

ISUOG Uygulama Rehberi: ikiz gebelikte ultrasonografinin rolü

Çeviri: Dr. H. Fehmi Yazıcıoğlu, İstanbul/ Türkiye

Makalenin orijinal adı ve künyesi: Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 247–263.

Klinik Standartlar Komitesi

Uluslararası obstetrik ve jinekolojide ultrasonografi derneği (ISUOG), kadın sağlığında tanısal görüntüleme ile ilişkili güvenilir klinik uygulama, yüksek kaliteli eğitim ve araştırmayı destekleyen bilimsel bir organizasyondur. ISUOG klinik standartlar komitesinin (CSC) tanısal görüntüleme için, sağlık çalışanlarına, uzmanların ortak uzlaşısına dayanan eğitici tavsiyeler niteliğinde uygulama rehberleri ve uzlaşma bildirimleri geliştirme yükümlülüğü vardır. Bu metinler yayımlandıkları zaman diliminde ISUOG tarafından kabul gören en iyi uygulamayı yansıtmaya amacını güderler. ISUOG yayımlandıkları anda rehberlerin doğruluğunu garanti etmek için her çabayı sarf etmesine rağmen, ne dernek ne de onun bir üyesi ya da çalışanı, CSC tarafından yayınlanan, doğru olmayan ya da yanlış yöne sevk eden veriler, görüşler ya da bildirimlerin neden olabileceği sonuçlar ile ilgili herhangi bir sorumluluk yüklenmezler. ISUOG CSC dökümanlarının dayandıkları kanıtların yorumlanması kişisel şartlar, yerel protokol ve ulaşılabilen kaynaklardan etkilenebileceği için bu dökümanlar hukuki bir hizmet standardı oluşturmayı amaçlamazlar. Onaylanmış rehberler ISUOG(info@isuog.org)'un izni ile serbestçe dağıtılabilirler.

GİRİŞ

Çoğul gebelik sıklığı temel olarak, geciktirilmiş doğum, ileri yaşlarda gebe kalma ve sonuçta yardımcı üreme tekniklerinin yaygın kullanımı nedeni ile artmaktadır¹. İkiz doğum hızı 1980 (1000 canlı doğumda 19) ve 2006 (1000 canlı doğumda 32) arasında neredeyse %70 artmıştır².

İkiz gebelik yüksek perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir³⁻⁶. 2009 yılında tekil gebeliklerde 1000 de 5 olan ölü doğum hızı, ikizlerde 1000 de 12, üçüz ve daha ilerisindeki çoğul gebeliklerde 1000 de 31 idi^{7,8}. Çoğul gebeliklerde 37. haftadan önce erken doğum sıklığı %60'a ulaşabilir ve bu durum artan yenidoğan mortalitesi (preterm tekil gebeliklerde %43 olan yenidoğan ölüm hızı, preterm çoğul gebeliklerde %65'tir) ve uzun dönem morbiditesi risklerine katkıda bulunur⁹⁻¹². Elbette bu komplikasyonlar doğumdaki gestasyonel yaşın azalması ile artmaktadır. İlavenen tekil gebeliklerle kıyaslandığında ikizlerde maternal ve fetal komplikasyon sıklığının daha yüksek olması nedeniyle iatrojenik erken doğum riski de artmıştır. Bu risk monokoryoniklerde, dikoryonik gebeliklere kıyasla anlamlı derecede artmıştır³⁻⁶.

İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) ve fetal büyüme kısıtlılığı (FGR) gibi kötü prognoz riski taşıyan ikiz gebeliklerin tanımlanması ve izlenmesi için fetal biometri, anatomi, Doppler hız

ölçümleri ve amniotik sıvı hacminin ultrasonografik değerlendirilmesi kullanılır. İkizlerde de tekil gebeliklerde olduğu gibi yetersiz fetal büyümeyi değerlendirmek için, biometri ve Doppler hız ölçüm parametreleri komplikasyonsuz gebeliklerin standart değerleri ile karşılaştırılabilir.

Bu rehber hem komplikasyonsuz hem de TTTS, selektif FGR (s FGR), ikiz anemi-polistemi sekansı (TAPS), ikizde arteriyel geri akım sekansı (TRAP), yapışık ikizler ve ikiz eşinin intrauterin ölümü (IUD) gibi komplikasyonların eşlik ettiği ikiz gebeliklerin yönetiminde ultrasonografinin rolüne değinmektedir. Bu belge, gebelik yaşı ve koryonisite tesbiti ve kromozomal, yapısal anomaliler, TTTS, TAPS, büyüme anomalileri ve erken doğum tarama işlemlerinde kullanılan metodlar hakkında rehberlik hizmeti sağlamaktadır. İkizlik ötesindeki çoğul gebeliklerin yönetimi ayrı bir belgede ele alınacaktır.

ANA HATLAR / KAPSAM

- Gebelik haftasının (yaşının) tesbiti
- Koryonisite ve amniyonisitenin tesbiti
- İkizlerin etiketlenmesi
- Ultrasonografik değerlendirmenin, zamanlama, sıklık ve içeriği
- Aneuploidi taraması
- Aneuploidinin prenatal tanısı
- Yapısal anomaliler için tarama
- Diskordan ikiz gebeliğin tanı ve yönetimi
- Fetal redüksiyon/selektif terminasyon
- Preterm doğum için tarama
- FGR tarama, tanı ve yönetimi
- Tek ikiz eşinin ölümü (IUD) ile komplike çoğul gebeliğin yönetimi

- Monokoryonik ikiz gebeliğe has komplikasyonlar
 - TTTS tarama, tanı ve yönetimi
 - TAPS tarama, tanı ve yönetimi
 - TRAP sekansı yönetimi
 - Monokoryonik monoamniotik ikiz gebelik (MCMA) yönetimi
 - Yapışık ikizlerin tanı ve yönetimi

KANITLARIN TANIMLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

İlişkili randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derleme ve meta analizler için The Cochrane Library ve Cochrane Register of Controlled Trials tarandı ve 1966-2014 yılları arası için MEDLINE'da arama yapıldı. Son arama tarihi 15 Kasım 2014 idi. İlâveten konu ile ilgili konferans bildirileri ve özetler de tarandı. Veritabanlarında arama, konu ile ilgili tüm alt başlıkları da içeren tüm MeSH terimleri kullanılarak yapıldı. Bu arama “twin”, “multiple”, “pregnancy”, “ultrasound”, “twin to twin transfusion syndrome”, “fetal growth restriction”, “twin anemia polycythemia sequence”, “twin reversed arterial perfusion”, “acardiac twin”, “monochorionic monoamniotic”, “conjoined” ve “demise” anahtar kelimeleri kullanılarak yapılan bir anahtar kelime araması ile kombine edildi. Konu ile ilgili rehber ve derlemeler için The National Library for Health ve National Guidelines Clearing House’ da da arama yapıldı. Sağlık teknolojisi değerlendirme ve ilişkili ajanslar, klinik uygulama rehberleri koleksiyonları ve klinik çalışmalar kayıt merkezlerinin web siteleri araştırılarak “gri”

(henüz yayınlanmamış) literatür tanımlandı. Arama “İngilizce” dili ile sınırlandırıldı. Tavsiyeler mümkün olduğunca onları destekleyen kanıtlar temelinde ve bariz biçimde kanıtlar ile ilişkilendirilerek yapıldı. Yeterli kanıt bulunamayan alanlar “İyi uygulama noktaları” olarak belirtildi.

Bu rehberdeki tavsiyelerin derecelendirilmesine ve kanıtların düzeyine ilişkin ayrıntılar Ek 1 de verilmiştir.

TAVSİYELER

İkiz gebelikte gebelik yaşının belirlenmesi(tarihleme)

- İkiz gebelikte tarihleme ideal olarak baş pop mesafesi 45-84 mm (11+0 ila 13 + 6 haftalık gebelik) aralığında iken yapılmalıdır **(TAVSİYE DERECEŚİ: D)**.
- Spontan gebe kalmış ikiz gebeliklerde iki baş popo mesafesi ölçümünden hangisi daha büyük ise gebelik yaşının tesbitinde o kullanılmalıdır **(TAVSİYE DERECEŚİ:C)**.

Bazı çalışmalarda küçük olanın veya heriki fetüsü hesaba katarak ölçümlerin ortalamasının kullanılması önerilmiştir¹³⁻¹⁵. Daha küçük baş popo mesafesinin kullanılmasının başlıca dezavantajı operatörün büyük bebeğin normalden iri olduğu, küçük bebeğin ise halen normal büyüdüğü yanlış yargısına kapılma potansiyelidir. En sık uygulama büyük baş popo mesafesini kullanmaktır. Eğer anne ilk kez 14.haftadan sonra müracaat etti ise daha büyük olan baş çevresi kullanılmalıdır¹. İn vitro fertilizasyon ile elde edilen gebeliklerde yumurta toplama günü veya fertilizasyondan itibaren hesaplanan embriyonik yaş esas alınmalıdır **(KANIT DÜZEYİ:2+)**.

İkiz gebelikte koryonisite ve amniyonisitenin belirlenmesi

- Koryonisite 13+6 gebelik haftasından önce, amniotik membran plasenta birleşme noktasındaki membran kalınlığı, T veya Lambda belirtisi ve plasental kitle sayısı kullanılarak belirlenmelidir. Koryonisiteyi gösteren bir resim ileride referans olarak kullanılabilmesi için hastanın kayıtları arasında bulunmalıdır **(TAVSİYE DERECEŚİ: D)**.
- Rutin şartlarda transabdominal ve transvajinal ultrasonografi ile koryonisiteyi belirlemek mümkün olmuyor ise tersiyer bir referans merkezinden ikinci bir görüş alınmalıdır **(İYİ UYGULAMA NOKTASI)**.
- Koryonisitenin belirlendiği anda amniyonisite de belirlenmeli ve belgelenmelidir. MCMA ikiz gebelikleri bu konuda deneyimli tersiyer merkezlere refere edilmelidir **(İYİ UYGULAMA NOKTASI)**.

Bir ikiz gebeliğin koryonisitesini belirlemek için tüm çaba gösterilmelidir. Koryonisite 11+0 ila 13+6 gebelik haftaları arasında amniotik membranın plasentaya yapıştığı noktadaki membran kalınlığı, T veya Lambda belirtisinin gösterilmesi (Figür 1) ve ultrason ile görüntülenen plasental kitlelerin sayısı kullanılarak saptanmalıdır¹. İkizleri birbirinden ayıran membranın dikkatlice incelenmesi önemlidir; Dikoryonik diamniotik ikiz gebelikte ikiz eşleri birbirlerinden füzyona uğramış koryonik membranlar ve heriki tarafta birer ince amniotik membrandan oluşan kalın ve tam lambda görünümü veren bir zar ile ayrılmalarına karşın monokoryonik diamniotik (MCDA) ikizlerde yalnızca iki ince amniotik membrandan oluşan ince bir zar (T-belirtisi) ikiz eşlerini ayırır. İlk kez 14. Haftadan sonra müracaat eden gebelerde koryonisite en iyi yine aynı ultrasonografik belirteçler kullanılarak, ayırıcı membrandaki zarlar sayılarak ve ikizlerin diskordan cinsiyetleri not edilerek belirlenebilir.

Plasental kitlelerin sayısının belirlenmesinin güvenilirliği şüphelidir. Dikoryonik plasentalar sıklıkla birbirlerine bitişik tek kitle halindedir ve monokoryonik ikizlerin %3'ünde iki plasental kitle izlenir ki bu bulgunun mevcudiyeti halinde dahi vasküler anastomozların varlığının elimine edilmesi mümkün değildir¹⁶. Tek bir ultrason bulgusu yerine bulguların kombinasyonunun kullanılmasının daha doğru bir sonuç vermesi mümkündür¹.

Eğer transabdominal ultrasonografi ile koryonisite belirlenemiyor ise transvajinal ultrasonografi ile belirleme denenmelidir. Hala koryonisiteyi belirlemek mümkün olmuyor ise tersiyer bir referans merkezinden ikinci bir fikir alınmalıdır. Eğer bu merkezde de koryonisite hakkında net bir fikir oluşturulamıyor ise gebeliği monokoryonik olarak sınıflamak daha güvenlidir¹ (**KANIT DÜZEYİ : 3**).

Figür 1. 1. Trimester ultrason görüntüleri: (a) İkizlerin birbirinden birleşmiş koryonik membranlardan oluşan kalın bir zar ile ayrıldığı bir dikoryonik diamniotik ikiz gebelik; (b) İkizlerin sadece iki ince amniotik membran ile birbirlerinden ayrıldığı bir monokoryonik diamniotik ikiz gebelik

Koryonisitenin belirlendiği anda amnionisite (ikizlerin aynı amniyotik keseyi paylaşıp paylaşmadığı) de belirlenmeli ve belgelenmelidir. Kuşkada kalındığında ikizlerarası membranın yokluğu en iyi vajinal ultrasonografi ile doğrulanabilir. Bir diğer yararlı bulgu da renkli ve atım dalga (pulse wave) Doppler ultrasonu kullanılarak MCMA ikiz gebeliklerinde neredeyse kural olan kordon dolaşıklıkının gösterilmesidir. Atım dalga Doppler ile aynı örneklem penceresinde farklı atım hızlarına sahip iki arteriel dalga formu saptanır (**KANIT DÜZEYİ: 4**)

Tüm MCMA ikiz gebelikler, bu olguların yönetiminde deneyimli tersiyer merkeze yönlendirilmelidir¹. Koryonisiteyi gösteren bir görüntünün hem elektronik ortamda hem de basılı kopya olarak hasta kayıtlarında saklanması önerilir. Amnion ve koryonun henüz birleşmediği 11-14 haftalık dönemde koryonisite tanımlaması en doğru biçimde yapılabildiğinden, ikiz gebelikte birinci trimester ultrasonografisi olağanüstü öneme sahiptir (**KANIT DÜZEYİ: 4**).

İkiz fetusların etiketlenmesi

- İkiz fetusların etiketlenmesi güvenilir ve tutarlı bir strateji ile yapılmalı ve annenin takip notlarında açık olarak belgelenmelidir (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**)

Antenatal dönemde ikiz etiketlenmesi için güvenilir ve tutarlı bir stratejinin izlenmesi önemlidir. Seçenekler şunlardır: fetal yerleşime göre (sağ, sol; altta üstte); veya ilk trimesterde kordonların plasenta kenarı ve membran insersiyonu itibarı ile insersiyon konumlarına göre. Bazı kurumlarda sağdaki fetusa fetus A, soldaki fetusa fetus B etiketi verilir. Bu durum annenin dosyasına açık bir şekilde kaydedilmelidir ki daha sonraki takip ultrasonografilerinde fetusların başlangıçtaki etiketlenmesinin tutarlı bir biçimde devam edebilmesinden emin olunabilsin¹⁷. Her ikiz eşinin mümkün olan en çok özellikle tanımlanması tavsiye edilir (örneğin Fetus A, kız, maternal sağda, plasenta posterior, fetal kord insersiyonu marjinal gibi). Diskordan ikizlerde etiketlemeye şu şekilde bir tanımlama da eklenmelidir: 'Fetus A, potansiyel alıcı fetus'. MCMA ikizlerde bilhassa ilk trimestrede etiketlenmenin yeterince doğru olmayabileceğinin kabullenilmesi önemlidir.

Perinatal yerdeğiştirme (switch) fenomeni

Antenatal ultrason muayenelerinde Fetus A ve Fetus B diye etiketlenen fetusların bilhassa sezeryan ile doğumlarda bu sıraya göre doğmayabileceği akılda tutulmalıdır¹⁸. Bu konuda bilhassa eksternal muayene ile kolayca tanımlanamayacak yapısal anomaliler açısından diskordan ikiz gebeliklerde

(örneğin konjenital diafragmatik herni veya konjenital kalp hastalığı), doğuma katılan aile üyeleri ve sağlık çalışanlarını uyarmak önemlidir. Bu tür olgularda doğumdan hemen önce ve doğum sonrası herhangi bir spesifik neonatal müdahaleye girişmeden önce ultrasonografik muayene yapılmalıdır.

İkiz gebeliğin ultrasonografi ile rutin izlemi

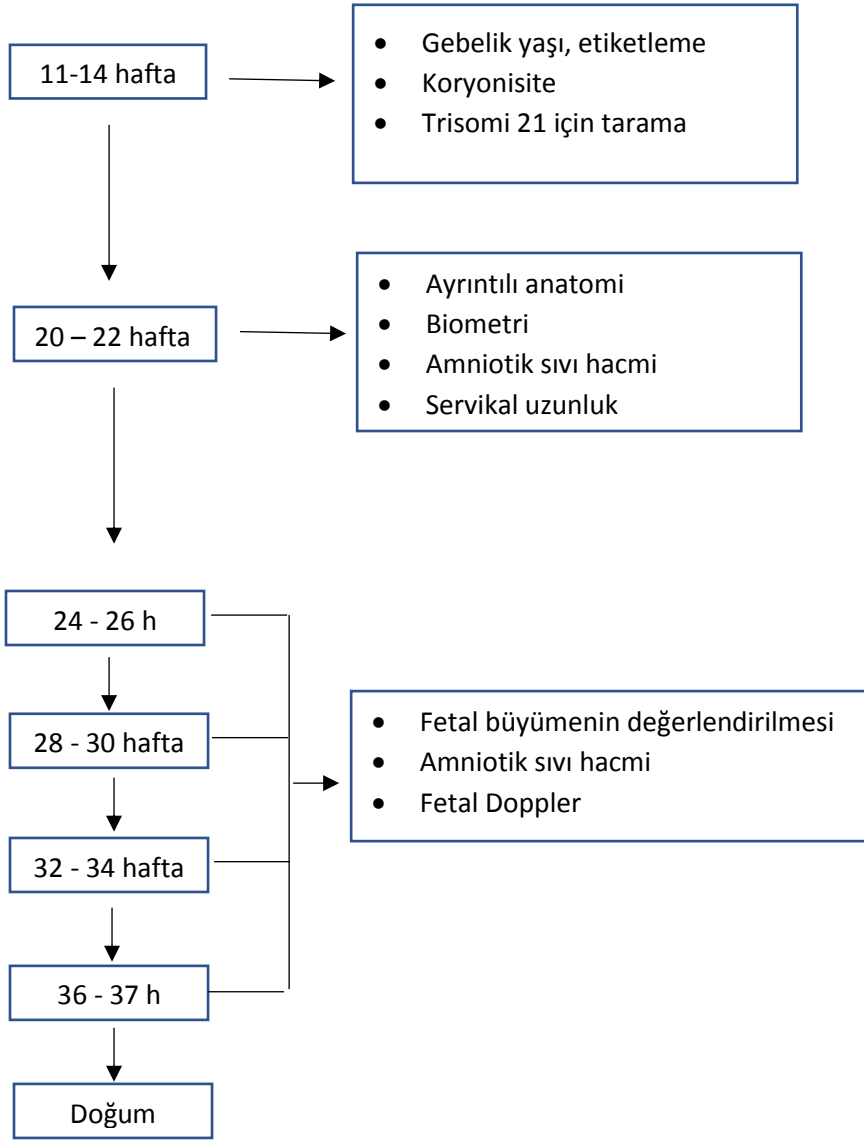
- Komplike olmayan dikoryonik ikiz gebelerde ilk trimester taraması, detaylı bir ikinci trimester ultrasonografisi daha sonrada her 4 haftada bir ultrasonografik muayene yapılmalıdır. Komplike dikoryonik ikiz gebeliklerde duruma ve durumun ciddiyetine bağlı olarak değişecek biçimde daha sık ultrasonografik muayene gerekir **(İYİ UYGULAMA NOKTASI)**.
- Komplike olmayan monokoryonik ikizlerde ilk trimester ultrasonografisi ve 16. Haftayı takiben gelişen TTTS veya TAPS olgularını gecikmeden yakalayabilmek için 2 haftada bir ultrasonografik muayene gerekir. Komplike monokoryonik ikiz gebeliklerde duruma ve durumun ciddiyetine bağlı olarak değişecek biçimde daha sık ultrasonografik muayene gerekir **(TAVSİYE DERECEŚİ : C)**.

Komplike olmayan dikoryonik ikiz gebelerde ultrasonografik görüntüleme ilk trimestrede, daha sonra yaklaşık 20. Haftada (ikinci trimester fetal anomali taraması) ve daha sonra da (daha sık muayeneyi gerektiren bir komplikasyon saptanmadıkça) her 4 haftada bir yapılır (Figür 2) ¹. Komplike olmayan monokoryonik ikizlerde ilk ultrasonografik tarama birinci trimestrede yapılmalıdır. TTTS ve TAPS'ın erken tanısının perinatal sonuçları iyileştirdiği gösterilmiş olduğu için, 16. Haftadan itibaren 2 haftada 1 ultrasonografik muayene yapılmalıdır (Figür 3) ^{19,20} **(KANIT DÜZEYİ:4)**. Muayenelerde tahmini fetal ağırlık hesaplanmalı ve belgelenmelidir. Monokoryonik ikiz gebelikte TAPS taraması için 20. haftadan itibaren orta serebral arter (MCA) tepe akım hızı (PSV) kaydedilmelidir. MCDA ikizlerde TTTS taraması için her ultrason muayenesinde amnios sıvısı hacmi (en derin vertikal cep) değerlendirilmeli ve belgelenmelidir. İleri derecede preterm doğum riski taşıyan annelerin tesbiti için servikal uzunluk değerlendirilmesi ideal olarak 2. trimestredeki fetal anomali taraması esnasında yapılmalıdır **(KANIT DÜZEYİ: 2+,2++)**.

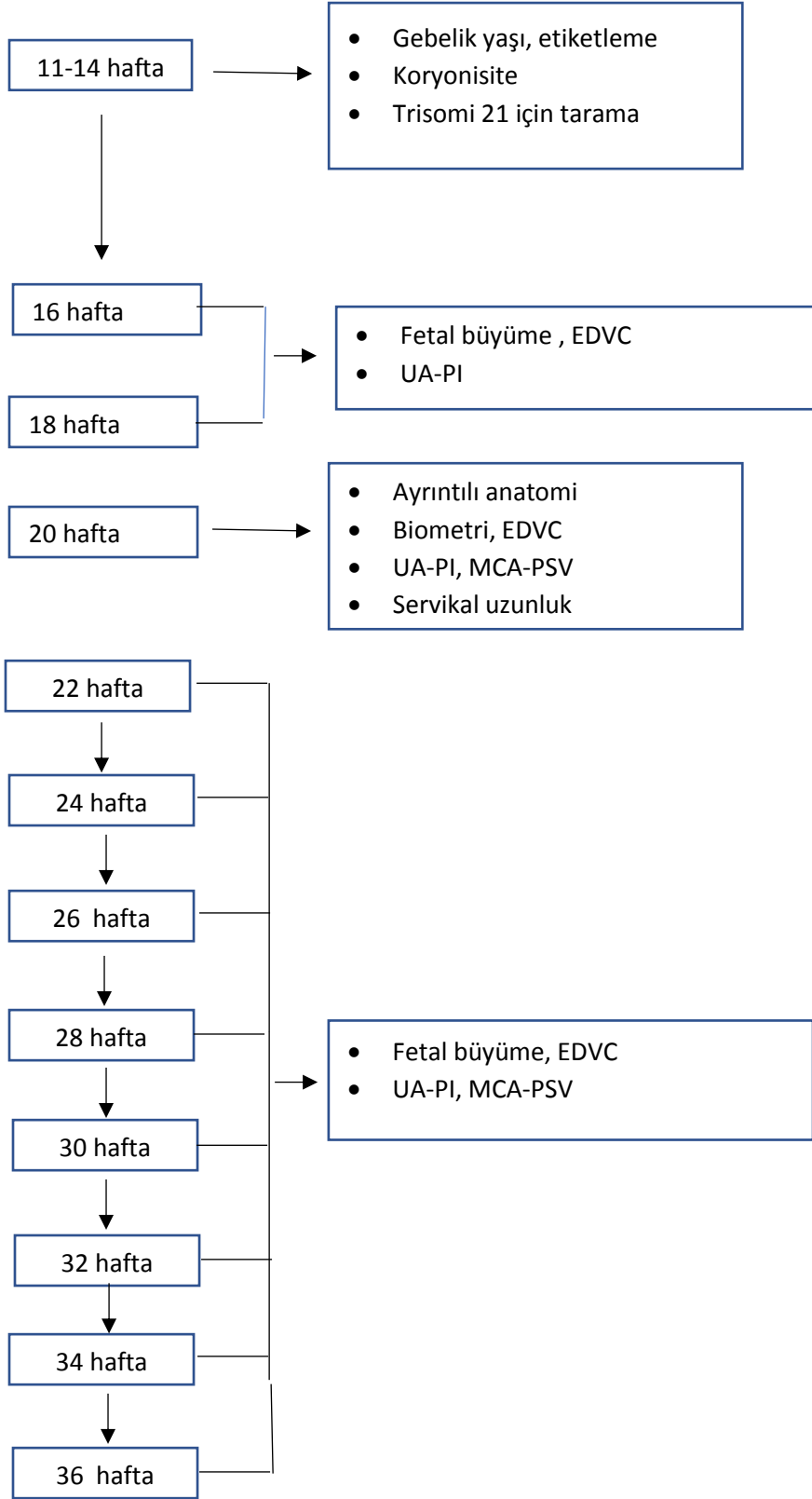
İkiz gebelikte kromozomal anomalilerin taranması

- Trisomi 21 taraması 1. trimestrede kombine test (ense saydamlığı kalınlığı (NT), serbest beta insan koryonik gonadotropini (β - hCG) düzeyi ve gebelikte ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) düzeyi) ile yapılmalıdır. Sadece anne yaşı ile NT kombinasyonu da bir alternatiftir **(TAVSİYE DERECEŚİ: B)**.
- Kaybolan ikiz eşi olgularında eğer hala ölçülebilir bir fetal kısım varsa risk tayini için yalnızca NT maternal yaş ile kombine edilerek kullanılmalıdır ²¹ **(TAVSİYE DERECEŚİ: B)**.
- Non invasif prenatal testlerin trisomi 21 yakalama hızı ikizlerde tekil gebeliklerdekinden daha düşük olabilir, ancak bu konudaki veriler halen kısıtlıdır **(TAVSİYE DERECEŚİ:B)**

İkiz gebelikte trisomi 21 taraması, anne yaşı, NT ölçümü ve serum β - Hcg ve PAPP-A düzeylerini içeren kombine test kullanılarak yapılabilir. Alternatif olarak 11+0 ve 13+6 haftalar arasında kaydedilen NT ve maternal yaş kombinasyonu kullanılabilir ¹. Kaybolan ikiz eşinde eğer hala ölçülebilir bir fetal kısım var ise β - Hcg ve PAPP-A ölçümleri etkileneceği için risk tayininde tek başına NT kullanılmalıdır. Monokoryonik ikizlerde risk hesaplaması her iki fetus aynı karyotipi paylaştığından, gebelik başına ve heriki fetusun ortalama riski bazında yapılır. Buna karşın dikoryonik ikizlerde fetusların yaklaşık %90'ı farklı karyotiplere sahip oldukları için risk hesaplaması her fetus için ayrı ayrı yapılır.



Figür 2. Komplike olmayan dikoryonik ikiz gebelikte ultrasonografi ile izlem yolağı



Figür 3. Komplike olmayan monokoryonik ikiz gebelikte ultrasonografi ile izlem yolağı. EDVC: En derin vertikal cep, MCA: Orta serebral arter, PI: Pulsatilite indeksi, PSV: Sistolik tepe akım hızı, UA: Umbilikal arter

Down sendromu yakalama hızı (DR) tekil gebeliklere kıyasla ikizlerde daha düşük olabilir ¹. Lakin yakın zamanda yapılan bir meta analiz benzer performans bildirmiştir (%5 yanlış pozitiflik oranı (FPR) ile DR tekillerde %89, dikoryonik ikizlerde %86, monokoryoniklerde %87)²² **(KANIT DÜZEYİ: 2 ++)**.

İkizlerde kombine test sonuçlarına göre invasif test önerilme olasılığı tekil gebelere nazaran daha yüksektir ¹. Dahası invasif testler ikizlerde daha büyük riskler taşırlar ²³⁻²⁵. Bir metaanaliz ikizlerde koryon villus biyopsisi (CVS) sonrası genel gebelik kayıp oranını %3.8, amniosentez sonrası %3.1 olduğunu göstermiştir ²³. Başka bir çalışma daha düşük kayıp oranları bildirmiştir: CVS sonrası %2, amniosentez sonrası %1.5-2 ²⁶. Transabdominal ve transservikal yaklaşımlarda, tek iğne veya çift iğne sistemi kullanımında ve uterusu tek veya çift girişte risk benzer bulunmuştur ²³ **(KANIT DÜZEYİ: 2++)**.

Tekil gebelikte kıyaslandığında ikizde trisomi için tanı ve tarama testleri daha karmaşıktır. Bu sebeple işlem öncesi aydınlatmanın bu konuda deneyimli sağlık personeli tarafından yapılması önemlidir ¹. İkizlerde invasif testlerin artmış risklerini, dikoryonik ikizlerde fetal aneuploidi açısından olası diskordans ve selektif fetal redüksiyon risklerini akılda tutarak, anne ve eşini kombine test sonuçlarına göre ileride vermek zorunda kalacakları karmaşık kararlar hakkında önceden bilgilendirmek önemlidir ¹ **(KANIT DÜZEYİ 2+)**.

Klinik uygulamada fetal trisomi 21 riskinin değerlendirilmesi için anne kanının hücreden arındırılmış DNA (cfDNA) analizi gittikçe artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Kombine testten çok daha yüksek DR ve düşük FPR değerlerine sahip olması nedeniyle bu karmaşık sorunların birçoğunu aşma potansiyeline sahiptir ²⁷. Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde tekil gebeliklerde %0.1 FPR için ağırlıklı ortalama trisomi 21 DR değeri % 99 bulunmuştur ²⁸. İkiz gebeliklerde karşılık gelen değerler % 0 FPR için %94.4 DR idi. Lakin şu ana kadar ikiz gebelikte cfDNA kullanılarak yakalanan toplam trisomi-21 sayısı tekil gebeliklere kıyasla çok daha azdır **(KANIT DÜZEYİ: 2 ++)**.

İkiz gebelikte invasif prenatal tanı

- Dikoryonik ikiz gebelikte CVS tercih edilir **(TAVSİYE DERECEYİ: D)**.

İkizlerde kormozomal veya genetik analiz için invasif testler fetal tıp uzmanınca yapılmalıdır. Dikoryonik ikiz gebelikte CVS tercih edilir, zira amniosentezden daha erken uygulamak mümkündür.

Selektif terminasyonun ikinci trimestre ile kıyaslandığında ilk trimestrede daha düşük riske sahip olması (tüm gebelik için kayıp hızı %7, 32. haftadan önce erken doğum oranı %14) hesaba katıldığında ikiz gebelikte herhangi bir aneuploidinin erken tanısı özellikle önemlidir ²⁹. Uterus içindeki fetusların pozisyonlarının dikkatlice belirlenerek haritalanması önemlidir. Eğer monokoryonite 14. haftadan önce belirlenmiş ve ikizlerin büyüme ve anatomileri uyumlu ise amniyosentezde tek bir kesenin örneklenmesi kabul edilebilir. Aksi halde monokoryonik gebelikteki nadir diskordan kromozomal anomali olasılığı sebebiyle heriki kesenin de örneklenmesi gerekir. Monokoryonik gebelikte CVS tek plasentayı örnekleyeceğinden, nadir diskordan kromozomal anomalileri gözden çıkaracaktır. Monokoryonik ikiz çiftlerinde yaygın görülen insan aneuploidilerinin (trisomi 13, 18 ve 21, Turner sendromu, triploidi) çoğu için uyumsuzluk (diskordans) bildirilmiştir ³⁰. Heterokaryotipik monokoryonik ikiz gebelik varlığında, sağlıklı fetus için %80'i aşan sağkalım oranı olan umbilikal kordon okluzyonu ile selektif redüksiyon 16. haftadan itibaren teklif edilebilir ^{31,32}. Monokoryonik ikizlerde bir anormallik açısından diskordans saptandığında, ileride gerektiği takdirde uygulanacak selektif terminasyonun karmaşık sorunları, invasif girişim öncesi tartışılmalıdır ³² **(KANIT DÜZEYİ:3)**.

İlk trimestrede NT ve CRL diskordansının etkileri

- CRL diskordansı \geq %10, NT diskordansı \geq %20 olan ikiz gebeliğin yönetimi için bir fetal tıp uzmanı ile görüşülmelidir (**TAVSİYE DERECEŚİ:B**).

Her ne kadar bazı çalışmalarda NT ve CRL değerlerinde ikizler arasında uyumsuzluk ve duktus venozusta (DV) ters a dalgası ile TTTS gelişimi arasında ilişki bildirildiyse de prediktif değerleri zayıftır^{17, 33-35}. NT diskordansının \geq %20 olduğu olgularda bu testin TTTS gelişimi için duyarlılığı %52-64, özgüllüğü %78-80, pozitif prediktif değeri %50 ve negatif prediktif değeri %86 dir.^{36,37}. NT değerinde \geq %20 diskordans monokoryonik ikizlerin kabaca %25'inde bulunur ki bu grupta erken IUD ve veya ciddi TTTS gelişimi riski %30'dan fazladır³⁷. NT diskordansı $<$ %20 olduğunda komplikasyon riski %10'dan azdır³⁷. Anormal DV daha sonra TTTS gelişecek gebeliklerin %38'ini yakalar, keza yüksek riskli olduğu öngörülen olguların da sonuçta %30'unda TTTS gelişir³⁵. Benzer şekilde 11-13 haftada CRL diskordansı, gebelik kaybı (ROC eğrisi altındaki alan (AUC)0.5), doğum ağırlığı diskordansı (AUC 0.6), s FGR (AUC 0.6) ve 34. gebelik haftasından önce preterm doğum (AUC 0.5)ile anlamlı derecede ilişkili olmakla birlikte, prediktif değeri zayıftır (ortalama prediktif değer %52)^{38,39}. Yine de CRL diskordansı \geq %10, NT diskordansı \geq %20 olan ikiz gebeliğin yönetimi için bir fetal tıp uzmanı ile görüşülmeli ve bu gebeliklerde detaylı ultrason değerlendirilmesi ve karyotip anomalileri için test mutlaka yapılmalıdır. CRL diskordansı \geq %10 olan gebelerde fetal anomali riski %25 bulunurken, aynı oran CRL diskordansı $<$ %10 olan gebelerde %4'tür⁴⁰. Ayrıca 7+0 ila 9+6 haftalık gebelikte CRL diskordansı ilk trimestrede tek fetus kaybı riskinin bir prediktörüdür (%5 FPR için %74 DR)⁴¹ (**KANIT DÜZEYİ:2++**).

İkiz gebelikte yapısal anomaliler için ultrasonografik tarama

- İkiz fetuslar ilk trimesterde herhangi bir majör anomali mevcudiyeti için taranmalı ve 20. (18-22) gebelik haftası dolayında rutin bir ikinci trimester (anomali) taraması yapılmalıdır (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).
- Monokoryonik ikizlerde kardiak tarama değerlendirilmesi yapılmalıdır (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

İlk trimester taramasında (11+0 ve 13+6 gebelik haftaları arasında) fetuslar her hangi bir majör anomali açısından değerlendirilmelidirler⁴². İkizlerde 20. (18-22) gebelik haftasında ikinci trimestre ultrasonografik anomali taraması deneyimli bir uygulayıcı tarafından rutin olarak yapılmalıdır^{1,43}. Bu tarama ikinci bir fetusun varlığından dolayı alışıldandan daha zor olabilir ve tarama için yeterince zaman ayırmak (45 dakika civarında) önemlidir. Tekil gebelikte karşılaştırıldığında ikizlerde fetal anomali riski daha büyüktür⁴⁴. Dizigotik ikizlerde fetus başına anomali görülme sıklığı tekil gebelikteki ile muhtemelen aynı iken, monokoryonik ikizlerde bu oran 2 ila 3 kat daha yüksektir. Dikoryoniklerde her 25, MCDA da her 15 ve monoamniotiklerde her 6 gebelikten birinde tipik olarak fetuslardan sadece birini tutmuş majör doğumsal anomali vardır^{45,46}. Bu nedenle monokoryonik ikiz gebelikte, beyin ve kalp anomalilerinin 3. trimestrede daha aşikar hale gelebileceklerini hatırdan çıkarmadan anomaliler için tarama düşünülmelidir. Nöral tüp defektleri, batın ön duvarı defektleri, yüzde yarıklar, beyin anomalileri, kardiak defektler ve gastrointestinal anomaliler ikizlerle ilişkili anomalilere dahildirler. Bu sebeple kardiak tarama ISUOG rehberi⁴⁷ çerçevesinde lateralite, situs ve 4 kadran, ventriküler çıkışlar ve aortik ark kesitlerini de içine alacak tarzda yapılmalıdır. Ultrasonografinin, anomalinin tipine göre değişen tanı kısıtlılığı hakkında annede farkındalık oluşturmak önemlidir. İkinci trimestrede fetal anomali taraması yapılmasının faydaları, ebeveynin potansiyel problemi olan bir bebeğin doğumuna hazırlanma şansını elde etmesi, terminasyon seçeneğinin sunulabilmesi, doğum için özel bir uzmanlık birimine transfer imkanını ve potansiyel olarak intrauterin tedavinin kolaylaşmasını içerir¹ (**KANIT DÜZEYİ:3**).

Fetal anomali için diskordan ikiz gebeliğin yönetimi

- Fetal anomali için diskordan ikiz gebelikler yerel bir fetal tıp merkezine refere yönlendirilmelidirler (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

İkiz gebeliklerin %1-2'sinde bebeklerden tekini etkileyen ve bekle gör yöntemi ile anormal bebeğin selektif fetisidi arasında zor bir tercih yapmayı gerektiren anomali durumu mevcuttur. Hatta monozygotik ikizlerde bile yapısal bir anomali için konkordans gebeliklerin %20'sinden azında bulunur. Bu gebeler takibeden yönetim için yerel bir fetal tıp merkezine refere edilmelidirler¹. Yapısal bir anomali için diskordan monokoryonik ikizlerde diskordan aneuploidi (imkânsız olmasa da) çok nadirdir. Bu gibi durumlarda tersiyer bir merkezde, gerektiğinde invazif fetal kromozomal ve genetik testlerle birlikte uzman ultrasonografik değerlendirme ve aileyle hem anormal hem de normal bebeğin olası prognozlarının görüşülmesi gereklidir. Ölümcül ve yüksek intrauterin fetal kayıp riski taşıyan diskordan anomalili dikoryonik ikizlerde konservatif yönetim tercih edilirken, monokoryoniklerde anormal ikiz eşinin spontan kaybının sağlıklı ikiz eşi üzerinde yaratabileceği olumsuz etkilerden korunabilmek amacı ile aktif müdahale gereği ortaya çıkar.

İkiz gebelikte selektif fetisid

- Dikoryonik ikiz gebelikte selektif fetisid tercihan ilk trimestrede ultrason rehberliğinde potasyum klorür veya lignocaine'in intrakardiak veya intrafuniküler enjeksiyonu ile yapılır (**TAVSİYE DERECE: B**).
- Eğer tanı 2. trimesterde konuldu ise kanunlar izin verdiği takdirde anne 3. trimestrede geç terminasyonu seçebilir (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).
- Monokoryonik ikizlerde selektif fetisid kordon oklüzyonu, intrafetal lazer ablasyonu veya radyofrekans ablasyonu(RFA) ile yapılır (**TAVSİYE DERECE: B**).

İkiz gebelikte selektif terminasyonun zamanlaması düşük ve/veya erken doğum riskini etkilemektedir. Bu durum özellikle anomali için diskordan olan ve ikinci trimestrede selektif fetisidin ilk trimestreye oranla daha yüksek düşük ve erken doğum riski içerdiği ikiz gebeliklerde geçerlidir. (Tüm gebelik kayıp riski %7, 32. haftadan önce preterm doğum riski: %32)²⁹. Eğer tanı 2. trimestrede konulduysa, anne, kanunlar izin verdiği takdirde, işlemin sağlıklı bebeğin kaybından çok preterm doğumu ile ilişkili olduğu 3. trimestrede geç terminasyonu tercih edebilir. Her seçeneğin avantaj ve dezavantajları dikkate alınmalıdır (Prematürite, fetal kayıp hızı, ebeveyn stresi, preterm eylemle karşılaşıldığı takdirde acilen girişimi yapabilecek fetal tıp uzmanının bulunabilirliği, spesifik anomaliye dair komplikasyonlar) (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

Dikoryonik ikiz gebelikte selektif fetisid “strong” potasyum klorür veya %11'lik lignocainin ultrason rehberliğinde intrakardiak veya intrafuniküler enjeksiyonu ile yapılır. Monokoryonik bir ikiz eşinin selektif terminasyonu söz konusu olduğunda sağlıklı bebek için yarattığı risk dolayısı ile potasyum klorür enjeksiyonu bir seçenek değildir. Bunun yerine anormal ikiz eşinin kord oklüzyonu, intrafetal lazer ablasyonu veya RFA gereklidir^{48,49}. Bu anormal fetusun ölümüne yol açarken, sağlıklı fetusu dolaşımındaki kan hacminin bir kısmını ölen fetusa doğru kaybetmekten koruyacaktır. Sağlıklı fetusun sağ kalım oranı %80 ve erken membran rüptürü ve 32. haftadan önce preterm doğum riski %20'dir⁴⁹. Komplike olmayan bir gebelikte kıyaslandığında sağ kalan fetüste olumsuz nörolojik sekeller oluşma olasılığı artabilir⁴⁹⁻⁵² (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

İkiz gebelikte preterm doğum riski için tarama

- İkizlerde preterm doğum için taramada tercih edilen metod servikal uzunluk ölçümüdür. İkinci trimestrede en sık kullanılan eşik değer 25 mm dir (**TAVSİYE DERECEŚİ: B**).

Hem spontan hem de iatrojenik erken doğumlar ikizlerde tekil gebeliklere kıyasla daha yaygındır². İkizlerin yarısından fazlası 37. haftadan önce doğarlar (İkizlerin %60'ı 37.haftadan; %12'si 32. haftadan önce doğarlar ki bu tekil gebeliklerdeki değerlerin sırasıyla 5.4 ve 7.6 katıdır)². İkinci trimestre ultrasonografisinde kısa serviksi bulunan kadınlarda spontan preterm doğum riskinin artmış olduğu bilinmektedir^{53,54}. Ancak bu bulgunun duyarlılığı düşüktür ve artmış preterm doğum riskini belirleyen servikal uzunluk eşik değeri tartışmalıdır. 18-24 haftalar arasında <25mm lik servikal uzunluk 34. haftadan önceki preterm doğum için ılımlı bir prediktör iken, 37. Haftadan önceki doğumlar için değildir^{53,54}. Asemptomatik kadınlarda 20-24 haftalar arasında serviks uzunluğunun ≤20 mm bulunması 32 ve 34 haftadan önceki doğumlar için en uygun prediktördür (ortalama duyarlık, özgüllük ve pozitif ve negatif olabilirlik (likelihood) değerleri sırası ile %39 ve %29, %96 ve %97; 10.1 ve 9.0 ve 0.64 ve 0.74'tür. 20-24 haftalar arasında ≤25mm servikal uzunluğun 28. haftadan önceki preterm doğum için ortalama pozitif olasılık oranı (LHR) 9.6' dır^{53,54}. Servikal uzunluğun semptomatik kadınlarda preterm doğum için isabetli öngörü oranı (accuracy) düşüktür^{53,54} (**KANIT DÜZEYİ:2++**).

Dahası bu kadınlarda erken doğumu önlemek için etkin bir strateji de yoktur. Yatak istirahati, progesteron tedavisi, Arabin pessarı veya oral tokolitikler bu kadınlarda preterm doğum riskini azaltmazlar^{1, 55-60}. Ancak progesteron neonatal morbidite ve mortalite riskini azaltabilir⁵⁵. Devam eden araştırmalar yakın bir gelecekte bu olguların yönetimine açıklık getirebilirler (**KANIT DÜZEYİ:1+**).

Fetal büyüme kısıtlılığının(FGR) tarama, tanı ve yönetimi

Selektif FGR(sFGR) için tanı kriterleri ve incelemeler

- sFGR geleneksel olarak fetuslardan birinin tahmini fetal ağırlığının (EFW) 10. persantilin altında olduğu, ikizler arası ağırlık farkının da %25'ten büyük olduğu durum olarak tanımlanır (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).
- %20'lik bir diskordans olumsuz prognoz riski yüksek gebelerin ayırdedilebilmesi için makul bir eşik değerdir (**TAVSİYE DERECEŚİ: B**)

FGR nin tanım, değerlendirme ve yönetimi klinisyenler arasında farklılıklar gösterir. Eğer her iki fetusun da EFW değerleri 10. persantilin altında ise fetuslar gebelik yaşı için küçük (SGA) olarak adlandırılmalıdır. sFGR geleneksel olarak fetuslardan birinin tahmini fetal ağırlığının (EFW) 10. persantilin altında olduğu, ikizler arası ağırlık farkının da %25'ten büyük olduğu durumlarda uygulanan bir terimdir^{61,62}. Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Koleji EFW de %15-25'lik bir farkın diskordan fetal büyümeyi oluşturduğunu savunur⁶³. Doğum ağırlığında %18'lik bir farkın, olumsuz prognozu optimal biçimde öngören eşik değeri olduğu bulunmuştur⁶⁴. Bazı klinisyenler ikizler arasındaki EFW diskordansını hesaba katmazlar ve bunun yerine basitçe ikizlerden birinin EFW değerinin 10. persantilin altında olmasını kullanırlar. Dahası olumsuz prognozu belirlemede en uygun eşik değeri gebelik haftasına göre de değişir⁶⁵. Yüksek olumsuz prognoz riski taşıyan gebelerin ayırd edilmesinde %20'lik bir diskordans eşik değeri pragmatik bir seçim gibi gözükmektedir (Rehber yazarlarının ortak görüşü). EFW diskordansı şu formülle hesap edilebilir: ((büyük ikizin ağırlığı-küçük ikizin ağırlığı) x 100/büyük ikizin ağırlığı) (**KANIT DÜZEYİ:2++**).

Bir kez tanı konulduğunda sebep aranmalıdır⁶². Bu sebep arama işlemi ayrıntılı anomali taraması ve viral enfeksiyonlar (cytomegalovirus, rubella ve toxoplasmosis) için taramayı içermelidir. Keza FGR nedeni olarak kromozom bozukluklarını dışlayabilmek için amniyosentez gerekebilir⁶².

Monokoryonik ikizlerde sFGR esas itibarı ile plasental kitle ve damarların eşit olmayan paylaşımı nedeniyle oluşur ⁶⁶ **(KANIT DÜZEYİ:3)**.

İkiz gebelikte FGR taraması

- EFW hesaplanmasında baş, karın ve femur ölçümlerinin kombinasyonu en iyi sonucu verir **(TAVSİYE DERECEYİ: B)**.
- İkizler arası diskordans %25'ten büyük ise tersiyer bir fetal tıp merkezine sevk gerekir **(İYİ UYGULAMA NOKTASI)**.

EFW nin ultrasonografi ile belirlenmesi ikiz gebeliklerde tekillere nazaran daha az kesinlik içeren bir işlemdir ⁶⁷. Hem ikiz hem de tekil gebeliklerde en iyi sonuç verenler baş, karın ve femur ölçümü kombinasyonunu içeren EFW büyüme eğrileridir ⁶⁷. Halihazırda ikiz gebeliklerde fetal büyümeyi izlemek için kullanılan eğriler tekil gebelikler için kullanılanların aynisidir. Ancak ikiz gebelerde tekil gebelikle kıyaslandığında fetal büyüme hızında bilhassa 3. trimestrede azalma vardır ⁶⁸. Bu durum özellikle MCDA ikizlerde belirgindir. Dolayısı ile ikiz gebelerde fetal büyümenin izlem ve belgelenmesi için ikiz gebeliğe has büyüme eğrileri kullanımını önerilir. Ancak ikiz gebeliğe has büyüme eğrilerinin kullanımı tartışmalıdır. Zira 3. trimestrede ikiz gebelerin çoğunda gözlemlenen büyümede azalma, bir dereceye kadar plasenta yetmezliğine bağlı olabilir ve bu durum yakın takip gerektirir **(KANIT DÜZEYİ:2++)**.

İkizler arası EFW diskordansı perinatal kayıp riski ile anlamlı derecede ilişkilidir ⁶⁹. EFW diskordansı \geq %25 olan ikizlerde total perinatal kayıp riski için tehlike oranı (hazard ratio) 7.3 bulunmuştur. Ulusal Sağlık ve Bakımda Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE) rehberine göre 20. haftadan itibaren her vizitte EFW diskordansı hesaplanmalı ve belgelenmelidir. Diskordans %25'i bulur veya aşarsa, anne, değerlendirme, fetal Doppler'i de içeren daha sıkı fetal takip ve eğer uygun ise doğumun planlanması için üçüncü düzey bir fetal tıp merkezine referans edilmelidir ¹ **(KANIT DÜZEYİ:2++)**.

sFGR ile komplike monokoryonik ikiz gebeliğin sınıflandırılması

- Monokoryonik ikizlerde sFGR nin sınıflandırılması umbilikal arter Doppler'indeki diastol sonu akım hızı şekline göre yapılır **(İYİ UYGULAMA NOKTASI)**

sFGR sınıflandırılması umbilikal arter diastol sonu akım hızı şekline bağlıdır. (Figür 4) ⁷⁰. Tip I de umbilikal arter Doppler dalga formu diastol sonunda pozitif akıma sahiptir. Tip II de diastolik akım ya yoktur ya da ters yöndedir (AREDF). Tip III te siklik/aralıklı bir AREDF modeli vardır. Tip I sFGR de sağkalım oranı %90'ın üzerindedir (in utero mortalite (IUD) oranı %4'lere kadar ulaşır). Tip II sFGR da büyümesi kısıtlı olan ikiz eşinde yüksek IUD ve/veya diğer ikiz eşi sağ kaldığı takdirde çok erken doğum ve bununla ilişkili nörolojik gelişim kusuru riski vardır (%29'a kadar varan oranlarda ikizlerden birinde IUD ve 30. haftadan önce doğumlarda da % 15'e kadar varan oranlarda nörolojik sekeller görülür). Tip III sFGR , gelişim bozukluğu olan ikiz eşinde %10-20 oranında önceden kestirilemeyen (ultrason bulguları stabil olan olgularda bile) ani ölüm riski ile ilişkilidir. Keza sağ kalan daha büyük ikiz eşinde de %20 gibi yüksek bir nörolojik morbidite hızı vardır ^{61,71} **(KANIT DÜZEYİ:2++)**.

sFGR ile komplike ikiz gebeliğin yönetimi

- Dikoryonik gebeliklerde s FGR, büyüme kısıtlılığı olan tekil gebeliklerdeki gibi takip edilmelidir **(İYİ UYGULAMA NOKTASI)**.
- s FGR ile komplike monokoryonik ikizlerin yönetimine rehberlik edebilecek kanıtlar kısıtlıdır **(İYİ UYGULAMA NOKTASI)**

s FGR ile komplike dikoryonik ikiz gebelikte doğum zamanı risk - yarar değerlendirmesi ve obstetrik ve neonatal danışmanın rehberlik ettiği ebeveyn arzusunun göre belirlenmelidir. Bu ikizlerin ayrı kan dolaşımını olduğu için, gebelik takibi, büyüme kısıtlılığı olan tekil gebeliklerde olduğu gibi

umbilikal arter, MCA ve DV Doppler'leri ve biofizik skorlarda progresif bozulmayı izleyerek yapılabilir. Bu gebelikler bu işle alakalı deneyimi olan uzmanlık merkezlerinde yönetilmelidir. s FGR ile komplike monokoryonik ikizlerin yönetimine rehberlik edebilecek kanıtlar kısıtlıdır. Seçenekler şunları içerir: Erken doğumun izlediği konservatif yönetim; lazer ablasyonu veya sağlıklı ikiz eşini korumak amacıyla büyüme kısıtlılığı olan ikiz eşinin kord okluzyonu ⁷² (**KANIT DÜZEYİ 2-**).

s FGR ile komplike ikiz gebeliğin takibi

- s FGR ile komplike dikoryonik ikiz gebelikte, durumun ciddiyetine bağlı olarak yaklaşık iki haftada bir fetal Doppler değerlendirmesi yapılmalıdır. s FGR ile komplike monokoryonik ikiz gebelikte en azından haftada 1 kez fetal Doppler değerlendirmesi yapılmalıdır (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

Figür 4. Monokoryonik ikiz gebelikte selektif fetal büyüme kısıtlılığının sınıflandırılması. Tip I de umbilikal arter Doppler dalga formunda pozitif diastol sonu akım var iken, Tip II de diastol sonu akım yok veya ters yöndedir (AREDF).Tip III te siklik/aralıklı AREDF modeli vardır.

- İkiz eşlerinden birinin 26. haftadan önce önemli derecede fetal kayıp riski varsa selektif terminasyon düşünülebilir (**TAVSİYE DERESESİ:D**).

s FGR ile komplike monokoryonik ikiz gebelikte fetal büyümenin değerlendirilmesi en az iki haftada bir, fetal Doppler (Umbilikal arter ve MCA) en az haftada 1 yapılmalıdır. Eğer umbilikal arter Doppler'i anormal ise DV kan akımı değerlendirilmelidir. Bu gebeliklerde yönetimin amacı bir yandan viyabiliteye ulaşana kadar gebeliği uzatmak, diğer yandan sağ kalan ikiz eşinde ciddi sonuçlar yaratabilecek tek bebeğin intrauterin ölümünden kaçınmaktır. 32-34. haftadan önce doğum genellikle tavsiye edilmediğinden, s FGR ile komplike dikoryonik ikiz gebelikte takip vizitleri daha seyrek olabilir.

Doppler değerlendirme sonucunda ikizlerden birinin 26. haftadan önce ölüm riski gerçekten yüksek ise, normal büyüyen fetüsü, diğer fetusun in utero kaybının yaratacağı zararlardan korumak için selektif terminasyon seçeneği gözden geçirilmelidir. Bu olguların yönetimi karmaşıktır ve üçüncü düzey fetal tıp merkezince koordine edilmelidir ⁷² (**KANIT DÜZEYİ: 2-**).

Doğum zamanına, fetal iyilik halinin değerlendirilmesi, interval büyüme, biofizik profil, DV dalga formu ve/veya mümkünse bilgisayar destekli kardiotokografi (CTG) bulgularına dayanılarak karar verilmelidir. Ancak bu gebeliklerde IUD riski arttığından, DV Doppler ve bilgisayar destekli CTG anormallikleri henüz oluşmadan doğum gerekebilir. Dahaası s FGR ile komplike monokoryonik ikizlerde ciddi serebral hasar sıklığı %10 civarındadır ve bu durum anormal umbilikal arter Doppler'i, tek ikiz eşinde IUD ve gestasyonel haftası için düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir⁷³. İlginç bir biçimde büyük olan ikiz eşinde, küçük olana nazaran neonatal morbidite (%38 vs %19), özellikle respiratuar distres sendromu(%32 vs %6) ve serebral lezyon riskleri daha yüksektir ⁷⁴ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

Eşinin ölümünü takiben sağ kalan ikizin yönetimi

- Bir ikiz gebelikte tek eşte IUD oluşursa, olgu uygun deneyimi olan bir tersiyer merkeze sevk edilmelidir (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

İkizlerden birinin ölümünü takiben monokoryonik ve dikoryonik gebeliklerde sırasıyla aşağıdaki komplikasyonlar bulunur ⁷⁵⁻⁷⁷:

- Diğer fetusun da ölümü: %15 ve %3
- Preterm doğum: %68 ve %54
- Sağ kalan ikiz eşinde postpartum anormal kranial görüntü: %34 ve %16
- Sağ kalan ikiz eşinde nörolojik gelişimde bozulma: %26 ve %2 (**KANIT DÜZEYİ:2++**).

Eğer monokoryonik ikizlerden biri in utero ölür ise sağ kalan fetusun dolaşımındaki kan hacminden, ciddi hipotansiyona yol açacak şekilde kayıp gerçekleşebilir. Bu durum beyin ve diğer organlarda hipoperfüzyon sonucunda beyin hasarı veya ölüme neden olabilir (**KANIT DÜZEYİ:3**).

Monokoryonik ikiz gebelikte tek fetusun ölümü meydana geldiğinde, anne uygun deneyimi olan bir tersiyer merkezde yönetilmelidir. Bu yönetim, fetal Doppler incelemesini, bilhassa sağ kalan fetusta fetal anemi belirtilerini yakalayabilmek için MCA-PSV yi içermelidir. Konservatif yönetim(gebeliğin devamı) sıklıkla en doğru yaklaşım şeklidir. Derhal doğum genelde gerekli değildir, zira eğer sağ kalan fetusta nörolojik bir hasar var ise bu sıklıkla ölümün saptandığı anda zaten oluşmuştur. Eğer gebelik termde ise gecikmeden doğurtmanın bir anlamı vardır, ancak eğer preterm ise sağ kalanın yararı için (matürasyon bazında) genelde gebeliğin uzatılması tavsiye edilir. Ebeveynin ayrıntılı danışma almasına ihtiyaç vardır. Bu danışma, sağ kalan fetus için ciddi uzun vadeli morbidite (nörolojik veya diğer) riskinin açıklanmasını ve fetusta hasarın zaten oluşmuş ve acil doğumla hasarın engellenebilmesi için çok geç kalınmış olabileceği bilgilerini içermelidir. Kısa vadede fetus, devam eden kötüleşme bulguları için CTG kullanarak veya fetal anemi için MCA Doppler'i ile değerlendirilmelidir⁷⁸. Eğer konservatif yönetim tercih edilir ise, her 2-4 haftada bir fetal biometri ve umbilikal ve MCA Doppler'i yapılmalı ve 1 kür maternal kortikosteroidin ardından 34-36 hafta arasında doğum düşünülmelidir. Eğer ilk günlerde fetal MCA-PSV normal ise daha sonra fetal anemi gelişmesi pek mümkün değildir. Serebral morbidite kanıtları için fetal beynin görüntülenmesi ikiz eşinin ölümünden 4-6 hafta sonra yapılmalıdır. Sağ kalan ikiz eşinde ciddi nörolojik hasar için güçlü kanıtların varlığında gebeliğin geç terminasyonu bir seçenek olarak düşünülmelidir. Sağ kalan ikiz eşinin 2 yaşında nörolojik gelişim açısından değerlendirilmesi önerilmelidir. Anemik sağ kalan fetusun intrauterin transfüzyonuna dair bazı bildirimler vardır, fakat bunun uzun vadeli nörolojik morbiditeyi engelleyip engellemediği bilinmemektedir⁷⁹⁻⁸¹ (**KANIT DÜZEYİ: 3**).

MONOKORYONİK İKİZ GEBELİĞE HAS KOMPLİKASYONLAR

Sadece monokoryonik ikiz gebelikte oluşabilen komplikasyonlar TTTS, TAPS, TRAP sekansı, monoamniyotik gebelik ve yapışık ikizleri içerir.

TTTS in tarama, tanı, evreleme ve yönetimi

İkiz gebeliklerin üçte biri kadarı monokoryoniktir. Hemen tüm monokoryonik gebeliklerde plasenta iki fetal dolaşımı birbirine bağlayan vasküler anastomozlar içerir. Risk profilini bu vasküler anastomozların damar mimarisi belirler. Monokoryonik ikizler, eğer eşit olmayan hemodinamik ve amnios sıvısı balansı varsa TTTS gelişme riski altındadırlar⁸²⁻⁸⁵. TTTS tanısı için önemli derecede amniotik sıvı dengesizliğinin olması gereklidir. Verici ikizin DVP değeri <2cm (oligohidramnios) iken alıcı ikizde DVP >8cm dir (polihidramnios). Avrupa'da polihidramnios tanısı, DVP nin ≤20 haftalık gebelikte ≥8cm, 20 haftadan büyük gebelikte ≥10 cm bulunması ile konulur. Fetusların farklı büyüklükte olması (diskordans) yaygın bir bulgu olmakla beraber tanı için şart değildir. TTTS monokoryonik ikiz gebeliklerin %10-15'inde görülür ve artmış perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Tedavi edilmez ise, sağ kalanların %50'sinden fazlasında morbidite oranları ile birlikte olguların %90'ında fetal kayıpla sonuçlanır^{84,85}. Ancak erken tanı, prognozda önemli iyileşme

sağlayan fetal laser ablasyonu ile müdahaleye imkan tanıyabilir. Bu gebeliklerde laser tedavisi gebeliklerin %60-70'inde herki fetusun, %80-90'ında da en azından bir fetusun sağ kalımı ile sonuçlanır⁸⁵⁻⁸⁷.

TTTS nun evrelenmesi

- Quintero evrelemesi TTTS nun sonucunu ve kronolojik gelişimini her zaman doğru olarak öngöremese de halen tercih edilen sınıflama sistemidir (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

TTTS günümüzde Quintero evreleme sistemine göre sınıflandırılır (Tablo 1)^{82,83}. TTTS nun Quintero evrelemesinin geçerliği tartışmalıdır. Evre 1 hastalığın en iyi sonuçlarla ilişkili olmasının şart olmadığı belirlenmiştir. Örneğin Quintero evre 1 olarak kategorize edilen bazı TTTS olgularında alıcı fetuslarda bir miktar kalp disfonksiyonu olabilir⁸⁸⁻⁹⁰. Bir diğer eleştiri de kötüleşmenin kronolojik bir düzen ile temsil edilmemesi (evre 1, evre 2,3 ve 4 aşamalarından geçmeden direkt evre 5 e dönüşebilir) ve tedavi sonrası sağ kalımı iyi öngörememesidir. İlave kardiovasküler parametrelerin eklenmesi, Quintero evrelemesinden bağımsız olarak hastalığa ait daha fazla özelliği katmanlandırabilirse de, bunlar tedavi sonrası sonuçlarının öngörüsünü iyileştirmezler. Sonuçta TTTS ile komplike ikiz gebeliğin sınıflandırılmasında Quintero evreleme sistemi en yaygın kullanılan sistem olarak kalmıştır (**KANIT DÜZEYİ:2+**).

TTTS için tarama

- Monokoryonik ikiz gebelikte TTTS için tarama 16. haftada başlamalı ve daha sonra 2 haftada bir tekrar edilmelidir (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

Tablo 1 Quintero evreleme sistemi

<i>Evre</i>	<i>Sınıflama</i>
I	Polihidamnios-oligohidramnios sekansı: Alıcı ikizde DVP>8cm, verici ikizde DVP<2cm
II	Verici ikizin mesanesi ultrasonda görülemiyor
III	İkizlerden herhangi birinde umbilikal arter diastolik akımı yok veya ters, ductus venozus a dalgası ters, umbilikal ven venöz akımı pulsatil
IV	İkizlerden birinde veya her ikisinde hidrops
V	İkizlerden biri veya her ikisinde ölüm

DVP, en derin vertikal cep

Monokoryonik ikiz gebelikte TTTS gelişimi için izlem 16. haftada bir ultrason taraması ile başlamalı ve daha sonra tarama iki haftada bir tekrarlanmalıdır. Her muayenede operatör membran katlanması kanıtlarını fark etmeli ve kayıt altına almalı, keza her fetus için amnios sıvısı DVP ölçümlerini yapmalıdır. Eğer DVP de ciddi eşitsizlik veya membranlarda içe katlanma varsa o takdirde ultrason ile daha sık gözlem gereklidir. MCDA ikiz gebelik ile kıyaslandığında MCMA olgularında TTTS çok daha az sıklıktadır: Ultrasonografik tanı belirteçleri ortak amniotik kesede polihidramnios ve diskordan mesane büyüklüklerini kapsar.

Amniotik sıvı diskordansı olan monoamniotik ikiz gebelikte prognoz

- Komplike olmayan amniotik sıvı diskordanslı monokoryonik ikiz gebelikler TTTS'ye gelişimi dışlayabilmek için haftalık bazda izlenebilirler (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

Amniotik sıvı diskordansı 8cm/2cm kriterine uymayan (diğer bir deyişle “normal” sınırlar içerisinde olan) ve umbilikal arter Doppler ölçümleri normal olan monokoryonik ikiz gebeliklerin sonuçları genelde iyidir (sağkalım oranı %93) ve ciddi TTTS gelişme riski düşüktür(%14)⁹¹⁻⁹³. Ancak TTTS'na doğru gidiş olmadığından emin olma amacı ile başlangıçta bu gebelerin haftalık bazda izlenmesi yaygın bir uygulamadır (**KANIT DÜZEY:2+**).

TTTS tedavisi

- Quintero evre II ve üzerindeki olgular için laser ablasyonu tercih edilen tedavi şeklidir (**TAVSİYE DERECE: A**).
- Quintero evre I için konservatif yönetim veya laser ablasyon düşünülebilir (**TAVSİYE DERECE: B**).
- Laser tedavisi olanağı bulunmayan yerlerde 26. haftadan sonra seri amniyo redüksiyon kabul edilebilir bir alternatiftir (**TAVSİYE DERECE: A**).

26 haftadan önce tanı konulan TTTS i tedavi etmenin en iyi yolu, amniyo redüksiyon veya septostomiden daha iyi sonuçlara yolaçtığı kanıtlarla desteklenen laser ablasyonudur ⁸⁵ (**KANIT DÜZEY:1+**). Genel olarak kabul gören görüş Quintero evre II ve daha üzerinin tedavi edilmesidir. Birçok merkez Quintero evre I i konservatif olarak yönetir. Ancak laser ablasyon deneyimi mevcut değil ise 26. haftadan sonra tanı konulan olgularda amniyo redüksiyon kabul edilebilir bir seçenektir ⁸⁵. Gerçekte erken (16. haftadan önce) veya geç (26. haftadan sonra) tanı konulmuş olmasına bakılmaksızın, TTTS tedavisinin en iyi şeklinin laser ablasyonu olduğuna dair kanıtlar mevcuttur ^{93,94}. Evre 1 TTTS da, konservatif tedaviyi laser tedavisi ile karşılaştıran randomize çalışmaların sonuçlarını beklerken, hem yakın takip ile birlikte konservatif yaklaşım, hem de laser tedavisi makul seçenekler olarak düşünülmelidir.

Eğer Quintero evre I için konservatif yönetim seçildi ise, kötüleşen polihidramnios, maternal rahatsızlık ve servikal uzunlukta kısalma, fetoskopik laser tedavisine geçiş ihtiyacını haber veren “kurtarma” kriterleri olarak kabul edilir. Evre I TTTS yönetiminin sistematik bir derlemesinde genel sağ kalım oranları laser tedavisi ve konservatif yönetim için benzer gözükürken (sırasıyla %85 ve %86) amniyoredüksiyon uygulananlarda bu oran daha düşüktü (%77) ⁹⁵ (**KANIT DÜZEY: 2-**).

Laser tedavisini takiben muhtemelen başlangıçtaki laser uygulamasında gözden kaçırılan anastomozlar nedeniyle rekürrens hızı %14' e kadar çıkabilir ⁹⁶ (**KANIT DÜZEY:2-**). Yüksek selektif teknik ile kıyaslandığında Solomon tekniği(ekvatoryal laser dikoryonizasyonu) ile TTTS rekürrens ve TAPS görülme riskleri azaltılır^{86, 87} (**KANIT DÜZEY:1+**).

Ciddi TTTS olgularında bir başka seçenek de, umbilikal kordlardan birine bipolar diatermi, laser koagülasyonu veya RFA yapılarak gerçekleştirilen selektif gebelik terminasyonudur. Bu fetuslardan birinin, diğerini ölümden veya beyin hasarından korumak amacı ile feda edilmesi anlamına gelir. Nadiren ebeveyn gebeliğin tümünü termine etmeyi seçebilir.

TTTS li ikiz gebelikte izlem ve doğum için optimal gebelik haftası

- Tedavi sonrası ilk 2 hafta haftalık ultrason değerlendirmesi ve takiben rezolusyona dair klinik bulguların varlığında 2 haftada 1 ultrasonografik izlem yaygın bir uygulamadır (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).
- Laser sonrası ikizlerden birinin ölümü halinde 4-6 hafta sonrası beyin görüntüleme düşünülmeli ve 2 yaşında nörolojik gelişim değerlendirilmelidir (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

TTTS tedavisini takiben ultrasonografik izlem sıklığına rehberlik edebilecek kanıt yoktur. Ancak tedavi 14 gün içerisinde amnios sıvısı miktarında normalleşme ile sonuçlanmalıdır⁹⁷. Alıcıda kalp disfonksiyonu 1 ayda normalleşirken, verici kalp işlevinde geçici bir bozukluk yaşar⁹⁸ (**KANIT DÜZEYİ:2+**). İlk iki hafta haftalık, takiben rezolasyonun klinik kanıtları ile birlikte 2 haftada bir ultrasonografik izlem yaygın bir uygulamadır. Her ultrason muayenesi her iki fetusta DVP, biometri (her 2 haftada 1), umbilikal arter, MCA (PSV) ve DV Doppler'i içermelidir. Yine de 10 yaşına geldiklerinde hem alıcı hem de verici fetuslar dahil olmak üzere tüm ikizlerin %8'inde pulmoner arter stenozu ve %4'ünde antenatal beyin hasarı görülecektir¹⁰⁰ (**KANIT DÜZEYİ:3**). İzlem muayenelerinde beyin, kalp ve ekstremiteler (amniotik bantlar veya trombuslar nedeniyle amputasyon riski) detaylı olarak değerlendirilmelidir. Kalbin işlevsel sorunları ve antenatal serebral hasar sadece 3. trimestrede aşikar hale gelebilir. Bazı fetal tıp merkezleri migrasyon ve proliferasyon bozuklukları gibi beyin anomalilerini yakalayabilmek amacı ile laser tedavisi sonrası sağkalan fetusların tümüne 30. haftada manyetik rezonans görüntüleme (MRI) önermektedirler. Ancak bu uygulamayı destekleyecek kanıtlar kısıtlı olduğu gibi tanının özgüllüğü ve bunun uzun vadeli nörolojik morbiditeye nasıl yansıdığı bilinmemektedir¹⁰¹. Daha önce TTTS için tedavi edilen monokoryonik ikizlerde optimal doğum zamanı ve şekli için sınırlı kanıt vardır, fakat doğumun 1 kür steroidi takiben 34. gebelik haftasında yapılması konusunda genel bir uzlaşma mevcuttur¹⁰². Bununla birlikte, persiste eden problemlili gebeliklerin 34. haftada, komplet rezolusyona uğrayan olguların ise 37. haftada doğumunu öneren, komplike olmayan monokoryonik ikizlerdekine benzer bir stratejinin kullanımı da makuldür. Laser tedavisini takiben hangi doğum şeklinin optimal olduğu belirlenmemiştir.

Amniotik sıvısının normalizasyonu gerçekleşse bile, TTTS için laser tedavisi yapılan ikiz gebelikler kötü sonuçlar açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (**KANIT DÜZEYİ:2--**). Laser sonrası fetuslardan birinin kaybı ile komplike gebeliklerde 4-6 hafta sonra beyin görüntülemesi, 2-3 yaşında nörolojik gelişimin değerlendirilmesi yapılmalıdır.

TTTS li ikiz gebelikte beyin anomalileri ve nörolojik gelişimde gecikme riski

TTTS, tek fetus ölümü, sFGR veya TAPS ile komplike monokoryonik ikiz gebeliklerde beyin anomalileri ve nörolojik gelişim bozuklukları riski artmıştır^{73,103-105}. TTTS ile komplike ikiz gebeliklerde beyin anomalilerinin laser tedavisi alanların %5'inde, seri amnioredüksiyon yapılanların %14'ünde ve hiçbir girişimde bulunmadan izlenenlerin %21'inde görüldüğü bildirilmiştir¹⁰⁴ (**KANIT DÜZEYİ:2--**). Hem verici hem de alıcı fetuslar iskemik ve hemorajik lezyon gelişimi açısından risk altındadırlar¹⁰⁴. TTTS için laser tedavisi sonrası takipte median 34 aylık (2 yıl 10 ay) çocukların %7'sinde majör nörolojik anormallikler saptandı^{106,107} (**KANIT DÜZEYİ:2--**). 6 yaşındaki çocukların %9'unda nörolojik gelişimde majör gerileme bulundu ve bu nörolojik gelişim sonuçları 2 yıl 10 aylıkta görülen sonuçlarla benzerdi¹⁰⁸ (**KANIT DÜZEYİ:2--**).

İkiz anemi - polisitemi sekansı (TAPS)'nın tarama, tanı ve yönetimi

- TAPS in prenatal tanısı diskordan MCA Doppler anormallikleri bulgusuna dayanır (**TAVSİYE DERECE: D**).
- TAPS'in prognozu ve optimum yönetimi hakkında az sayıda kanıt vardır. Bu nedenle tedavi seçenekleri kişiselleştirilmeli ve ebeveyn ile görüşülmelidir (**İYİ UYGULAMA NOKTASI**).

Monokoryonik gebelikte TAPS'ın doğal seyri ve fetal ve neonatal sonuçlarının anlaşılması henüz gelişim halindedir. Dahası optimal tedavi ve izlem şekli ve sıklığı henüz belirlenmemiştir. MCDA ikizlerde kendiliğinden TAPS oluşumu sıklığı %5'lere kadar ulaşabilir. Ancak TTTS te laser ablasyonu sonrası olguların %13'ü TAPS ile komplike olabilir⁹⁶. TAPSın, doğumda yüksek derecede diskordan hemoglobin seviyelerine yolaçan ve fetuslar arası vericiden alıcıya yavaş transfüzyona olanak tanıyan minik (<1mm) arteriyovenöz anastomozların varlığına bağlı olduğuna inanılmaktadır **(KANIT DÜZEYİ:3)**. TAPSın postnatal tanısı, vericide kronik anemi (retikülositoz dahil), alıcıda polisitemi bulgularına dayanılarak yapılır. Tanı kriterleri, ikizler arası hemoglobin konsantrasyonları farkının 8 g/dL den büyük olmasını, ikizlerden en azından birinde retikülosit oranının 1.7 den büyük olmasını veya plasentada minik (çapı 1 mmden küçük) vasküler anastomozların varlığını kapsar^{109, 110}. TAPS'ın prenatal tanısı diskordan MCA Doppler anormallikleri bulgusuna dayandırılır. Bu bulgular vericide anemiyi düşündüren, MCA-PSV değerinin medianın 1.5 katından fazla olması(>1.5MoM) ve alıcıda polisitemiyi düşündüren MCA-PSV nin <1 MoM olmasıdır. TAPS'ta ilave ultrason bulguları vericide parlak ve kalın bir kesit ile, alıcıda ekolusent ince bir kesit ile karakterize plasental ekojenite ve kalınlık farklılıklarını kapsar. Polistemik ikizin karaciğerinde parenkim ekojenitesinde azalmaya ve portal venül duvarları ekojenitesindeki artmaya bağlı olarak “yıldızlı gökyüzü” görünümü izlenebilir. Antenatal ve postnatal ciddiyet tabanlı evreleme sınıflamaları Tablo 2 de verilmiştir^{109,110} **(KANIT DÜZEYİ:3)**.

TAPS ile komplike ikiz gebeliklerde sonuç değişkendir. Ciddi TAPS heriki fetusta IUD ile sonuçlanabilir. Spektrumun diğer yanında ise hafif bir TAPS hemoglobin düzeylerindeki ciddi farklılık dışında iki sağlıklı bebeğin doğumuna izin verebilir.

Tablo 2. İkiz anemi-polisitemi sekansının (TAPS) antenatal ve postnatal evrelemesi^{109,110}

Evre	Antenatal evreleme	Postnatal evreleme: İkizlerarası Hb Farkı (g/dL)
1	Verici MCA-PSV >1.5 MoM ve Alıcı MCA-PSV<1.0 MoM Ek fetal tehlike bulgusu yok	>8.0
2	Verici MCA-PSV >1.7 MoM ve Alıcı MCA-PSV<0.8 MoM Ek fetal tehlike bulgusu yok	>11.0
3	Evre 1 veya 2 Ek olarak fetal kardiyak kötüleşme bulguları (UA-AREDF, UV pulsatil akım, DV artmış veya ters akım)	>14.0
4	Verici fetusta hidrops	>17.0
5	TAPS sonrası fetuslardan biri veya her ikisinin ölümü	>20.0

AREDF: Diyastol sonu akım kaybı veya ters akım; DV: ductus venosus; Hb: hemoglobin; MCA: orta serebral arter; MOM: medianın katları; PSV: Sistolik tepe akım hızı; UA: umbilikal arter; UV: umbilikal ven

Ana neonatal morbidite olarak anemi (transfüzyona ihtiyaç duyan) ve polisitemi (muhtemelen kısmi exchange transfüzyona ihtiyaç duyan) gözükmetedir¹¹¹. Ancak TAPS bebeklerinde ciddi beyin hasarı olguları bildirilmiştir¹¹². Son kanıtlar TAPS ile komplike monokoryonik ikizlerde nörolojik gelişimde gecikme riskinin yükseldiğini düşündürmektedir (%20)¹¹³. Bu nedenle 3. Trimestrede beyin görüntüleme ve 2 yaşında nörolojik gelişimin değerlendirilmesi önerilir (**KANIT DÜZEYİ: 3**).

Yönetim seçenekleri, tanıdaki gestasyonel hafta, ebeveynin seçimi, hastalığın ciddiyeti ve intrauterin tedavinin teknik fizibilitesine bağlıdır. Bu sebeple TAPS ile komplike ikiz gebeliklerin yönetimi kişiye özgü olmalıdır. En yaygın seçenekler, konservatif yönetim, erken doğum, anemik fetusun laser ablasyonu veya intrauterin transfüzyonu (IUT) veya anemik fetusun IUT'u ile kombine olarak polisitemik fetusun kanımı seyreltmek için kısmi exchange transfüzyonunu kapsar¹¹⁴. TAPS taraması için 20. haftadan itibaren ve TTTS için laser ablasyonu yapılmış olguların da takip muayenelerinde her iki fetusun MCA-PSV değerleri ölçülmelidir. Fetoskopik laser ablasyon tekniğinin modifikasyonu ile TAPS'in engellenmesi, halen morbiditeyi engellemenin de en iyi yoludur.^{87,115} (**KANIT DÜZEYİ:3**).

İkiz ters arteryel perfüzyon (TRAP) sekansı

- Pompa görevi gören ikiz eşinin sağ kalım şansı, tercihan 16. gebelik haftasından önce uygulanan minimal invazif teknikler (kord koagülasyonu, kord ligasyonu, anastomozların fotokoagülasyonu ve intrafetal metodlar)ile artırılabilir (**TAVSİYE DERECE: D**).

TRAP sekansı monokoryonik ikiz gebeliğin nadir bir komplikasyonudur (Monokoryonik ikiz gebeliklerin %1'i ; tüm gebeliklerin 35 000 de 1i). TRAP mevcudiyeti ile veya görünüşte normal bir ikiz eşi tarafından perfüze edilen akardiak bir kitle ile karakterizedir (Figür 5)¹¹⁶. Perfüzyon genellikle, ortak bir kord insersiyon bölgesinde arterio arteriyel anastomozlar yoluyla ve retrograt biçimde olur¹¹⁷. Bu karakteristik vasküler oluşum pompa ikiz eşinde hiperdinamik sirkülasyon ve yüksek debili kalp yetmezliği eğilimine yolaçar¹¹⁷. Konservatif olarak yönetilen TRAP sekansında pompa ikiz eşinin 18. haftada kayıp riski %30'a kadar çıkabilir¹¹⁸ (**KANIT DÜZEYİ: 3**).

Pompa ikiz eşinin kaybını engellemek için kord koagülasyonu, kord ligasyonu, anastomozların fotokoagülasyonu, keza RFA, ve intrafetal laser tedavisi gibi değişik minimal invazif teknikler uygulanmaktadır (Figür 5)¹¹⁹. Bu tedavi modalitelerinin kullanımı ile pompa ikiz eşinin sağ kalım oranı yaklaşık %80'dir. Pompa ikiz eşinde kardiyak zorlanmanın aşırı hale gelmesi veya TRAP kitlesinde perfüzyonun (polihidramnios oluşumu dahil) ve büyümenin artması halinde intrauterin tedaviye yönelebilmek amacıyla TRAP sekansı gebelikleri seri olarak takip edilirler¹¹⁹.

Figür 5 (a) İkiz ters arteryel perfüzyon (TRAP) sekansı olan bir gebelikte pompa görevi gören ikiz eşinin mid sajjital ultrason görüntüsü. (b,c) TRAP kitlesinin sajjital görüntüleri. (d) TRAP kitlesinde kan akımını durdurmak amacıyla yapılan intrafetal laser tedavisi. İğne ultrason rehberliğinde kordon insersiyon yeri yakınında TRAP kitlesi içine yerleştirilmiştir.

Bu nedenle tersiyer bir fetal tıp merkezinde dikkatli monitorizasyon ve ultrasonografik izlem gereklidir. Ancak ultrason ve Doppler ile dikkatli izlem ani ölümü engellemez. Tedavi gerekli ise 16.

gebelik haftasından önce uygulanması tercih edilir¹²⁰. 32. gebelik haftasından önce erken doğum hızı yaklaşık %10'dur¹²⁰. Son kanıtlar tedavideki gestasyonel yaş ile erken doğum arasında tersine bir ilişkiyi düşündürmektedir. Bu nedenle 12-14 haftalık gebelikte elektif girişim ile sağ kalımda iyileşme sağlanabilir¹²¹. Ancak bu kanıtın observasyonel tabiatını ve vaka serilerindeki küçük olgu sayısının, fetal kayıp hızlarının daha geç dönemdeki girişimlerininki ile kıyaslanmasına izin vermediği gerçeğini kabul etmek önemlidir (**KANIT DÜZEYİ:3**)

Monokoryonik monoamniotik(MCMA) ikizler

- Umbilikal kordon dolaşması MCMA ikizlerde hemen daima mevcuttur ve bu durum mortalite ve morbiditelerine katkı yapmıyor gözükmemektedir (**TAVSİYE DERECE: D**)
- 32-34 haftada sezeryan ile doğum önerilmektedir (**TAVSİYE DERECE: D**)

MCMA ikizler tüm monokoryonik ikiz gebeliklerin %5'ini oluştururlar¹²². 16. haftadan önce bildirilen perinatal kayıp hızı %50'dir¹²³ (**KANIT DÜZEYİ: 3**). Kayıpların çoğu fetal anomaliler ve spontan düşüklere bağlanabilir¹²³ (**KANIT DÜZEYİ:3**). Bu gebeliklerin yönetimi karmaşıktır ve uygun deneyime sahip merkezlerde yapılmalıdır. Eski yayınlarda bildirilen %40'luk kayıp oranı¹²⁴⁻¹²⁶, son yayınlarda iyileşerek %10-15 düzeyine düşmüştür¹²⁷ (**KANIT DÜZEYİ:2--**). 98 MCMA gebeliği içeren bir kohort çalışmada perinatal (20 hafta ile doğum sonrası 28. gün aralığında) mortalite hızı %19 idi¹²⁸. Ancak letal anomalili fetuslar dışlandığında bu oran %17'dir. 32. haftadan sonra sadece 2 gebede (%4) perinatal mortalite saptandı. TTTS ve serebral hasar sıklığı sırası ile %6 ve %5 idi¹²⁸ (**KANIT DÜZEYİ:3**). Doğum için tavsiye edilen gebelik haftası 32 ila 36 hafta arasında değişmektedir. Son kanıtlara göre MCMA gebelikleri diğer ikizlerle kıyaslandığında IUD açısından artmış riske sahiptir ve 32 ila 34. gebelik haftaları arasında sezeryan ile doğurtulmalıdır (**KANIT DÜZEYİ:3**). Bu öneri 32-34. haftada devam eden MCMA gebeliklerinde IUD riskinin, ikizlerin doğurtulması halinde oluşacak nonrespiratuar neonatal komplikasyon riskinden daha yüksek olması bulgusuna dayanır¹²⁹. Bu nedenle bu gebelikler kişiye özgü bir biçimde değerlendirilerek doğum zamanı belirlenmelidir.

Ultrason ve renkli Doppler ile sistematik biçimde değerlendirilen hemen tüm monoamniotik ikizlerde kordon dolaşmasının bulunduğu gerçeğinin farkına varılması önemlidir¹³⁰. 114 kordon dolaşması görülen monoamniotik ikiz çiftini (228 fetus) içeren bir sistematik derlemede monoamniotik ikiz gebelikte kordon dolaşmasının prenatal morbidite ve mortaliteye katkısı olmadığı sonucuna varılmıştır¹²⁷. Fetal durumun kötüleşmesine dair ek bulguların olmadığı hallerde umbilikal arterlerde çentikleşme olması olumsuz perinatal sonuçlar için bir gösterge değildir¹³¹ (**KANIT DÜZEYİ:2--**).

Diskordan anomali, TRAP sekansı, ciddi TTTS veya sFGR nedeniyle elektif redüksiyon yapılan MCMA ikiz gebeliklerinde diğer ikiz eşinin kordon kazalarına bağlı ölümünü engelleyebilmek için kord okluzyonu ve kordun kesilmesi önerilir¹³²⁻¹³⁵. Perinatal sonuçlar kord okluzyonu ile tedavi edilen diskordan MCDA ikizlerinki ile benzerdir. Ancak MCDA gebeliğine oranla MCMA' da preterm eylem öncesi membran rüptürü oranı daha yüksek ve doğumdaki gestasyonel yaş daha düşüktür (**KANIT DÜZEYİ:3**).

Yapışık ikizler

Yapışık ikizler çok nadirdir. 100000 gebelikte 1 ve tüm monokoryonik ikizlerin %1'inde görülür. Yapışık ikizler daima MCMA ikiz gebelikleridir. Günümüzde tanı ultrasonografi ile ilk trimestrede fetal gövdelerin yakın ve sabit olarak ve bir noktada cildlerinin füzyonunu da içeren bir biçimde

apozisyonlarının görüntülenmesi ile yapılır. Tek bir referans merkezinden 14 olgunun bildirildiği yeni bir seride tanı sonrası ebeveynlerin %20'sinin terminasyonu seçtiği ve fetusların %10'unun da in utero öldüğü rapor edildi. Gebeliğin devamını seçenler arasında taburcu edilme esnasında sağ kalım oranı %25 idi ve bunların büyük çoğunluğunda önemli derecede morbidite mevcuttu¹³⁶.

Yapışık ikizlerin sınıflandırılması birleşme yerine bağlıdır. En sık rastlanan tip yüzyüze bakan fetusların göğüs ve karın bölgesinde birbirlerine yapıştığı ve karaciğer, kalp ve barsakların paylaşıldığı "thoracopagustur"¹³⁶.

Devam eden gebeliklerde doğum öncesi ikizlerin kardiovasküler ve diğer anatomilerini mümkün olduğunca detaylandırabilmek amacıyla MR ile birlikte veya MR olmadan yapılan detaylı expert ultrasonografik değerlendirme önemlidir. Yapışık ikizlerde vajinal doğum bildirilmiş olmakla beraber, ciddi seviyede doğumun engellenmesi, distosi ve uterin rüptür riski vardır ve günümüzde doğumun elektif sezeryan ile yapılması kuraldır¹³⁷. Bu gebelikler bir fetal tıp referans merkezinde multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmeli ve danışma almalıdırlar. Doğum, bu olguların postnatal tıbbi ve cerrahi yönetiminde deneyimli bir merkezde yapılmalıdır. Bu olgular yüksek perinatal mortalite hızı ve hemen daima morbidite ile ilişkilidir.

REHBER YAZARLARI

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

M. Rodgers, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

A. Baschat, The Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Baltimore, MD, USA

A. Bhide, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

E. Gratacos, Fetal Medicine Units and Departments of Obstetrics, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

L. Lewi, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

K. H. Nicolaides, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

D. Oepkes, Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

K. Reed, Twin and Multiple Births Association (TAMBA)

L. J. Salomon, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universite Paris Descartes, Paris, France

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

Y. Ville, Hospital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universite Paris Descartes, Paris, France

SITASYON

Bu rehber aşağıdaki gibi site edilmelidir: 'Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 247–263.

REFERANSLAR

National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy. The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, September 2011.

2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews

- TJ. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57: 1–102.
3. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1203–1207.
 4. Joseph K, Liu S, Demissie K, Wen SW, Platt RW, Ananth CV, Dzakpasu S, Sauve R, Allen AC, Kramer MS; The Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003; 3: 3.
 5. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; 115: 58–67.
 6. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 500–504.
 7. Garne E, Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. *J PerinatMed* 2004; 32: 215–219.
 8. Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989–1991, versus 1999–2001. *Pediatrics* 2006; 118: 2488–2497.
 9. Chan A, Scott J, Nguyen A, Sage L. *Pregnancy Outcome in South Australia 2007*. Pregnancy Outcome Unit, SA Health: Adelaide, 2008.
 10. Elliott JP. High-order multiple gestations. *Semin Perinatol* 2005; 29: 305–311.
 11. Laws PJ, Hilder L. *Australia's Mothers and Babies 2006*. AIWH National Perinatal Statistics Unit: Sydney, 2008.
 12. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 675–678.
 13. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, Duyme M, Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 512–516.
 14. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG* 2010; 117: 979–984.

15. Chaudhuri K, Su LL, Wong PC, Chan YH, Choolani MA, Chia D, Biswas A. Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown–rump length should be used? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 761–765.
16. 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: 804–808.
17. National Collaborating Center for Women’s and Children’s Health. Multiple Pregnancy: Evidence Update. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. NICE: Manchester, March 2013.
18. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Systematic labelling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 130–133.
19. 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: 659–664.
20. de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta* 2013; 34: 456–459.
21. Sankaran S, Rozette C, Dean J, Kyle P, Spencer K. Screening in the presence of a vanished twin: nuchal translucency or combined screening test? *Prenat Diagn* 2011; 31: 600–601.
22. Prats P, Rodr´iguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1077–1083.
23. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.
24. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 330–353.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic

Villus Sampling. Green-Top Guideline No. 8. RCOG Press: London, 2010.

26. Gallot D, V´el´emir L, Delabaere A, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, Laurichesse-Delmas H, Jacquetin B, L´emery D. Which invasive diagnostic procedure should we use for twin pregnancies: chorionic villous sampling or amniocentesis? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009; 38: S39–44.
27. Hui L. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: charting the course from clinical validity to clinical utility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 2–6.
28. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249–266.
29. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, Lipitz S, Achiron R, Holzgreve W, Brambati B, Johnson A, Johnson MP, Shalhoub A, Berkowitz RL. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 893–897.
30. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C: 110–127.
31. Lewi L, Blickstein I, Van Schoubroeck D, Gloning KP, Casteels M, Brandenburg H, Fryns JP, Deprest J. Diagnosis and management of heterokaryotypic monochorionic twins. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 272–275.
32. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 782–789.
33. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonico A, Marella D, Frusca T. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; 87: 27–30.
34. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG* 2012; 119: 417–421.
35. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus

- Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 860–865.
36. Linskens IH, de Mooij YM, Twisk JW, Kist WJ, Oepkes D, van Vugt JM. Discordance in nuchal translucency measurements in monochorionic diamniotic twins as predictor of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12: 605–610.
37. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaidis KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527–532.
38. D’Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Crown–rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 621–626.
39. D’Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown–rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 138–146.
40. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown–rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1437–1440.
41. D’Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013; 28: 2621–2627.
42. Salomon LJ, Alfirovic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102–113.
43. Salomon LJ, Alfirovic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W;

- ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116–126.
44. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362: 735–743.
45. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Don´e E, Boes AS, Hecher K, Gratac´os E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514.e1–8.
46. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 506–510.
47. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359.
48. Rossi AC, D’Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 123–129.
49. Roman A, Papanna R, Johnson A, Hassan SS, Moldenhauer J, Molina S, Moise KJ Jr. Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 37–41.
50. 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: 319–324.
51. van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 653–658.
52. Griffiths PD, Sharrack S, Chan KL, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenat Diagn* 2015; 35: 583–591.
53. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using

- biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 583–595.
54. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 128.e1–12.
55. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1–19.
56. Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD000110.
57. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD004733.
58. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–2040.
59. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009166.
60. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD000110.
61. 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: 342–348.
62. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best practice and research. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 215–226.
63. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice

Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869–883.

64. Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, Daly S, Higgins J, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Mahony R, Malone FD; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 94–103.

65. D’Antonio F, Khalil A, Morlando M, Thilaganathan B. Accuracy of predicting fetal loss in twin pregnancies using gestational age-dependent weight discordance cut-offs: analysis of the STORK multiple pregnancy cohort. *Fetal Diagn Ther* 2015; 38: 22–28.

66. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Don’ e E, Cannie M, Gratac ´ os E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 511.e1–7.

67. Khalil A, D’Antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 210–220.

68. Stirrup OT, Khalil A, D’Antonio F, Thilaganathan B, on behalf of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 301–307.

69. D’Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 643–648.

70. Gratac ´ os E, Lewi L, Mu˜ noz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. 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: 28–34.

71. Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. 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: 159–163.
72. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, Al Ibrahim A, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013; 33: 109–115.
73. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolk TT, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014; 34: 205–213.
74. Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant monochorionic twins: comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Res Hum Genet* 2012; 15: 541–546.
75. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 992–998.
76. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928–940.
77. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: Pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 249–263.
78. Senat MV, Couderc S, Bernard J, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1320–1324.
79. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 800–803.
80. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 360–363.
81. Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful

treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 7–9.

82. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin–twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550–555.

83. Quintero RAM, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin–twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333–1340.

84. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin–twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 701–711.

85. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin–twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD002073.

86. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 234.e1–8.

87. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. 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: 2144–2151.

88. Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3043–3048.

89. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin–twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 3: 965–971.

90. Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 924–927.

91. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackelböcker 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: 48–52.

92. VanMieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 15–21.

93. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, Seaward PG, Ryan G. Fetoscopic laser therapy for twin–twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 197.e1–7.

94. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114: 694–698.

95. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin–twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol* 2013; 30: 5–10.

96. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. 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: 796–803.

97. Assaf SA, Korst LM, Chmait RH. Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin–twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1431–1436.

98. VanMieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The fetal heart in twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Pediatr* 2010; Article ID 379792, DOI: 10.1155/2010/379792.

99. Herberg U, Bolay J, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin–twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F380–385.

100. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, Lopriore E. Cerebral injury in twin–twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 15–20.

101. Weisz B, Hoffmann C, Ben-Baruch S, Yinon Y, Gindes L, Katorza E, Shrim A, Bar Yosef O, Schiff E, Lipitz S. Early detection by diffusion-weighted sequence magnetic

- resonance imaging of severe brain lesions after fetoscopic laser coagulation for twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 44–49.
102. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, Salomon LJ, Bussieres L, Ville Y. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 127.e1–6.
103. Hoffmann C, Weisz B, Yinon Y, Hogen L, Gindes L, Shrim A, Sivan E, Schiff E, Lipitz S. Diffusion MRI findings in monochorionic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 212–216.
104. Quarello E, MolhoM, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 589–597.
105. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928–940.
106. Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin–twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 876–880.
107. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackel oer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin–twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 303–308.
108. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin–twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1200–1205.
109. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasma SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 181–190.
110. Lopriore E, Slaghekke F, OepkesD, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010; 30: 251–255.
111. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 54.e1–5.

112. Lopriore E, Slaghekke F, Kersbergen KJ, de Vries LS, Drogtróp AP, Middeldorp JM, Oepkes D, Benders MJ. Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 702–706.
113. Slaghekke F, van Klink JM, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin–twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 316–321.
114. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, Lopriore E. Management of twin anemia–polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34: 121–126.
115. Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, KilbyMD. Comparison of Solomon technique against selective laser ablation for twin–twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 526–533.
116. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 907–912.
117. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25: 796–806.
118. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 213.e1–4.
119. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409–419.
120. Pagani G, D’Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 6–14.
121. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaides KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 267–279.
122. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 1. *N Engl J Med* 1973; 288: 1276–1284.
123. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca T. The natural

history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015; 35: 274–280.

124. Raphael SI. Monoamniotic twin pregnancy. A review of the literature and a report of 5 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 323–330.

125. Wensinger JA, Daly RF. Monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1254–1256.

126. Timmons JD, Dealvarez RR. Monoamniotic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 86: 875–881.

127. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 131–135.

128. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Vandebussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 353–360.

129. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 498–506.

130. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 201–204.

131. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Garcia M, Qureshi F, Jacques SM, Ahn H, Yeo L, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Presence of an umbilical artery notch in monochorionic/monoamniotic twins. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 305–311.

132. Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E, Kanhai HH, Vandebussche FP. Selective feticide in monoamniotic twin pregnancies by umbilical cord occlusion and transection. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23: 121–125.

133. Quintero RA, Romero R, Reich H, Gonçalves L, Johnson MP, Carroño C, Evans MI. In-utero percutaneous umbilical cord ligation in the management of complicated monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 16–22.

134. Valsky DV, Martinez-Serrano MJ, Sanz M, Eixarch E, Acosta ER, Martinez JM, Puerto B, Gratacós E. Cord occlusion followed by laser cord transection in monochorionic monoamniotic discordant twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 684–688.
135. Peeters SH, Devlieger R, Middeldorp JM, DeKoninck P, Deprest J, Lopriore E, Lewi L, Klumper FJ, Kontopoulos E, Quintero R, Oepkes D. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2014; 34: 586–591.
136. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. 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: 743–752.
137. Agarwal U, Dahiya P, Khosla A. Vaginal birth of conjoined thoracopagus: a rare event. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 66–67.

EK 1 Bu rehberde kullanılan tavsiye dereceleri ve kanıt düzeyleri

Kanıt düzeylerinin sınıflandırılması

1++	Yüksek kalitede meta analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri veya bias riski çok düşük randomize kontrollü çalışmalar
1+	İyi kontrollü meta analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri veya bias riski düşük randomize kontrollü çalışmalar
1-	Meta analizler, randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri veya bias riski yüksek randomize kontrollü çalışmalar
2++	Olgu-kontrol veya kohort çalışmaların yüksek kalite sistematik derlemeleri veya karışıklık, bias ve şans risklerinin çok düşük ve ilişkinin nedensel olma olasılığının yüksek olduğu, yüksek kalitede olgu-kontrol veya kohort çalışmaları
2+	Karışıklık, bias ve şans risklerinin düşük ve ilişkinin nedensel olma olasılığının orta derecede olduğu, iyi yönetilmiş olgu-kontrol veya kohort çalışmaları
2-	Karışıklık, bias ve şans risklerinin yüksek ve ilişkinin nedensel olmama olasılığının yüksek olduğu, olgu-kontrol veya kohort çalışmaları

3 Analitik olmayan çalışmalar: olgu sunumları, olgu serileri gibi.

4 Uzman görüşü

Tavsiye düzeyleri

A En azından 1 adet 1++ olarak sınıflandırılmış ve hedef popülasyona direkt olarak uygulanabilecek metanaliz, sistematik derleme veya randomize kontrollü çalışma veya randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesi veya sonuçları tutarlılık arzeden ve hedef popülasyona direkt olarak uygulanabilecek, 1+ olarak sınıflandırılmış çalışmalardan oluşan kanıt kümesi

B Sonuçları tutarlılık arzeden ve hedef popülasyona direkt olarak uygulanabilecek 2++ olarak sınıflandırılmış çalışmaları içeren kanıt kümesi veya 1++ veya 1+ olarak sınıflandırılmış çalışmalardan türetilen kanıtlar

C Sonuçları tutarlılık arzeden ve hedef popülasyona direkt olarak uygulanabilecek 2+ olarak sınıflandırılmış çalışmaları içeren kanıt kümesi veya 2++ olarak sınıflandırılmış çalışmalardan türetilen kanıtlar

D Kanıt düzeyi 3 veya 4, veya 2+ olarak sınıflandırılmış çalışmalardan türetilen kanıtlar

İyi uygulama
Noktası Rehber geliştirme grubunun klinik deneyimlerine dayanarak önerdiği en iyi pratik uygulama