

Spontan Redüksiyon: İki Olgu Nedeni İle Multifetal Gebelik Redüksiyonun İrdelenmesi

İnci DAVAS, Ender YUMRU, Başak BAKSU
Şişli Etfal Hastanesi, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

ÖZET

SPONTAN REDÜKSİYON: İKİ OLGU NEDENİ İLE MULTİFETAL GEBELİK REDÜKSİYONUN İRDELENMESİ

Amaç: Çoğul gebelik oranının, ovulasyon indüksiyonu ilaçlarının yaygın kullanımı ve başarılı yardımcı üreme teknikleri sonucu çarpıcı derecede artması, çoğul gebelik komplikasyonları ile daha sık karşılaşılmasına neden olmaktadır. Bu durum, spontan fetal redüksiyon ve multifetal gebelik redüksiyonu konularında daha fazla bilgi ve beceriyi gerekli kılmaktadır.

Olgu: Ovulasyon indüksiyonu ile elde ettiğimiz bir ikiz ve bir üçüz gebelik takibinde gözlemlediğimiz spontan fetal redüksiyonları ve bu gebeliklerin sonuçları sunuldu.

Sonuç: Fetal redüksiyonun gerekli olduğu durumlarda işlemin ne zaman yapılacağını belirlerken, spontan fetal redüksiyon olasılığının akılda tutulması gerekliliği ve ovulasyon indüksiyonu ve çoğul gebelik sonuçları ile beraber fetal redüksiyonun etik yönünü gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler: Multifetal gebelik, ovulasyon indüksiyonu, redüksiyon, transvajinal sonografi

SUMMARY

SPONTANEOUS REDUCTION IN MULTIPLE PREGNANCIES: TWO CASES

Background: Since incidence of multiple gestations due to widespread use of ovulation induction drugs and successful assisted reproduction technology is increasing, spontaneous fetal reduction and multifetal pregnancy, if necessary, deserve much more consideration in multiple pregnancies.

Observation: Two spontaneous fetal reduction cases, in a twin and in a triple gestation following ovulation induction, and the pregnancy outcomes are reported.

Conclusion: With respect to these two cases, we want to emphasize that close follow-up of spontaneous fetal reduction can give accurate information about timing of multifetal pregnancy reduction for necessary conditions and point out once more the outcomes of ovulation induction, multiple pregnancies, and the ethical aspects of multifetal reduction.

Key Words: Multifetal pregnancy, ovulation induction, reduction, transvaginal sonography

Son on yılda ovulasyon indüksiyon ilaçlarının kullanımındaki yaygınlık ve yardımcı üreme teknikleri programlarındaki gelişmeler sonucu çoğul gebelik oranında çarpıcı derecede artış söz konusudur. İmplantasyon sırasındaki çoğul gebelik oranını tam olarak saptamak zordur, çünkü erken gebelik kayıplarının gerçek oranı ve missed abortusla sonlanan gebeliklerdeki ikiz gebelik sıklığı net olarak değerlendirme konusunda sorunlar vardır. Konsepsiyonların %43-78'inin 6. gebelik haftasından önce kayb olduğu öne sürülmüştür (1,2). Çoğul gebeliklerde ise bu oran %68 olarak bildirilmiştir (3). Ama çok uzun süredir, implantasyon sırasında çoğul doğum oranından çok daha fazla

oranda çoğul gebelik olduğu düşünülmektedir (4).

Ovulasyon indüksiyonu ile elde ettiğimiz iki çoğul gebelik olgusunun takibi sırasında saptanan spontan fetal redüksiyonları bildirirken hem infertilite tedavisinin sık rastlanan bir komplikasyonu olarak multifetal gebelikleri, hem de erken veya geç düşük, immatürite, fetal büyüme-gelişme geriliği veya in utero ölüm gibi çoğul gebelik komplikasyonlarını azaltmak amacıyla perinatal bir gereklilik olarak geliştirilen multifetal gebelik redüksiyonunu tekrar gündeme getirmek istedik.

OLGULAR

Şişli Etfal Hastanesi 2.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İnfertilite Polikliniği'nde primer infertilite tanısı ile takip edilen iki anovulasyon olgusu:

Olgu I

M.S., 18 yaşında, GOP0A0, 15 aylık evli, ev hanımı, başvuru tarihi 25.11.1996

Hastaya polikistik over sendromu tanısı konup anovulatuvar primer infertil bir olgu olarak klomifen sitrat (CC) ile ovulasyon indüksiyonu (OI) uygulandı. İkiz gebelikle sonlanan tedavide, son adet tarihi 8.1.1997, beklenen doğum tarihi 15.10.1997 idi. Hastaya ilk trimester 2-3 ayda bir, 13.gebelik haftasına kadar vajinal ultrasonografi (USG), 2. ve 3. trimesterler boyunca da 4-8 hafta ara ile terme kadar transabdominal USG uygulandı. Hastanın takibi sırasında 8.haftada bir fetus kalp atımı negatifleşerek redüksiyona uğradı. Bu fetus ve kesenin rezolusyonu 1. ve 2. trimesterler boyunca gözlemlendiği sürece moniterize edildi. 20.gebelik haftasında hastanın sol bacağına ödem gelişmesi üzerine aspirin tedavisine başlandı, 34. haftaya kadar tedaviye devam edildi. 25.9.1997'de 37 haftalık iken travay başladı. Sezaryan doğum ile erkek, 2900 gram, 1 9 apgar skorlu, mekonyumlu ve boyuna kordon dolanmış olarak canlı bir bebek doğurtuldu.

Olgu II

F.K., 28 yaşında, GOP0A0, 5 yıllık evli, öğretmen, başvuru tarihi: 4.1.1991

Kronik anovulasyon tanısı konan hastaya human menopozal gonadotropin+CC+human korionik gonadotropin tedavisi uygulandı. Tedavinin ikinci siklusunda üçüz gebelik elde edildi. Son adet tarihi 17.4.1991, beklenen doğum tarihi 24.1.1992 idi. İlk trimesterde 2 haftada bir, 12. gebelik haftasına kadar vajinal USG, takiben 4 hafta ara ile transabdominal USG uygulandı. 12.6.1991'de vajinal USG sırasında fetustan tekinin kalp atımı negatifleşti. 7. hafta ile 8. hafta arasında bu fetusun redüksiyona uğradığı gözlemlendi. Diğer iki fetusun takibinde gelişimleri gebelik haftasına uygun seyretti. Gebeye 17. gebelik haftasında intravenöz tokoliz uygulanmaya başlandı, 22. haftada kollumun 2 cm. dilate, %60 efase olması üzerine tokolize ek olarak uygulanan serklaj 27. haftada açıldı. Normal spontan doğum ile ilk bebek baş gelişi olarak 1100 gram, 1. dakikadaki 8 apgar skorla, ikinci bebek makat gelişi olarak 900 gram, 1. dakikadaki 6 apgar skorla doğurtuldu. Yenidoğan döneminde ilk bebekte sorun olmazken ikinci bebek prematüriteye bağlı olarak hiperbilirubinemi nedeniyle eksitus oldu.

TARTIŞMA

Genel olarak ovulasyon indüksiyonu sonucu çoğul gebelik riskinin %10-20; bunun çoğunluğunun da ikiz, %2-3'ünün üçüz ve üzeri olduğu bildirilmiştir (5). Gonadotropinler (FSH+korionik gona-

datropin) veya klomifen sitrat(CC) ile OI'nu, çoğul ovulasyon olasılığını belirgin şekilde artırır. Gonadotropin tedavisini takiben çoğul fetus oranı %20-40'dır (6). HMG ile bu oran %26 olarak bildirilmiştir; bunların %74'ü ikizdir (7). CC tedavisi ile bu oran biraz daha düşük olmakla birlikte ikiz oranı %7, üçüz %0.5, dördüz %0.3 ve beşüz %0.13 olarak bildirilmiştir (8).

Son 20 yılda, seri USG çalışmalarında 1.trimester sonunda çoğul gebeliklerde bir veya daha fazla gestasyonel kesenin kaybolma oranının %68 olduğu ve erken gebeliklerde en az iki gestasyonel halkadan birinin kaybolduğu bildirilmiştir (4). Spontan fetal kaybın olduğu çoğul gebelikler spontan fetal redüksiyon olarak tanımlanır.

Bu durum ilk trimesterde Vanishing Twin Sendromu olarak karşımıza çıkar. Görülme sıklığı, çoğul gebeliklerde %0-78, tüm gebeliklerde ise %13-71 dir (3). Önceki çalışmalar, ikiz gebeliklerin %71 inin tekiz doğumla sonlandığını işaret eder (9,10). Ancak bu serilerin bir kısmında fetus gösterilmiş ve bazı vakalarda bu bulgunun subkorionik kanama olabileceği düşünülmüştür. Spontan kayıplar erken ilk trimesterde artar ve 14. haftadan sonra önemli derecede azalır. Blumenfeld ve arkadaşlarının 1992 de CC ve HMG ile OI yapılan infertil hastalarda saptadıkları çoğul gebelik oranı %83 idi ve bunlarında %50'si 6. haftadan sonra kaybolmuştu (4). Sunulan ilk olgumuzda spontan fetal redüksiyon 8. haftada olurken ikinci olgumuzda redüksiyon 7.-8. haftada idi.

In vitro fertilizasyonda (IVF), konsepsiyon şansını arttırmak için çoğul embriyo transferi yapıldığından, çoğul gebelik oranı artmıştır (12). IVF sonucu çoğul gebelik oranı %30'dur; bunların %25'i ikiz, kalan %5'i ise üçüz ve üzeridir (13). 125 IVF konsepsiyonunun incelendiği retrospektif bir çalışmada, Andrew ve arkadaşları kimyasal gebelik oranını %24, ilk trimester spontan abortus oranını ise %18 olarak saptamışlardır (17). 12. gestasyonel haftadan önce yapılan USG de tüm gebeliklerin %37 sinin çoğul olduğunu ve bunların sadece %22'sinin birden fazla fetusla sonlandığını bildirerek, çoğul gebeliklerdeki büyük spontan redüksiyon oranına işaret etmişlerdir.

Tek fetus kaybı durumunda, kalan fetüslere olan tehdit zigoziteye, fetal kayıp nedenine ve gestasyonel yaşa bağlıdır. Dizigotik ikizlerde, ölüm nedeni infeksiyon veya maternal sistemik hastalık olmadıkça kalan fetus için risk çok azdır. Eğer fetal ölüm 2.trimesterden önce ise ölü fetus tam olarak rezorbe olacaktır (18). İkinci trimesterdeki tek fetal kaybı takiben görülen nadir komplikasyonlar infeksiyon ve maternal koagulopatidir (19).

Gerek süperovulatuvar ajan kullanımının artması, gerekse başarılı yardımcı üreme teknikleri sonucu artan sıklıkta görülen çoğul gebeliklerde, hem

maternal morbitide hem de perinatal morbidite ve mortalite arttığından, komplike gebelikler olarak değerlendirilirler. Sık karşılaşılan komplikasyonların bir kısmı abortus, perinatal mortalite, preterm doğum veya fetal büyüme geriliğine bağlı düşük doğum ağırlığı, konjenital anomaliler, fetal-fetal kanama, hipertansiyon, maternal anemi ve kanama, plasenta previa, plasenta abruptio, hidroamnios, kordon prolapsusu, vasa previa, preterm prematür membran rüptürü ve anormal fetal prezentasyon olarak sıralanabilir (14,15).

Çoğul gebeliklerde gebelik komplikasyonlarının fetus sayısı ile orantılı olduğu bilinmektedir ve miadında gebelik elde etme olasılığı fetus sayısı ile ters orantılıdır (16). Konsepsiyon sayısı arttıkça, preterm doğum eğilimi orantılı olarak artar ve fetus açısından en büyük tehlike prematüredir. Tekiz gebeliklerde ortalama gestasyon süresi 280 gün (40 hafta) iken, ikizlerde 260 gün (37 hafta), üçüzlerde ise 247 gün (35 hafta) dır. İlk olgumuz olan ikiz gebelikte doğum eylemi 37.haftada başlarken üçüzlerde ise 27.haftada başladı. Çoğul gebeliklerde sonuç, doğum 37.haftadan önce olursa, büyük oranda doğum anındaki gestasyonel yaşa bağlıdır. Doğum ne kadar erken olursa neonatal ölüm olasılığı veya ciddi ağır prematüriteye bağlı dönüşümsüz hasar daha fazla olacaktır (12).

Fetus sayısı ile direkt orantılı olan preterm doğum olasılığının, basitçe fetus sayısı azaltılarak elde edilecek sonuca bağlı olduğu ortaya çıkar. Multifetal gebelik redüksiyonu (MFPR) olarak adlandırılan bu yöntem ile in utero olarak ilk trimesterde fetus sayısı istenen sayıya düşürülerek, gelişebilecek risklerin azaltılması, özellikle de gestasyonel yaş ve tartının artırılması ile kalan fetusların survi olasılığının artması hedeflenmektedir.

Fetal redüksiyon ilk olarak in utero anomali tespit edilen ikizin elektif abortus yapılabilecek zaman dilimi içinde sonlandırılması için uygulandı. Selektif terminasyon olarak adlandırılan bu uygulamada gerçek bir seçim söz konusuydu. Bunu ilk uygulayan Dumez ve Oury orijinal serilerinde selektif abortus terimini kullanırken, kalan fetusların zarar görmediğini ifade etmeye çalışmışlardır. Daha sonra selektif redüksiyon terimini kullanan yazarlar ise seçimin fetusa ait bir sorundan değil, fiziksel olarak kesenin ulaşılabilirliğinden dolayı olduğunu ayırtmaya varamadılar. 1990'da Berkowitz ve Lynch bir yayınlarında, uygulamanın her zaman 12. gebelik haftasından önce yapıldığını, bu haftada USG ile fetal cinsiyet tayininin yapılamadığını ve fetus sayısının çokluğundan ötürü korionik villus örnekleme veya amnios sıvısında karyotip çalışması yapılamadığı için aslında uygulama sırasında fetusa ait hiçbir özelliğin bilinmeden işlemin yapıldığını işaret ederek 1991'de Etik Komite tarafından da kabul edilen MFPR terimini önerdiler (22).

Yöntem ilk olarak 1986'da Dumez ve Oury tarafından USG eşliğinde bir veya daha fazla kesenin transservikal aspirasyonu şeklinde gerçekleştirildi (13). 1988'de Berkowitz ve arkadaşları transabdominal yolu kullandılar. 1989 da ise Itskovitz ve arkadaşları transvajinal yaklaşımı uyguladılar. Günümüzde transservikal metod tamamen terk edilmiştir. Bazı yazarlar transvajinal yolu yeğlerken, çoğunlukla transabdominal yaklaşım kullanılmaktadır.

Bu yöntemlerin üstünlüğü hakkında çelişkiler vardır. Yaklaşımlardaki ana fark, yöntemin uygulandığı gebelik yaşıdır: Transabdominal yaklaşım hem teknik hem de görüntüleme nedeniyle 10.-13.haftada uygulanırken, transvajinal yöntem 8.-9.haftada gerçekleştirilir.

Transvajinal yöntemin avantajları, daha kısa iğne yolu, daha erken gestasyon yaşında müdahale, obez ve abdomen skarları olanlarda uygulanım kolaylığıdır. Temel dezavantajı ise erken dönemde uygulandığından en son kalacak fetus sayısının tam olarak belirlenememe olasılığıdır (23). Bu yüzden 9.5 haftadan sonra uygulanması önerilir. Diğer bir teorik endişe ise bu yolla internal os üzerindeki keseye ulaşmak kolay olduğundan, bu kesede ölü fetus bulunmasının gebelik seyrinde membran rüptürüne neden olacağıdır. Timor-Tritsch ve arkadaşları 1993'te yayınladıkları yazılarında bunun önemli bir klinik problem olmadığını bildirmişlerdir (24). Diğer bir risk ise vajinal yolun kullanılmasından dolayı infeksiyon olasılığıdır, ama çalışma sonuçları tartışmalıdır (24,25).

Genellikle 10.-13. haftada uygulanan transabdominal yaklaşımın 10. haftadan önce yapılması zordur, çünkü henüz pelvik yerleşimli uterusu fetus boyutu küçük olup anne karnından fetusa ulaşılacak mesafe uzundur. Bu yüzden transvajinale göre daha sonra uygulanan bu yöntem belkide daha değerlidir. Çünkü çoğul gebeliklerde bir veya daha fazla gestasyonel kesenin spontan kaybı, fetal kardiyak aktivitenin saptanmasından sonra %5 gibidir ve MFPR uygulamak zorunda kalınmayabilir (13). Prosedürün 11.-12. haftadan sonra uygulanmasının bir yararı da fetusların birinde oluşabilecek büyüme gecikmesinin saptanma şansının artmasıdır. CRL'deki anlamlı bir gecikme, kromozom anomalisi ve spontan abortus riskinin artırır ve bu fetuslar için redüksiyon planlanabilir (13). Ayrıca her geçen hafta ile morfolojik anomali saptanma olasılığı da artmaktadır. Onikinci gebelik haftasında major fetal anomaliler (anensefali, mikrosefali, gastroşizis, böbrek anomalileri, barsak obstrüksiyonu, spina bifida gibi) erken USG ile tanınabilmektedir. 10.-14.haftada USG ile görüntülenen nuka kalınlık, yani boyun bölgesindeki subkutan ödemde artış, ayrıca kromozom anomalisi riskini her bir fetus için ayrı ayrı belirlemeye yardımcı olacaktır. Böylece daha az riske sahip fetuslar bırakıl-

miş olacaktır. Şayet geriye kalacak olan fetuslar için kromozom riski mevcutsa, bu şartlarda prenatal tanı sonrası redüksiyon daha doğru olacaktır (26). Dolayısıyla 12.haftada fetusun major anatomisi belirlendikten sonra nukal kalınlık ölçümü ile hangi fetusun ne oranda anomaliye sahip olduğu belirlenerek en çok riskli olan fetus için redüksiyon uygulanabilir. Ama diğer yandan, 12.haftadan daha fazla beklemek yarar sağlamaz, çünkü bu haftadan sonra spontan redüksiyon şansı azalır ve daha büyük kitle oluşturan ölü fetal dokunun kalmasına bağlı potansiyel problem riski artar(13).

Multifetal gebelik redüksiyonunun halen tartışmalı olan ve üzerinde araştırmalar yapılan şu komplikasyonları söz konusudur: Geride kalan bir veya daha fazla fetusun kaybı (%4-9), ikiz gebeliklerde yanlış (normal) fetusun abortusu, redüksiyondan sonra genetik veya yapısal anomalili fetusun retansiyonu, tüm gebeliğin kaybı (%10), fetusun öldürülmeden hasarlanması, kalan fetus için erken doğum eğilimi, diskordan ikiz veya gelişme geriliği olan fetus oluşumu, monokorionik gebelikte uygulama sonucu vasküler yapıları ortak olmasına bağlı tüm fetusların kaybedilme riski, maternal kanama, kalan konsepsiyon ürününe bağlı DIC gelişme olasılığıdır (27,28).

Redüksiyon uygulanırken en son kalacak fetus sayısının seçimi karmaşıktır ve anlamlı perinatal sonuç için bir çok faktör bir arada değerlendirilmelidir. İkizler üzerindeki gözlemlere dayanarak, dördüz ve beşizlerde 12.haftada önerilirken üçüzlerdeki uygulama halen tartışmalıdır. İkizler için ise kural olarak önerilmemelidir diyen yazarlar vardır (13).

Perinatal bir gereklilik olarak ortaya çıkan fetal redüksiyonun uygulanacağı en iyi zamanı belirlemek için spontan fetal redüksiyon ile ilgili net bilgiler olması gerekir.

Blumenfeld ve arkadaşlarının 1992'de yayınladıkları yazıda üçüz gebeliklerde spontan redüksiyon oranının 12. haftadan önce %46 olduğunu ve en geç 17. haftada görüldüğünü bildirmişlerdir (4). Aynı yayında, dördüz ve beşizlerde 12. haftadan sonra spontan fetal redüksiyon bildirilmemiştir. Bizim üçüz gebelik olgumuzda spontan fetal redüksiyon 7.-8. hafta arasında gerçekleşmiştir.

12. haftanın altında spontan redüksiyon oranının yüksek olması nedeni ile fetal redüksiyon daha önce tercih edilmemelidir. Bu haftadan sonra yapılan redüksiyonun, perinatal sonuç üzerine iyileştirici etkisi olduğu söylenebilir. İşlem çok tecrübeli kişilerce uygulansa da ideal olmaktan uzaktır. Redüksiyonun major medikal veya etik sonuç olmaksızın, infertilite tedavisine ilave bir yöntem olarak görüldüğü konusunda endişeler vardır. Daha iyi bir teknik ile bu uygulamanın gerekliliği orta-

dan kalkana kadar, redüksiyonu geçici bir ihtiyaç olarak görmekte fayda vardır. Bu sorunu aşmanın en iyi yolu ise ovulasyon indüksiyonunda çok agresif davranmamak, bu hastaların sıkı moniterizasyonu ve yardımcı üreme teknikleriyle transfer edilen embriyo sayısını en aza indirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Miller JK, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A. Fetal loss after implantation: A prospective study. *Lancet* ii 1980: 554-556
2. Robert J, Lowe CR. Where have all the conceptions gone? *Lancet* i 1975: 498-499
3. Landy HJ, Keith L, Keith D. The Vanishing Twin. *Acta Genet Med Gemelloe* 1982; 31: 179-194
4. Blumenfeld Z, Dirnfeld M, Abramovics H, Amit A. Spontaneous fetal reduction in multiple gestations assessed by transvaginal ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* Apr 1992; 99(4): 333-337
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical Induction of Ovulation. Washington, DC; 1988(Technical bulletin no:120)
6. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetrics* 19th Edition. New-York, Appleton and Lange, 1993;893-894
7. Seibel MM. *Infertility: A Comprehensive Text* 2nd Edition. New-York, Appleton and Lange, 1997; 320
8. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetrics* 20th Edition. New-York, Appleton and Lange, 1997; 865
9. Sworth JS, Singer DB. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Cambridge, MA. Blackwell Scientific Publications; 1991: 221-263
10. Benson CB, Doubilet PM. Ultrasound in multiple gestations. *Semin Roentgenol*
11. Cunningham FG 1991; 1: 50-62, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetrics* 19th Edition. New-York, Appleton and Lange, 1993; 903
12. Hanning RV, Seifer DB. Effects of fetal number and multifetal reduction on length of in vitro fertilization pregnancies. *Obstet and Gynecol* June 1996; 87(6): 964-981
13. Berkowitz RL, Lynch L. Current status of multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* Apr 1996; 174(4): 1265-1272
14. Cunningham FG 1991; 1: 50-62, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetrics* 19th Edition. New-York, Appleton and Lange, 1993; 891
15. Creasy RK, Resnik R. *Maternal-Fetal Medicine*. Philadelphia 1989; 581-584
16. Berkowitz RL, Lynch L. First trimester transabdominal multiple pregnancy reduction: A report of two hundred completed cases. *Am J Obstet Gynecol* Jul 1993; 169(1): 17-21
17. Andrews MC, Muasher SJ, Levy DI. An analysis of the obstetric outcome of 125 consecutive pregnancies conceived in vitro and resulting in 100 deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 848
18. Diamond MP. Multiple Pregnancy. *Clinics of North America*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, July 1998; 393-394
19. Evans M, Dammergues M, Wapner R. Efficacy of transabdominal multifetal pregnancy reduction: Collaborative experience among the world's largest centers. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 61
20. Fusi L, McParland P, Fish N. Acute twin-twin transfusion: A possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 517

21. Lander M, Oosterhof H, Aarnaudse J. Death of one twin followed by extremely variable flow velocity waveforms in the surviving fetus. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36:127
22. Berkowitz R, Lynch L. Selective reduction: An unfortunate misnomer. *Obstet Gynecol* May 1990; 75(5): 736-739
23. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero Roberto. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice* 5th Edition. New-York, Appleton and Lange, 1996; 974
24. Timor-Trisch IE, Preisner DB, Monteagudo A, Lerner JP, Sharma S. Multifetal pregnancy reduction by transvaginal puncture: Evaluation of the technique used in 134 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 800-804
25. Itskovitz J, Boldes R, Thaler I, Levron Y, Rottem S, Brandes JM. First trimester selective reduction in multiple pregnancy guided by transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1991; 18:323-327
26. Nicholaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Obstetrik ve Jinekoloji Sürekli Eitim Dergisi*. 1999; Mart: 65-82
27. Cunningham FG 1991; 1: 50-62, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetrics* 19th Edition. New-York, Appleton and Lange, 1993; 915
28. Hankings GDV, Clark S, Cunningham FG, Gilstrap L. *Operative Obstetrics* 1st Edition. New-York, Appleton and Lange, 1995: 645-647