

Curs 15: Sarcina Multipla

Poate fi definita ca si apariția, dezvoltarea și evoluția simultană si concomitentă în cavitatea uterină a doi sau mai mulți feți, rezultați dintr-unul sau mai multe ovocite fecundate.

Numarul si rata sarcinilor gemelare si multiple au crescut in ultimele decade la valori fara precedent. Intre 1980 si 2001 numarul sarcinilor gemelare a crescut cu 77 la suta si al sarcinilor multiple cu 460 la suta. In aceeasi perioada sporul demografic a crescut cu 11 la suta (date din SUA).

Perspectiva de viață scade cu atât mai mult cu cât numărul feților este mai mare. În ultimii 10 ani au fost menționați cvintupli și în Polonia, Japonia, Pakistan și Liban. Primul caz de septupli viabili a fost semnalat în SUA în 1997. Au mai fost înregistrate două cazuri de septupli: în Hawai (au trăit 11 zile) și în Suedia (au trăit 7 zile). Nu se cunosc octupli.

Aceasta rata ascendenta a sarcinii multiple este asociata cu o crestere a mortalitatii si morbiditatii neonatale si materne.

Incidenta se supune legii lui Hellin, conform căreia frecvența sarcinii multiple este de 1 la 80^{n-1} , unde n este numărul feților:

- gemelara – 1 la 80^1
- tripla – 1 la 80^2
- cvadrupla – 1 la 80^3 etc.

Etiopatogenia implica factorii:

- genetici, ereditari: frecvența apariției sarcinii multiple este mai mare la părinții născuți la rândul lor dintr-o sarcină multiplă, la femei ereditatea are un impact deosebit – se pare ca acționează printr-o genă autosomal dominantă prezentă la aproximativ 15 la suta din populație (această genă ar determina ovulația multiplă la femei);
- climaterici: incidență crescută vara, când zilele sunt mai lungi (lumina solară ar stimula hipofiza, inducând o hipersecreție de FSH și LH, fapt ce ar determina ovulația polifocală);
- paritatea: incidență crescută la marile multipare;
- zona geografică (datorită temperaturii și luminii): fosta URSS (incidență de 2,23%), Franța, Spania, Italia (1,2%), Japonia (0,8%); în România incidența este de 1/96 – 1/93; Clinica “Sf. Pantelimon” aproximativ 1/85; cea mai mare incidență cunoscută o are Nigeria 1/38. Rasa neagră prezintă o frecvență mai mare de apariție a sarcinii multiple.
- factori iatrogeni: inducerea ovulației la femeile cu sterilitate determină creșterea frecvenței sarcinii multiple (gonadotropii corionici și cei hipofizari cresc incidența la 45%, iar clomifenul la 8,5%); fertilizarea in vitro (FIV) determină creșterea frecvenței sarcinii multiple deoarece necesită o stimulare preovulatorie cu recoltarea a mai multe ovule (după fertilizarea acestora se implantează în uter mai multe ouă, fie pentru a crește procentul reușitei procedurii, fie chiar pentru a obține o sarcină multiplă), recomandarea este de a limita transferul de embrioni la maxim trei pe procedură,
- sarcinile obținute la femei la care a fost oprită de curând terapia anticoncepțională, datorită eliminării bruste a blocajului de la nivelul hipofizei anterioare.
- maximul incidenței sarcinii multiple este la aproximativ 37 de ani când stimularea hormonală crescută induce creșterea ratei ovulației duble (secretie crescută de FSH).

- după 37 de ani, datorită scaderii rezervei foliculare apare o scădere a incidenței sarcinii multiple.
- gravidele cu înălțime și greutate mai mare prezintă o frecvență de apariție cu cca 30 % crescută față de cele cu înălțime și greutate mai mică

În funcție de numărul fetelor gemelare, triplă, cvadruplă, cvintuplă etc.

Sarcina gemelare rezultă cel mai frecvent din fertilizarea a două ovocite și este denumită sarcină dizigotică. Mult mai rar (aproximativ 1/3 din sarcinile gemelare) se dezvoltă dintr-un singur ovul fertilizat care se divide în doi zigoti similari – sarcină gemelare monozigotică – gemeni identici. Pentru sarcinile multiple procesul este asemănător (sarcină cvadruplă poate apărea prin fertilizarea a unuia până la patru ovocite).

Geneza sarcinilor multiple monozigotice este determinată de întârzierea transportului ovocitului prin trompele uterine. Astfel, în funcție de momentul diviziunii se vor forma :

1. dacă diviziunea are loc în primele 72 de ore din primele două blastomere se formează o sarcină gemelare monozigotică, diamniotică și dicorionică (de obicei) sau a două placentele se fuzionează.
2. diviziunea are loc între ziua a patra și a opta se formează o sarcină monozigotică, diamniotică, monocorionică
3. diviziunea are loc în ziua a opta post fertilizare sarcina este monozigotică, monoamniotică, monocorionică
4. producerea diviziunii după ziua a opta duce la formarea gemenilor conjugați – toracopagi, ischiopagi, xifopagi, craniopagi etc

Superfetatia reprezintă fecundarea a două ovule într-un interval de timp cu lungimea minimă a unui ciclu menstrual (ovulație la o lună de la prima fecundație).

Superfecundatia se referă la fertilizarea a două ovocite formate în timpul aceluiași ciclu menstrual dar nu după același contact fecundant.

Incidența sarcinilor multiple monozigotice în lume este de 1/250 de sarcini cu variații în funcție de rasă, paritate, vârstă, ereditate, tratamente pentru fertilitate. Sarcinile monocorionice au o incidență crescută a avortului. Uneori se opreste în evoluție unul dintre fete – așa numitul vanishing twin.

La sarcina multiplă, pe măsură ce numărul de fete crește, procentul fetelor de sex masculin scade ușor, ajungând la cvadruplete la 53,5 % feminine și 46,5 % masculini. În cazul sarcinilor monocoriale monoamniotice sexul feminin al produsilor de concepție este de 70 % iar la gemenii conjugate la 75 %. Sexul opus al fetelor releva aproape întotdeauna o sarcină dizigotică.

Corionicitatea poate fi, uneori, determinată ecografic în primul trimestru. Prezența a două placentă separate și o grosime, în general, de 2 mm sau mai mare, a membranelor interamniotice susține un diagnosticul de dicorionicitate.

În sarcinile în care o singură masă placentară este identificată, poate fi dificil să se distingă o placenta unică mare de două placentă situate alături. Examinarea originii împărțirii membranei pe suprafața placentară poate clarifica această situație, o proiecție triunghiulară de țesut placentar se vizualizează și se extinde dincolo de suprafața corionică între straturile membranei divizate, atunci există două placentă fuzionate – semnul vârfulor gemene.

În schimb, sarcinile monochorionice au o membrană interamniotică atât de subțire încât nu poate fi văzută până în al doilea trimestru. Membrana este în general mai subțire de 2 mm, iar mărirea imaginii dezvăluie numai două straturi. Această legătură în unghi drept între membrană și placenta, fără nici o extindere aparentă a placentei între membrană divizată este cunoscută sub denumirea de semnul T. Ecografic evaluarea diviziunii membranare se face cel mai ușor și mai exact în prima jumătate a sarcinii, atunci când fetele sunt mai mici.

Evaluarea clinică, paraclinică și istoricul personal trebuie dublate de examenul ecografic. Examenul clinic este dificil de efectuat, diagnosticul de sarcină gemelară e mai facil când se palpează două capete fetale cu localizare în cadrane diferite. În sarcinile avansate pot fi detectate două sau mai multe focare de auscultatorii ale BCF-urilor ce trebuie distinse de activitatea cardiacă maternă.

Valoarea testelor biochimice in sarcina multipla este modificata, beta HCG-ul si alfa fetoproteina au valori mai mari decat la sarcina unica. Aceste valori nu pot pune singure diagnosticul de sarcina multipla. Semnele de sarcina sunt accentuate, in special greturile si varsaturile. Volumul sanguineste crescut cu aproximativ 40 % in sarcina unica si cu aproximativ 60 % in sarcina gemelara. Pierderea de sange la nasterea pe cale vaginala este de aproximativ 900 ml fata de aproximativ 500 ml la nasterea unica, predispuand la aparitia anemiei.

Uropatia obstructiva este mai importanta in sarcina multipla datorita volumului uterin crescut si presiunii exercitate pe uretere si vezica urinara mai ales daca se asociaza si cu un grad de hidramnios. Se poate dezvolta un grad de hidronefroza materna cu modificarea clearance-ului urinar (crestere uree si creatinina), reversibile total dupa nastere.

Avortul spontan este de trei ori mai frecvent in cazul sarcinii multiple. Sarcinile monozigotice reprezinta aproximativ 65 % din aceste avorturi. Incidenta malformatiilor congenitale este crescuta in mod apreciabil. Cele majore apar la aproximativ 2 % iar cele minore la aproximativ 4 % din sarcini. Aceste defecte sunt legate aproape exclusiv de defecte structurale ce apar la sarcinile monozigotice.

Defecte structurale : gemeni conjugati, anomalii de dezvoltare cardiaca, sirenomelia, defectele de tub neural, anomalii vasculare – anastomoze, defecte datorate pozitiilor vicioase intrauterine (picior stramb congenital etc), samd.

Greutatea la nastereeste influentata de numarul de feti. Cu cat sunt mai multi feti cu atat greutatea lor la nastere este mai mica. La aproximativ 60 % din sarcinile gemelare si aproximativ 85 % din sarcinile cu tripleti se constata grade diferite de restrictie de crestere intrauterina. In ultimii ani au fost elaborate curbe de crestere pentru sarcina multipla cu valori specifice. Diferente apar si la sarcinile dicorionice datorita implantarii in zone cu potential mai mic al aportului de sange pentru schimburile placentare. Restrictia de crestere poate fi datoratasi anomaliilor de cordon ombilical – insertie marginala si velamentoasa sau vasa praevia. Greutatea este mai mica in special la sarcinile monozigotice – monocoriale, unde, alocarea inegala a blastomerelor, anastomozele vasculare

placentare cu distributia insuficienta si inegala a nutrientilor si oxigenului, anomaliile structurale datorate procesului de diviziune sunt tot atatea motive pentru aparitia tulburarilor de crestere intrauterina.

Durata medie a gestatiei pentru sarcina gemelara in SUA este de 35 de saptamani, la tripleti este de 32 de saptamani iar la cvintupleti si cvadruupleti este de 30 respectiv 29 de saptamani.

Termenul de nastere pentru sarcina gemelara era considerat cel de 40 de saptamani. Dupa ultimele studii depasirea varstei de sarcina de 39 de saptamani la sarcinile gemelare face ca riscul de oprire in evolutie a sarcinii sa depaseasca beneficiile.

Dezvoltarea neuropsihica si fizica este comparabila cu a copiilor proveniti din sarcinile unice. Totusi exista un usor retard si o adaptare mai dificila la colectivitate. La orice varsta din copilarie gemenii au in medie o greutate cu 6 luni sub copiii din sarcinile unice si o inaltime cu 3 luni sub acestia.

Gemenii monoamniotici sunt o varietate rara (aproximativ 1 %) , dar grevata de o morbiditate si mortalitate mare.

Gemenii conjugati functie de partea corpului care este impartita se impart in toracopagi – anterior, pygopagi – posterior, craniopagi – cefalic, ischiopagi caudal.

Anastomozele vasculare intre feti apar aproape exclusiv la sarcinile monocorionice. Totusi exista diferente importante de dimensiuni, numar si volum de sange ce trece prin aceste sunturi vasculare. In sindromul transfuzor – transfuzat sangele de la gemenul transfuzor este transferat la cel transfuzat cu dezvoltarea unei restrictii de crestere si a unei anemii secundare. Gemenul transfuzat poate prezenta insuficienta cardiaca prin hipervolemie si crestere a vascozitatii sangelui. Prognosticul sindromului este de obicei rezervat datorita complicatiilor acestuia : leziuni cerebrale, oprirea in evolutie a unuia dintre feti, moarte neonatala dupa nastere prematura. Tratamentul sindromului include amnioreductia, septostomie, ablatia cu laser a anastomozelor vasculare sau feticid selectiv.

Ca si obiective ale managementului sarcinilor multiple sunt urmatoarele :1.prevenirea nasterilor premature

2.extragerea fatului sau fetilor inainte de oprirea in evolutie a acestora

3.evitarrea traumatismului fetal in timpul travaliului si a expulziei

4.asistenta neonatala de calitate

Monitorizarea TA este obligatorie – HTA fiind de 3 ori mai frecventa la gravidele cu sarcina multipla.

Monitorizarea ecografica trebuie sa includa evaluarea lichidului amniotic prin AFI (amniotic fluid index) care trebuie sa aiba valori intre 8 si 24 mm si velocimetrie Doppler – in special la nivelul cordonului ombilical si arterei cerebrale medii (flux end – diastolic absent – fiind corelat cu restrictia de crestere si mortalitate perinatale).

Profilaxia nasterii premature – evitarea efortului fizic mare, terapia tocolitica de rutina nu este indicata datorita riscului de supraincarcare volemica cu asocierea edemului pulmonar. Administrarea de corticosteroizi este indicata pentru profilaxia detresei respiratorii la fel ca si la nasterea prematura. Cerclajul are aceleasi indicatii ca si in sarcina unica. Nu se indica cerclajul profilactic.

Ruptura prematura de membrane trebuie abordata asemanator cu sarcina unica.

Nasterea unui fat cu amanarea nasterii celui de-al doilea/treilea fat, se poate face dupa nasterea primului fat prin administrarea tocoliticelor si antibioticelor (sistemic si local) si efectuarea unui cerclaj “la cald” al colului uterin, acolo unde circumstantele locale o impun.

La sarcinile gemelare se pot asocia toate prezentatiile. Cele mai frecvente sunt craniana – craniana, craniana – pelviana si craniana – transversala. De subliniat este ca aceste prezentatii si mai ales cea craniana – craniana sunt instabile inainte si mai ales in timpul travaliului si expulziei.

Analgezia epidurala este recomandata de mai multi autori. Ea are avantajul ca se poate extinde in cazul in care se impun efectuarea de manevre obstetricale sau cezariana. In timpul ei pacienta si copiii trebuie monitorizati atent datorita riscului de hipotensiune materna cu scaderea perfuziei placentare.

Nasterea pe cale vaginala se poate produce spontan sau instrumental atunci cand primul fat este in prezentatie craniana. Daca primul fat este in prezentatie pelviana , la fel ca la sarcina unica apar urmatoarele situatii ce impun nasterea prin operatie cezariana :

-cand fatul are DBP (diametrul biparietal) peste 100 mm sau cand are loc angajarea precoce a membrelor/tunchiului fetalexista posibilitatea de retinere a capului fetal

-prolabarea cordonului ombilical odata cu ruperea membranelor amniotice

-alte situatii

La fetii situati in prezentatie transversala nasterea poate avea loc dupa versiune interna sau prin operatie cezariana.

In cazul sarcinilor multiple de ordinul trei sau mai mult majoritatea studiilor recomanda nasterea prin operatie cezariana, cu exceptia cazurilor cand fetii sunt compromisi sau gravida prezinta o patologie care i-ar pune viata in pericol in eventualitatea unei interventii chirurgicale.

Bibliografie :

Aisenbrey GA, Catanzarite VA, Hurley TJ, et al: Monoamniotic and pseudomonoamniotic twins: Sonographic diagnosis, detection of cord entanglement,

and obstetric management. *Obstet Gynecol* 86:218, 1995

Akiyama M, Kuno A, Tanaka Y, et al: Comparison of alterations in fetal regional arterial vascular resistance in appropriate-for-gestational-age singleton, twin and triplet pregnancies. *Hum Reprod* 14:2635, 1999

Alamia V Jr, Royek AB, Jaekle RK, et al: Preliminary experience with a prospective protocol for planned vaginal delivery of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 179:1133, 1998

Allen VM, Windrim R, Barrett J, et al: Management of monoamniotic twin pregnancies: A case series and systematic review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 108:931, 2001

Alran S, Sibony O, Luton D, et al: Maternal and neonatal outcome of 93 consecutive

triplet pregnancies with 71% vaginal delivery. *Acta Obstet Gynec*

Scand 83:554, 2004

American College of Obstetricians and Gynecologists: Multiple gestation: Complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. Practice Bulletin No. 56, October 2004

American Society for Reproductive Medicine: A Practice Committee Report: Guidelines on number of embryos transferred. Birmingham, Alabama, November 1999

Andrews WW, Leveno KJ, Sherman ML, et al: Elective hospitalization in the management of twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 77:826, 1991

Arabin B, van Eyck J: Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):154.e1, 2009

Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ: Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol* 81:39, 1993

Aston K, Peterson C, Carrell D: Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: A review. *Reproduction* June 24, 2008

Audibert F, Salomon LJ, Castaigne-Meary V, et al: Selective termination of a twin pregnancy as a treatment of severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 110:68, 2003

Azubuikwe JC: Multiple births in Igbo women. *Br J Obstet Gynaecol* 89:77, 1982

Babson SG, Phillips DS: Growth and development of twins dissimilar in size at birth. *N Engl J Med* 289:937, 1973

Bailey-Pridham DD, Reshef E, Drury K, et al: Follicular fluid lidocaine levels

during transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril* 53:171, 1990

Baldwin VJ: Pathology of multiple pregnancy. In Wigglesworth JS, Singer J (eds): *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Boston, Blackwell, 1991, p 238

Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, et al: The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 21:1531, 2006

Bejar R, Vigliocco G, Gramajo H, et al.: Antenatal origin of neurological damage in newborn infants, 2. Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 162:1230, 1990

Belfort MA, Moise KJ, Kirshon B, et al: The use of color flow Doppler ultrasonography to diagnose umbilical cord entanglement in monoamniotic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 168:601, 1993

Benirschke K: Intrauterine death of a twin: Mechanisms, implications for surviving twin, and placental pathology. *Semin Diagn Pathol* 10:222, 1993

Benirschke K, Kim CK: Multiple pregnancy. *N Engl J Med* 288:1276, 1973

Bennett D, Dunn LC: Genetical and embryological comparisons of semilethal t-alleles from wild mouse populations. *Genetics* 61:411, 1969

Berghella V, Kaufmann M: Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 46:480, 2001

Berghella V, Odibo AO, To MS, et al: Cerclage for short cervix on ultrasonography:

Meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 106(1):181, 2005

Blickstein I, Goldman RD, Kupferminc M: Delivery of breech first twins: A multicenter retrospective study. *Obstet Gynecol* 95:37, 2000

Blickstein I, Schwartz-Shoham Z, Lancet M, et al: Vaginal delivery of the second twin in breech presentation. *Obstet Gynecol* 68:774, 1987

Bristow RE, Shumway JB, Khouzami AN, et al: Complete hydatidiform mole and surviving coexistent twin. *Obstet Gynecol Surv* 51:705, 1996

Brown CEL, Guzick DS, Leveno KJ, et al: Prediction of discordant twins using ultrasound measurement of biparietal diameter and abdominal perimeter. *Obstet Gynecol* 70:677, 1987

Brown JE, Carlson M: Nutrition and multifetal pregnancy. *J Am Diet Assoc* 100:343, 2000

Buekens P, Wilcox A: Why do small twins have a lower mortality rate than small singletons? *Am J Obstet Gynecol* 168:937, 1993

Bulmer MG: The effect of parental age, parity, and duration of marriage on the twinning rate. *Hum Genet* 23:454, 1959

Cahill A, Stamilio DM, Pare E, et al: Vaginal birth after cesarean (VBAC) attempt in twin pregnancies: Is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 193:1050, 2005

Cameron AH, Edwards JH, Derom R, et al: The value of twin surveys in the study of malformation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 14:347, 1983

Campbell DM: Maternal adaptation in twin pregnancy. *Semin Perinatol* 10:14, 1986

Caritis SN, Rouse DJ, Peaceman AM, et al: Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 1):285, 2009

Carr SR, Aronson MP, Coustan DR: Survival rates of monoamniotic twins do not decrease after 30 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 163:719, 1990

Carroll SGM, Tyfield L, Reeve L, et al: Is zygosity or chorionicity the main determinant

of fetal outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol*

193:757, 2005

Casele H, Daley S, Metzger B: Metabolic response to meal eating and extended overnight fasting in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 174:375, 1996

Caukwell S, Murphy DJ: The effect of mode of delivery and gestational age on neonatal outcome of the non-cephalic-presenting second twin. *Am J Obstet Gynecol* 187:1356, 2002

Challis D, Gratacos E, Deprest JA: Cord occlusion techniques for selective termination

in monochorionic twins. *J Perinat Med* 27:327, 1999

Chasen ST, Luo G, Perni SC, et al: Are in vitro fertilization pregnancies with early spontaneous reduction high risk? *Am J Obstet Gynecol* 195:814, 2006

Chauhan SP, Roberts WE, McLaren RA, et al: Delivery of the nonvertex second twin: Breech extraction versus external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol*

173:1015, 1995

Chervanek FA, Johnson RE, Berkowitz RL, et al: Intrapartum external version of the second twin. *Obstet Gynecol* 62:160, 1983

Chervanek FA, Johnson RE, Youcha S, et al: Intrapartum management of twin gestation. *Obstet Gynecol* 65:119, 1985

Choi Y, Bishai D, Minkovitz CS: Multiple births are a risk factor for postpartum maternal depressive symptoms. *Pediatrics* 123(4):1147, 2009

Christensen K, Petersen I, Skytthe A, et al: Comparison of academic performance of twins and singletons in adolescence: Follow-up study. *BMJ* 333:1095, 2006

Cohen M, Kohl SG, Rosenthal AH: Fetal interlocking complicating twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 91:407, 1965

Cordero L, Franco A, Joy SD: Monochorionic monoamniotic twins: Neonatal outcome. *J Perinatol* 26:170, 2006

Crombleholme TM, Shera D, Lee H, et al: A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 197:396.e1, 2007

Crowther CA, Neilson JP, Ashurst HM, et al: The effects of hospitalization for rest on fetal growth, neonatal morbidity and length of gestation in twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 97:872, 1990

Davidson L, Easterling TR, Jackson JC, et al: Breech extraction of low-birthweight

second twins. *Am J Obstet Gynecol* 166:497, 1992

Demaria F, Goffinet F, Kayem G, et al: Monoamniotic twin pregnancies: Antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. *BJOG* 111:22, 2004

De Paepe ME, DeKoninck P, Friedman RM: Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta* 26(6):471, 2005

Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, et al: Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate–induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 57:613, 1992

Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al: Spontaneous reduction of multiple pregnancy: Incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 186:77, 2002

Divon MY, Marin MJ, Pollack RN, et al: Twin gestation: Fetal presentation as a function of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 168:1500, 1993

DiVou MY, Girz BA, Sklar A, et al: Discordant twins—a prospective study of the diagnostic value of real time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Am J Obstet Gynecol* 161:757, 1989

Donner C, Shahabi S, Thomas D, et al: Selective feticide by embolization in twin-twin transfusion syndrome. A report of two cases. *J Reprod Med* 42:747, 1997

Dor J, Shalev J, Mashiach S, et al: Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest* 13:55, 1982

Eberle AM, Levesque D, Vintzileos AM, et al: Placental pathology in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol* 169:931, 1993

Elimian A, Figueroa R, Nigam S, et al: Perinatal outcome of triplet gestation: Does prophylactic cerclage make a difference? *J Matern Fetal Med* 8:119, 1999

Elliott JP: Preterm labor in twins and high-order multiples. *Clin Perinatol* 34:599, 2007

Elliott JP, Finberg HJ: Biophysical profile testing as an indicator of fetal wellbeing in high-order multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 172:508, 1995

Evans MI, Berkowitz RL, Wapner RJ, et al: Improvement in outcomes of multifetal pregnancy reduction with increased experience. *Am J Obstet Gynecol* 184:97, 2001

Evans MI, Ciorica D, Britt DW, et al: Update on selective reduction. *Prenat Diagn* 25:807, 2005

Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, et al: Elective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: International experience. *Am J Obstet Gynecol* 181:893, 1999

Evans MI, Johnson MP, Quintero RA, et al: Ethical issues surrounding multifetal pregnancy reduction and selective termination. *Clin Perinatol* 23:437, 1996

Evans MI, Kaufman MI, Urban AJ, et al: Fetal reduction from twins to a singleton: A reasonable consideration? *Obstet Gynecol* 104:1423, 2004

Ezra Y, Jones J, Farine D: Umbilical artery waveforms in triplet and quadruplet pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 47:239, 1999

Faye-Petersen OM, Heller DS, Joshi VV: *Handbook of Placental Pathology*, 2nd ed, London, Taylor & Francis, 2006

Ford AA, Bateman BT, Simpson LL: Vaginal birth after cesarean delivery in twin gestations: A large, nationwide sample of deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 195:1138, 2006

Fox H, Sebire NJ: *Pathology of the Placenta*, 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2007

Francois K, Ortiz J, Harris C, et al: Is peripartum hysterectomy more common in multiple gestations? *Obstet Gynecol* 105:1369, 2005

Fusi L, Gordon H: Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 97:511, 1990

Fusi L, McParland P, Fisk N, et al: Acute twin-twin transfusion: A possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 78:517, 1991

Gabriel R, Harika G, Saniez D, et al: Prolonged intravenous ritodrine therapy: A comparison between multiple and singleton pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 57:65, 1994

Gallagher MW, Costigan K, Johnson TRB: Fetal heart rate accelerations, fetal

movement, and fetal behavior patterns in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 167:1140, 1992

Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, et al: The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 85:553, 1995

Gerson AG, Wallace DM, Bridgens NK, et al: Duplex Doppler ultrasound in the evaluation of growth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 70:419, 1987

Gilbert WM, Davis SE, Kaplan C, et al: Morbidity associated with prenatal disruption of the dividing membrane in twin gestations. *Obstet Gynecol* 78:623, 1991

Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, et al: The Doppler assessment in multiple pregnancy randomized controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 110:593, 2003

Glinianaia SV, Rankin J, Wright C: Congenital anomalies in twins: A registerbased study. *Hum Reprod* 23:1306, 2008

Gocke SE, Nageotte MP, Garite T, et al: Management of the non-vertex second twin: Primary cesarean section, external version, or primary breech extraction. *Am J Obstet Gynecol* 161:111, 1989

Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al: The preterm prediction study: Risk factors in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 175:1047, 1996

Grobman WA, Milad MP, Stout J, et al: Patient perceptions of multiple gestations: An assessment of knowledge and risk aversion. *Am J Obstet Gynecol* 185:920, 2001

Grobman WA, Peaceman AM, Haney EI, et al: Neonatal outcomes in triplet gestations after a trial of labor. *Am J Obstet Gynecol* 179:942, 1998

Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al: Tocolytics for preterm labor: A systematic review. *Obstet Gynecol* 94:869, 1999

Hack KE, Derks JB, Elias SG, et al: Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: Clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 115:58, 2008

Hack KE, Derks JB, Schaap AH: Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 113(2 Pt 1):353, 2009

Haggarty P, McCallum H, McBain H, et al: Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilisation: Prospective cohort study. *Lancet* 367(9521):1513, 2006

Hall JG: Twinning. *Lancet* 362:735, 2003

Harkness UF, Crombleholme TM: Twin-twin transfusion syndrome: Where do we go from here? *Semin Perinatol* 29:296, 2005

Harris DW: Superfecundation: Letter. *J Reprod Med* 27:39, 1982

Hashimoto B, Callen PW, Filly RA, et al: Ultrasound evaluation of polyhydramnios

and twin pregnancy. Am J Obstet Gynecol 154:1069, 1986

Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al: Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. Am J Obstet Gynecol 192(1):96, 2005

Hill LM, Guzick D, Chenevey P, et al: The sonographic assessment of twin discordancy.

Obstet Gynecol 84:501, 1994

Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, et al: Dizygotic twinning. Hum Reprod Update 14:37, 2008

Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, et al: Cesarean delivery for twins: A systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 188:220, 2003

Hollier LM, McIntire DD, Leveno KJ: Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. Obstet Gynecol 94:1006, 1999

Hu LS, Caire J, Twickler DM: MR findings of complicated multifetal gestations. Pediatr Radiol 36:76, 2006

Jain T, Missmer SA, Hornstein MD: Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. N Engl J Med 350:1639, 2004

Jauniaux E, Elkazen N, Leroy F, et al: Clinical and morphologic aspects of the vanishing twin phenomenon. Obstet Gynecol 72:577, 1988

Jones KL: Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 1997, p 658

Joseph KS, Allen AC, Dodds L, et al: Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. *Obstet Gynecol* 98:57, 2001

Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, et al: Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: Implications for practice. *Obstet Gynecol* 102:685, 2003

Kametas NA, McAuliffe F, Kramp E, et al: Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 102:806, 2003

Kaufman, MH: The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst* 20:508, 2004

Kilpatrick SJ, Jackson R, Croughan-Minihane MS: Perinatal mortality in twins and singletons matched for gestational age at delivery at _ or _ 30 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 174:66, 1996

Knox G, Morley D: Twinning in Yoruba women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 67:981, 1960

Koffel B: Abnormal presentation and multiple gestation. In Chestnut DH (ed): *Obstetrical Anesthesia*, 2nd ed. St Louis, Mosby, 1999, p 694

Kogan MD, Alexander GR, Kotelchuck M: Trends in twin birth outcomes and prenatal

care utilization in the United States, 1981–1997. *JAMA* 283:335, 2000

Kohl SG, Casey G: Twin gestation. *Mt Sinai J Med* 42:523, 1975

Kol S, Levron J, Lewit N, et al: The natural history of multiple pregnancies after assisted reproduction: Is spontaneous fetal demise a clinically significant

phenomenon? Fertil Steril 60:127, 1993

Landy HJ, Weiner S, Corson SL, et al: The “vanishing twin”: Ultrasonographic assessment of fetal disappearance in the first trimester. Am J Obstet Gynecol 150:14, 1986

Langer B, Boudier E, Gasser B, et al: Antenatal diagnosis of brain damage in the survivor after the second trimester death of a monochorionic monoamniotic co-twin: Case report and literature review. Fetal Diagn Ther 12:286, 1997

Larroche JC, Droulle P, Delezoide AL, et al: Brain damage in monozygous twins. Biol Neonate 57:261, 1990

Lee H, Wagner AJ, Sy E, et al: Efficacy of radiofrequency ablation for twin reversed arterial perfusion sequence. Am J Obstet Gynecol 196:459.e1, 2007

Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, et al: Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. Am J Obstet Gynecol 195:863, 2006

Lee YM, Wylie BJ, Simpson LL, et al: Twin chorionicity and the risk of stillbirth. Obstet Gynecol 111:301, 2008

LeFevre ML, Bain RP, Ewigman BG, et al: A randomized trial of prenatal ultrasonographic

screening: Impact on maternal management and outcome. RADIUS

(Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound) study

group. Am J Obstet Gynecol 169:483, 1993

Leung TY, Tam WH, Leung TN, et al: Effect of twin-to-twin delivery interval

on umbilical cord blood gas in the second twins. Br J Obstet Gynaecol
109:63, 2002

Leveno KJ, Quirk JG, Whalley PJ, et al: Fetal lung maturation in twin gestation.
Am J Obstet Gynecol 148:405, 1984

Leveno KJ, Santos-Ramos R, Duenhoelter JH, et al: Sonar cephalometry in
twins: A table of biparietal diameters for normal twin fetuses and a comparison
with singletons. Am J Obstet Gynecol 135:727, 1979

Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al: Pregnancy and infant outcome of 80
consecutive

cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies.

Am J Obstet Gynecol 194(3):782, 2006

Lipitz S, Uval J, Achiron R, et al: Outcome of twin pregnancies reduced from
triplets compared with nonreduced twin gestations. Obstet Gynecol 87:511,
1996

Livingston JC, Lim FY, Polzin W, et al: Intrafetal radiofrequency ablation for
twin reversed arterial perfusion (TRAP): A single-center experience. Am J
Obstet Gynecol 197:399.e1, 2007

Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, et al: Second-trimester asynchronous
multifetal delivery results in poor perinatal outcome. Obstet Gynecol
103:77, 2004

Livingston JE, Poland BJ: A study of spontaneously aborted twins. Teratology
21:139, 1980

Lopriore E, Oepkes D: Fetal and neonatal haematological complications in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Med* 13(4):231, 2008

Luke B: The changing pattern of multiple births in the United States: Maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 84:101, 1994

Luke B, Brown MB: Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 198:401.e1, 2008

Lynch L, Berkowitz RL: Maternal serum alpha-fetoprotein and coagulation profiles after multifetal pregnancy reduction. *Am J Obstet Gynecol* 169:987, 1993

MacGillivray I: Epidemiology of twin pregnancy. *Semin Perinatol* 10:4, 1986

Machin GA: Some causes of genotypic and phenotypic discordance in monozygotic twin pairs. *Am J Med Genet* 61:216, 1996

Machin GA, Feldstein VA, van Gemert JM, et al: Doppler sonographic demonstration of arterio-venous anastomosis in monochorionic twin gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16(3):214, 2000

Mahone PR, Sherer DM, Abramowicz JS, et al: Twin-twin transfusion syndrome: Rapid development of severe hydrops of the donor following selective feticide of the hydropic recipient. *Am J Obstet Gynecol* 169:166, 1993

Magann EF, Chauhan SP, Martin JN, et al: Ultrasound assessment of the amniotic fluid volume in diamniotic twins. *J Soc Gynecol Investig* 2:609, 1995

Mahony BS, Filly RA, Callen PW: Amnionity and chorionicity in twin pregnancies: Prediction using ultrasound. *Radiology* 155:205, 1985

Manning FA: Fetal biophysical profile scoring. In: *Fetal Medicine: Principles and Practices*. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, p 288

Mari G, Kirshon B, Abuhamad A: Fetal renal artery flow velocity waveforms in normal pregnancies and pregnancies complicated by polyhydramnios and oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 81:560, 1993

Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: Final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 55:1, 2006

Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: Final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 56:1, 2007

Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al: Births: Final Data for 2006. *National Vital Statistics Reports, Vol 57, No 7*. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2009

Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, et al: Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 121:788, 2008

Martin JA, Park MM: Trends in twin and triplet births: 1980-97. *Natl Vital Stat Rep* 47:1, 1999

Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M, et al: The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol* 14:263, 1997

Mathews TJ, MacDorman FM: Infant mortality statistics from the 2003 period

linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep 54:1, 2006