochorionic twin placentas, delivered at Akdeniz University Hospital and preserved with macroscopic integrity for postnatal examination, were prospectively included in the study. Clinical and obstetric data—including maternal age, gravida, parity, BMI, gestational age at delivery, birthweights, fetal sex, Doppler findings (MCA MoM, umbilical artery PI), EFW discordance, and birthweight discordance—were recorded. Placental weight and surface area, placental sharing ratios for each twin, placental sharing discordance, and birthweight-to-placental area ratios were calculated. The number and diameters of AA, AV, VV, and VA anastomoses were measured and documented. Cases were classified into TTTS, TAPS, sFGR, and NC groups. In addition, the application of fetoscopic laser therapy was noted and analyzed. Intergroup comparisons were performed using the Mann–Whitney U test, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The median gestational age at delivery in the TTTS group was 22 weeks, significantly lower than in the NC group ($p = 0.018$). Although the placental sharing ratio and sharing discordance were higher in the TTTS group, statistical significance was not reached ($p = 0.390$ and $p = 0.445$, respectively). The birthweight-to-placental sharing ratio was lower in the TTTS group (median: 0.78). Vascular analysis showed a predominance of thick AV anastomoses in the TTTS group,

while AA anastomoses were either absent or very narrow. In the TAPS group, Δ MCA MoM was notably high (median: 1.31), consistent with diagnostic criteria. In sFGR cases, placental territory for the smaller twin was reduced to as low as 25%, with birthweight discordance exceeding 30% in some cases. Most cases undergoing fetoscopic laser therapy had TTTS, and despite earlier delivery, higher neonatal survival was observed in this group.

Conclusion: The findings of this study suggest that placental sharing patterns and vascular anastomotic configurations may play a role in the development of complications in monochorionic twin pregnancies. Particularly in TTTS cases, early delivery, younger maternal age, dominant AV anastomoses, and insufficient AA connections were notable. However, due to the limited sample size, definitive conclusions cannot be drawn. These results may serve as hypothesis-generating data for future studies.

Keywords: Monochorionic twin pregnancy, placental anastomosis, TTTS, TAPS, sFGR, fetoscopic laser, placental sharing, perinatal complication

9. KAYNAKLAR

1. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362(9385): 735-43.
2. Tollenaar LSA, Slaghekke F, van Klink JMM, Groene SG, Middeldorp JM, Haak MC, et al. Twin-Twin Transfusion Syndrome with Anemia-Polycythemia: Prevalence, Characteristics, and Outcome. *J Clin Med* 2019; 8(8): 1129. doi: 10.3390/jcm8081129
3. Zhao D, de Villiers SF, Oepkes D, Lopriore E. Monochorionic twin placentas: Injection technique and analysis. *Diagnóstico Prenatal* 2014; 25(2): 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.diapre.2013.09.001>
4. Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1): 19-30. doi: 10.1016/j.ajog.2012.09.025
5. Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta* 2013; 34(7): 589-93. doi: 10.1016/j.placenta.2013.04.005
6. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, et al. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(3): 197.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.027
7. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27(4): 181-90. doi: 10.1159/000304512
8. Tollenaar LS, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, et al. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19(3): 222-33. doi: 10.1017/thg.2016.18
9. 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(2): 417-26. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70233-x
10. Derom R, Bryan E, Derom C, Keith L, Vlietinck R. Twins, chorionicity and zygosity. *Twin Res* 2001; 4(3): 134-6. doi: 10.1375/1369052012344
11. McNamara HC, Kane SC, Craig JM, Short RV, Umstad MP. A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(2): 172-91. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.930

12. Julio Elito J, Eduardo Félix Martins S, Gustavo Nardini C. Monochorionic Twin Pregnancy— Potential Risks and Perinatal Outcomes. In: Atef D, editor. *Contemporary Gynecologic Practice*. Rijeka: IntechOpen 2015. p. Ch. 10.
13. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Klumper F, Oepkes D, Vandenbussche FP. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 804-8. doi: 10.1016/j.ajog.2005.09.015
14. Blickstein I, Jones C, Keith LG. Zygotic-splitting rates after single-embryo transfers in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2366-7. doi: 10.1056/NEJMc026724
15. Adashi EY. Seeing double: a nation of twins from sea to shining sea. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(3): 311-3. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.185
16. 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(5): 347-56. doi: 10.1016/0028-2243(83)90011-4
17. Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, Willemsen G, Martin NG, Boomsma DI, et al. Dizygotic twinning. *Hum Reprod Update* 2008; 14(1): 37-47. doi: 10.1093/humupd/dmm036
18. Torgersen S. Behavioral genetics of personality. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7(1): 51-6. doi: 10.1007/s11920-005-0025-4
19. Moini A, Shiva M, Arabipoor A, Hosseini R, Chehrazi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 165(1): 29-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.008
20. Monden C, Pison G, Smits J. Twin Peaks: more twinning in humans than ever before. *Hum Reprod* 2021; 36(6): 1666-73. doi: 10.1093/humrep/deab029
21. Pract Comm Am Soc Reprod Med. Multiple gestations associated with infertility therapy: an American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 97(4): 825-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.048
22. Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, Skogerboe K, Myerson D, Ton CC, et al. A report of dizygous monochorionic twins. *N Engl J Med* 2003; 349(2): 154-8. doi: 10.1056/NEJMoA030050
23. Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, Sistermans EA, Yaron Y, Vermeesch JR, et al. International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell free (cf)DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. *Prenat Diagn* 2021; 41(10): 1222-32. doi: 10.1002/pd.5832

24. White C, Wyshak G. Inheritance in Human Dizygotic Twinning. *N Engl J Med* 1964; 271: 1003-5. doi: 10.1056/NEJM196411052711908
25. Nylander PP. The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1981; 30(3): 189-202. doi: 10.1017/s0001566000007650
26. Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL, van Geloven N, Lopriore E, Smoleniec J, et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(3): 291.e1-.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.007
27. Steinman G. Can the chance of having twins be modified by diet? *Lancet* 2006; 367(9521): 1461-2. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68623-6
28. Khamsi F, Roberge S, Wong J. Novel demonstration of a physiologic/pharmacologic role of insulin-like growth factor-1 in ovulation in rats and action on cumulus oophorus. *Endocrine* 2001; 14(2): 175-80. doi: 10.1385/ENDO:14:2:175
29. Muggli EE, Halliday JL. Folic acid and risk of twinning: a systematic review of the recent literature, July 1994 to July 2006. *Med J Aust* 2007; 186(5): 243-8. doi: 10.5694/j.1326-5377.2007.tb00882.x
30. Nicolaides KH. The 11–13⁺6 weeks scan. Fetal Medicine Foundation, Didecation Herodotos & Despina, London 2004.
31. Morin L, Lim K, Diag Comm; Spec Contr; Genet Comm; Mater Fetal Med Comm. Ultrasound in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33(6): 643-56. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34916-7
32. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(2): 247-63. doi: 10.1002/uog.15821
33. Bora SA, Papageorghiou AT, Bottomley C, Kirk E, Bourne T. Reliability of transvaginal ultrasonography at 7-9 weeks' gestation in the determination of chorionicity and amnionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(5): 618-21. doi: 10.1002/uog.6133
34. Scardo JA, Ellings JM, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5): 1376-80. doi: 10.1016/0002-9378(95)90619-3
35. Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, Porter H, Montague I, Kyle PM. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 2002; 109(2): 182-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2002.01172.x

36. Wood SL, St Onge R, Connors G, Elliot PD. Evaluation of the twin peak or lambda sign in determining chorionicity in multiple pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88(1): 6-9. doi: 10.1016/0029-7844(96)00094-4
37. Kurtz AB, Wapner RJ, Mata J, Johnson A, Morgan P. Twin pregnancies: accuracy of first-trimester abdominal US in predicting chorionicity and amnionicity. *Radiology* 1992; 185(3): 759-62. doi: 10.1148/radiology.185.3.1438758
38. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. Çev: Yazıcıoğlu HF. ISUOG Uygulama Rehberi: ikiz gebelikte ultrasonografinin rolü. <https://www.isuog.org/static/uploaded/6d437920-6691-47eb-a17fd9b541d113ab.pdf>.
39. Lu J, Cheng YKY, Ting YH, Law KM, Leung TY. Pitfalls in assessing chorioamnionicity: novel observations and literature review. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219(3): 242-54. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.010
40. Norwitz ER, McNeill G, Kalyan A, Rivers E, Ahmed E, Meng L, et al. Validation of a Single-Nucleotide Polymorphism-Based Non-Invasive Prenatal Test in Twin Gestations: Determination of Zygosity, Individual Fetal Sex, and Fetal Aneuploidy. *J Clin Med* 2019; 8(7): 937. doi: 10.3390/jcm8070937
41. Wojas A, Martin KA, Koyen Malashevich A, Hashimoto K, Parmar S, White R, et al. Clinician-reported chorionicity and zygosity assignment using single-nucleotide polymorphism-based cell-free DNA: Lessons learned from 55,344 twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2022; 42(10): 1235-41. doi: 10.1002/pd.6218
42. Peters HE, König TE, Verhoeven MO, Schats R, Mijatovic V, Ket JC, et al. Unusual Twinning Resulting in Chimerism: A Systematic Review on Monochorionic Dizygotic Twins. *Twin Res Hum Genet* 2017; 20(2): 161-8. doi: 10.1017/thg.2017.4
43. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorgiou AT, Thilaganathan B. Systematic labeling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(2): 130-3. doi: 10.1002/uog.8990
44. Khalil A, Sotiriadis A, Baschat A, Bhide A, Gratacós E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2025; 65(2): 253-76. doi: 10.1002/uog.29166
45. Romanski PA, Carusi DA, Farland LV, Missmer SA, Kaser DJ, Walsh BW, et al. Perinatal and Peripartum Outcomes in Vanishing Twin Pregnancies Achieved by In Vitro Fertilization. *Obstet Gynecol* 2018; 131(6): 1011-20. doi: 10.1097/AOG.0000000000002595
46. Harris AL, Sacha CR, Basnet KM, James KE, Freret TS, Kaimal AJ, et al. Vanishing Twins Conceived Through Fresh In Vitro Fertilization: Obstetric

- Outcomes and Placental Pathology. *Obstet Gynecol* 2020; 135(6): 1426-33. doi: 10.1097/AOG.0000000000003888
47. Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019; 126(5): 569-78. doi: 10.1111/1471-0528.15530
 48. Akioka K, Okamoto M, Nakamura K, Ushigome H, Kadotani Y, Ohmori Y, et al. Blockade of killer cells can prevent lethal acute graft-versus-host disease in a rat model. *Transplant Proc* 2003; 35(1): 501-3. doi: 10.1016/s0041-1345(02)04002-2
 49. Lewi L. Monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022; 4(2s): 100501. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100501
 50. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; 115(1): 58-67. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01556.x
 51. Slotnick RN, Ortega JE. Monoamniotic twinning and zona manipulation: a survey of U.S. IVF centers correlating zona manipulation procedures and high-risk twinning frequency. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13(5): 381-5. doi: 10.1007/BF02066168
 52. Aisenbrey GA, Catanzarite VA, Hurley TJ, Spiegel JH, Schrimmer DB, Mendoza A. Monoamniotic and pseudomonoamniotic twins: sonographic diagnosis, detection of cord entanglement, and obstetric management. *Obstet Gynecol* 1995; 86(2): 218-22. doi: 10.1016/0029-7844(95)00130-j
 53. Sherer DM, Anyaegbunam A. Prenatal ultrasonographic morphologic assessment of the umbilical cord: a review. Part II. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52(8): 515-23. doi: 10.1097/00006254-199708000-00023
 54. Curley A, Stanworth Simon J, Willoughby K, Fustolo-Gunnink Susanna F, Venkatesh V, Hudson C, et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *N Engl J Med* 2019; 380(3): 242-51. doi: 10.1056/NEJMoa1807320
 55. ACOG Publications: January 2021. *Obstetrics & Gynecology* 2021; 137(1): 1-2.
 56. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. *Obstet Gynecol* 2021; 137(6): e145-e62. doi: 10.1097/AOG.0000000000004397
 57. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin

- pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4353. doi: 10.1136/bmj. i4353
58. Antenatal care. Quality Standart QS22. Published: 17 Sept 2021, Last Updated: 14 Feb 2023. Available from: www.nice.org.uk/guidance/qs22
 59. Management of Monochorionic Twin Pregnancy: Green-top Guideline No.51. *BJOG* 2017; 124(1): e1-e45. doi: 10.1111/1471-0528.14188
 60. Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1325-9. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00811-1
 61. Gebb JS, Khalek N, Whitehead MT, Oliver ER. Monochorionic Twin Complications and Fetoscopic Interventions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2024; 32(3): 513-28. doi: 10.1016/j.mric.2024.02.010
 62. Allen VM, Windrim R, Barrett J, Ohlsson A. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *BJOG* 2001; 108(9): 931-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2001. 00216.x
 63. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(6): 506-10. doi: 10.3109/14767050903214590
 64. Umur A, van Gemert MJC, Nikkels PGJ. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1325-9. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00811-1
 65. Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, et al. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157C (4): 274-87. doi: 10.1002/ajmg.c.30321
 66. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, et al. Diagnostic techniques and criteria for first trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68(11): 743-52. doi: 10.1097/OGX.0000000000000000
 67. Mahalingam S, Dighe M. Imaging concerns unique to twin pregnancy. *Curr Probl Diagn Radiol* 2014; 43(6): 317-30. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.05.003
 68. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10): 1203-7. doi: 10.1111/j.1471-0528. 1997.tb10948.x

69. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandenbussche FP, Walther FJ, Diemert A, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5): 494.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.01.048
70. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19(8 Pt 1): 550-5. doi: 10.1038/sj.jp.7200292
71. Senat M-V, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136-44. doi: 10.1056/NEJMoa032597
72. Soc Mat-Fet Med, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1): 3-18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.880
73. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114(6): 694-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01337.x
74. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(5): 659-64. doi: 10.1002/uog.3819
75. Van Winden KR, Quintero RA, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Chmait RH. Perinatal survival in cases of twin-twin transfusion syndrome complicated by selective intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(13): 1549-53. doi: 10.3109/14767058.2014.960834
76. Bajoria R, Ward S, Sooranna SR. Influence of vasopressin in the pathogenesis of oligohydramnios-polyhydramnios in monochorionic twins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113(1): 49-55. doi: 10.1016/S0301-2115(03)00318-X
77. Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 2000; 156(2): 629-36. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64767-0
78. The Fetal Medicine Foundation. MC twins: twin-to-twin transfusion syndrome. 2019 [Available from: <https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities/multiple-pregnancies/mc-twins-twin-to-twin-transfusion-syndrome>]

79. Bajoria R, Ward S, Chatterjee R. Natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiac dysfunction in the recipient fetus of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1): 121-7. doi: 10.1067/mob.2002.118845
80. Bajoria R, Sullivan M, Fisk NM. Endothelin concentrations in monochorionic twins with severe twin-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14(6): 1614-8. doi: 10.1093/humrep/14.6.1614
81. Barrea C, Alkazaleh F, Ryan G, McCrindle BW, Roberts A, Bigras JL, et al. Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(3): 892-902. doi: 10.1016/j.ajog.2004.09.015
82. Donepudi R, Mann LK, Wohlmuth C, Johnson A, Bebbington MW, Moise KJ Jr, et al. Recipient umbilical artery elongation (redundancy) in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(2): 206.e1-. e11. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.024
83. van den Wijngaard JP, Umur A, Krediet RT, Ross MG, van Gemert MJ. Modeling a hydropic recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288(4): R799-814. doi: 10.1152/ajpregu.00635.2004
84. 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(2): 417-26. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70233-x
85. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol* 2008; 112(4): 753-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318187e1ff
86. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(2): 136-44. doi: 10.1056/NEJMoa032597
87. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 511.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.022
88. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1): 48-52. doi: 10.1002/uog.2655
89. Chon AH, Korst LM, Llanes A, Miller DA, Ouzounian JG, Chmait RH. Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple

- gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(3): 303.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.028
90. Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. *Heart* 2002; 88(3): 271-7. doi: 10.1136/heart.88.3.271
 91. Loughheed J, Sinclair BG, Fung Kee Fung K, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF, et al. Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5): 1533-8. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01549-2
 92. Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME. Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 1): 557-62. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00220-8
 93. Herberg U, Gross W, Bartmann P, Banek CS, Hecher K, Breuer J. Long term cardiac follow up of severe twin to twin transfusion syndrome after intrauterine laser coagulation. *Heart* 2006; 92(1): 95-100. doi: 10.1136/hrt.2004.057497
 94. Wohlmuth C, Boudreaux D, Moise KJ Jr, Johnson A, Papanna R, Bebbington M, et al. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(3): 341-8. doi: 10.1002/uog.17480
 95. Stirnemann J, Slaghekke F, Khalek N, Winer N, Johnson A, Lewi L, et al. Intrauterine fetoscopic laser surgery versus expectant management in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome: an international randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224(5): 528. e1-. e12. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.031
 96. Nassr AA, Hessami K, Zargarzadeh N, Krispin E, Mostafaei S, Habli MA, et al. Fetoscopic laser photocoagulation versus expectant management for stage I twin-to-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2023; 43(9): 1229-38. doi: 10.1002/pd.6413
 97. Townsend R, Khalil A. Ultrasound screening for complications in twin pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23(2): 133-41. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.008
 98. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol* 2013; 30(1): 5-10. doi: 10.1055/s-0032-1322513
 99. Wilson RD, Johnson A, Ryan G. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Should laser ablation of placental anastomoses be used in all cases of twin-to-twin transfusion? *Prenat Diagn* 2009; 29(1): 6-10. doi: 10.1002/pd.2162

100. Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP, Middeldorp JM. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(3): 286.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.034
101. Benson CB, Doubilet PM, David V. Prognosis of first-trimester twin pregnancies: polychotomous logistic regression analysis. *Radiology* 1994; 192(3): 765-8. doi: 10.1148/radiology.192.3.8058944
102. Bennasar M, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(6): 376-82. doi: 10.1016/j.siny.2017.05.001
103. Am Coll Obstet Gynecol Comm, acog Joint Edit Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4): 869-83. doi: 10.1097/00006250-200410000-00046
104. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48(3): 333-9. doi: 10.1002/uog.15884
105. Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Wassel Fyr C, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1): 178-83. doi: 10.1016/j.ajog.2006.01.015
106. Spekman JA, Ros E, Lewi L, Slaghekke F, Verweij E, Noll ATR, et al. Proximate cord insertion in monochorionic twins with selective fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2025; 7(2): 101598. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101598
107. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(6): 342-8. doi: 10.1016/j.siny.2010.07.002
108. De Paepe ME, Shapiro S, Young L, Luks FI. Placental characteristics of selective birth weight discordance in diamniotic-monochorionic twin gestations. *Placenta* 2010; 31(5): 380-6. doi: 10.1016/j.placenta.2010.02.018
109. Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2): 159-63. doi: 10.1002/uog.1105

110. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(5): 559-68. doi: 10.1002/uog.17362
111. van Klink JM, van Steenis A, Steggerda SJ, Genova L, Sueters M, Oepkes D, et al. Single fetal demise in monochorionic pregnancies: incidence and patterns of cerebral injury. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(3): 294-300. doi: 10.1002/uog.14722
112. Sun L-M, Li Y, Zou G, Zhou F, Lei X, Cram DS, et al. Monochorionic twins with unequal placental sharing: why can the outcome still be favorable? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(8): 1261-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1043883
113. Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, Haak MC, Klumper FJ, Oepkes D, et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(6): 788-93. doi: 10.1002/uog.20096
114. Bennasar M, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(6): 376-82. doi: 10.1016/j.siny.2017.05.001
115. Li H, Qufeng W, Wei W, Lin X, Zhang X. Umbilical artery thrombosis: Two case reports. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(48): e18170. doi: 10.1097/MD.00000000000018170
116. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1): 28-34. doi: 10.1002/uog.4046
117. Rustico MA, Consonni D, Lanna M, Faiola S, Schena V, Scelsa B, et al. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(3): 387-93. doi: 10.1002/uog.15933
118. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26(3): 157-61. doi: 10.1159/000253880
119. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in

- complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 782-9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.09.013
120. Parra-Cordero M, Bennasar M, Martínez JM, Eixarch E, Torres X, Gratacós E. Cord Occlusion in Monochorionic Twins with Early Selective Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler: A Consecutive Series of 90 Cases. *Fetal Diagn Ther* 2016; 39(3): 186-91. doi: 10.1159/000439023
 121. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(3): 319-24. doi: 10.1002/uog.11122
 122. Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(1): 22-6. doi: 10.1002/uog.8846
 123. Monaghan C, Kalafat E, Binder J, Thilaganathan B, Khalil A. Prediction of adverse pregnancy outcome in monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(2): 200-7. doi: 10.1002/uog.19078
 124. Weisz B, Hogen L, Yinon Y, Gindes L, Shrim A, Simchen M, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet* 2011; 14(5): 457-62. doi: 10.1375/twin.14.5.457
 125. Shinar S, Xing W, Pruthi V, Jianping C, Slaghekke F, Groene S, et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by Type-III selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57(1): 126-33. doi: 10.1002/uog.23515
 126. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 796-803. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.069
 127. Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP. Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size, and consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(1): 66.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2009.01.010
 128. Assaf SA, Benirschke K, Chmait RH. Spontaneous twin anemia-polycythemia sequence complicated by recipient placental vascular

- thrombosis and hydrops fetalis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(3): 549-52. doi: 10.3109/14767058.2010.497878
129. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9935): 2144-51. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62419-8
 130. Slaghekke F, Pasman S, Veujoz M, Middeldorp JM, Lewi L, Devlieger R, et al. Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(4): 432-6. doi: 10.1002/uog.14925
 131. Tollenaar LSA, Zhao DP, Middeldorp JM, Oepkes D, Slaghekke F, Lopriore E. Can color difference on the maternal side of the placenta distinguish between acute peripartum twin-twin transfusion syndrome and twin anemia-polycythemia sequence? *Placenta* 2017; 57: 189-93. doi: 10.1016/j.placenta.2017.07.008
 132. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, et al. Optimum timing for planned delivery of uncomplicated monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2012; 119(1): 50-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e31823d7b06
 133. Khalil A, Gordijn S, Ganzevoort W, Thilaganathan B, Johnson A, Baschat AA, et al. Consensus diagnostic criteria and monitoring of twin anemia-polycythemia sequence: Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(3): 388-94. doi: 10.1002/uog.21882
 134. Valsky DV, Eixarch E, Martinez-Crespo JM, Acosta ER, Lewi L, Deprest J, et al. Fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31(1): 30-4. doi: 10.1159/000330369
 135. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Ville Y, Lanna M, Weingertner A, et al. Treatment and outcome of 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia-polycythemia sequence managed in 17 fetal therapy centers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(3): 378-87. doi: 10.1002/uog.22042
 136. Maltepe E, Fisher SJ. Placenta: the forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2015; 31: 523-52. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100814-125620
 137. Covarrubias A, Aguilera-Olguín M, Carrasco-Wong I, Pardo F, Díaz-Astudillo P, Martín SS. Feto-placental Unit: From Development to Function. *Adv Exp Med Biol* 2023; 1428: 1-29. doi: 10.1007/978-3-031-32554-0_1

138. Burton GJ, Cindrova-Davies T, Yung HW, Jauniaux E. Hypoxia and Reproductive Health: Oxygen and development of the human placenta. *Reproduction* 2021; 161(1): F53-F65. doi: 10.1530/REP-20-0153
139. Benirschke K, Kaufmann, P, Baergen RN. Pathology of the Human Placenta. *Pathology of the Human Placenta* (6 baskı). 2012.
140. Lee YM, Wylie BJ, Simpson LL, D'Alton ME. Twin chorionicity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2008; 111(2 Pt 1): 301-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318160d65d
141. Panigel M. The human placenta. Anatomy and morphology. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13(3): 421-45. PMID: 3533353
142. Lin D, Fan D, Wu S, Rao J, Zhang H, Chen T, et al. Role of velamentous cord insertion in monochorionic twin pregnancies: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33(14): 2377-86. doi: 10.1080/14767058.2018.1551350
143. Can S. Plasenta kordon insersiyon anomalilerinin 18- 23 hafta ultrasonografi ile değerlendirilmesi. İstanbul Üni Tıp Fak., Kadın Hast ve Doğum AD Tıpta Uzmanı Tezi, Tez Danışmanı: Prof. Dr. Âtıl Yüksel, İstanbul 2018.
144. Litwinska E, Syngelaki A, Cimpoca B, Frei L, Nicolaides KH. Outcome of twin pregnancy with two live fetuses at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55(1): 32-8. doi: 10.1002/uog.21892
145. Lewi L. What fetal medicine specialists should know about the monochorionic placenta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022; 84: 17-32. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.007
146. Couck I, Jespers A, Deprest J, Lewi L. The vascular equator in monochorionic twin placentas. *Placenta* 2020; 99: 193-6. doi: 10.1016/j.placenta.2020.05.008
147. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. Pathology of the human placenta. Springer. New York 2006.
148. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 587. e1-. e8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.009
149. 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(2): 417-26. doi: 10.1016/s0002-9378(00)70233-x
150. Gratacós E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez J, et al. A classification system for selective intrauterine growth

- restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1): 28-34. doi: 10.1002/uog.4046
151. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14(8): 2124-30. doi: 10.1093/humrep/14.8.2124
 152. Benirschke K, Kaufmann P, Baergen R. *Pathology of the Human Placenta.*: Springer Science and Business Media. Inc; 2006.
 153. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol* 2008; 112(4): 753-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318187e1ff
 154. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(7): 698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC
 155. Redline RW, Ravishankar S, Bagby CM, Saab ST, Zarei S. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus. *Mod Pathol* 2021; 34(6): 1074-92. doi: 10.1038/s41379-021-00747-4.
 156. Zhao D, De Villiers S, Slaghekke F, Walther F, Middeldorp J, Oepkes D, et al. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta* 2013; 34(7): 589-93. doi: 10.1016/j.placenta.2013.04.005
 157. Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, van Lith JM, Walther FJ, et al. Accurate and simple evaluation of vascular anastomoses in monochorionic placenta using colored dye. *J Vis Exp* 2011; (55): e3208. doi: 10.3791/3208
 158. Couck I, Cauwberghs B, Van Aelst M, Vivanti AJ, Deprest J, Lewi L. The association between vein-to-vein anastomoses and birth weight discordance in relation to placental sharing in monochorionic twin placentas. *Placenta* 2022; 118: 16-9. doi: 10.1016/j.placenta.2021.12.023
 159. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, et al. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 587.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.05.009

160. Lewi L. What fetal medicine specialists should know about the monochorionic placenta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022; 84: 17-32. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.007
161. Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5): 1325-9. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00811-1
162. Diehl W, Diemert A, Grasso D, Sehner S, Wegscheider K, Hecher K. Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(6): 728-35. doi: 10.1002/uog.17520
163. Robyr R, Boulvain M, Lewi L, Huber A, Hecher K, Deprest J, et al. Cervical length as a prognostic factor for preterm delivery in twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation of chorionic plate anastomoses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25(1): 37-41. doi: 10.1002/uog.1798
164. Couck I, Deprest J, Lewi L. How to Better Distinguish between Type II and III Selective Fetal Growth Restriction in Monochorionic Twin Pregnancies? *Fetal Diagn Ther* 2022; 49(3): 95-102. doi: 10.1159/000523767
165. Wang X, Shi H, Li L, Yuan P, Zhao Y, Wei Y. Study of the placental characteristics and time of onset of twin-to-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2021; 103: 10-5. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.012
166. Salavati N, Sovio U, Mayo RP, Charnock-Jones DS, Smith GC. The relationship between human placental morphometry and ultrasonic measurements of utero-placental blood flow and fetal growth. *Placenta* 2016; 38: 41-8. doi: 10.1016/j.placenta.2015.12.003
167. Lopriore E, Pasman SA, Klumper FJ, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D. Placental characteristics in growth-discordant monochorionic twins: a matched case-control study. *Placenta* 2012; 33(3): 171-4. doi: 10.1016/j.placenta.2011.12.004
168. Costa-Castro T, De Villiers S, Montenegro N, Severo M, Oepkes D, Matias A, et al. Velamentous cord insertion in monochorionic twins with or without twin-twin transfusion syndrome: Does it matter? *Placenta* 2013; 34(11): 1053-8. doi: 10.1016/j.placenta.2013.08.009
169. Fox CE, Chan BC, Cox P, Gornall A, Kilby MD. Reversed twin-to-twin transfusion syndrome following successful laser therapy. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26(2): 115-8. doi: 10.1159/000238108

170. Miyazaki M, Honda N, Yokoyama M, Nakata M. Reversal of TTTS after fetoscopic laser photocoagulation for communicating vessels. *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2013202711
171. Wataganara T, Chanprapaph P, Chuangsuwanich T, Kanokpongsakdi S, Chuenwattana P, Titapant V. Reverse twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser photocoagulation of chorionic anastomoses: a case report. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26(2): 111-4. doi: 10.1159/000238106
172. Mielke G, Mayer R, Franz H, Gonser M, Marzusch K. Prenatally detected reversal of donor-recipient roles in twin-to-twin transfusion syndrome following in utero treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(4): 503-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11505.x
173. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB, Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4(2): 173-92. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.01.02
174. Wang L, Cochran JM, Ko T, Baker WB, Abramson K, He L, et al. Non-invasive monitoring of blood oxygenation in human placentas via concurrent diffuse optical spectroscopy and ultrasound imaging. *Nat Biomed Eng* 2022; 6(9): 1017-30. doi: 10.1038/s41551-022-00913-2
175. Cromb D, Slator P, Hall M, Price A, Alexander D, Counsell S, et al. Advanced magnetic resonance imaging detects altered placental development in pregnancies affected by congenital heart disease. *Res Sq (Preprint)* 2024; rs.3.r-3873412. doi: 10.21203/rs.3.rs-3873412/v1
176. Langheinrich AC, Vorman S, Seidenstücker J, Kampschulte M, Bohle RM, Wienhard J, et al. Quantitative 3D micro-CT imaging of the human fetoplacental vasculature in intrauterine growth restriction. *Placenta* 2008; 29(11): 937-41. doi: 10.1016/j.placenta.2008.08.017
177. Basak K, Luís Deán-Ben XL, Gottschalk S, Reiss M, Razansky D. Non-invasive determination of murine placental and foetal functional parameters with multispectral optoacoustic tomography. *Light Sci Appl* 2019; 8(1): 71. doi: 10.1038/s41377-019-0181-7

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*