

Birisinde Anensefali Olan, Disefalus-Dibrakius Formunda Yapışık İkizler: İki Olgu Sunumu

Conjoined Twins's Dicephalus-Dibrachius with One Has Bilateral Anencephaly: Two Case Reports

Dr. Davut ŞAHİN,^a
Dr. Nermin KOÇ,^a
Dr. Suna CESUR,^a
Dr. Oğuzhan KURU^b

^aPatoloji Bölümü,
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.05.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 27.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Davut ŞAHİN
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Bölümü, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
davutpato@gmail.com

ÖZET Yapışık ikizler embriyonik diskin geç ayrışması nedeni ile oluşur. Bu çalışmada 32 ve 15 haftalık iki adet iki başlı ve iki kollu (disefalus-dibrakius) yapışık ikiz olgusu sunulmuştur. On beş haftalık fetüste bilateral anensefali olduğu izlenmiştir. Otuz iki haftalık fetusun arka mediasteninde rudimenter bir karaciğer dokusu, kalbinin sol ventrikülünden iki adet arter çıktığı, büyük bir ventriküler septal defekti ve atrial septal defekti olduğu görülmüştür. Yapışık ikizlerin oluşmasının nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte; etiolojide birçok faktör etkili olabilir. Bu olgu sunumunda, yapışık ikizlerin, özellikle de anensefaliye sahip iki başlı tek gövdeli olan formunun son derece nadir görülmesi nedeni ile iki adet yapışık ikiz olgusunun anatomik ve patolojik özellikleri ve yapışık ikiz oluşumundaki etiyolojik faktörleri tartışmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anensefali; ikizler, bitişik

ABSTRACT Conjoined twins are formed by the late separating of the embryonic disc. We report two cases 32 and 15 weeks of gestation, each one has two heads and two arms (dicephalus-dibrachius). The case which had been diagnosed at 15 weeks of gestation had also bilateral anencephaly. Autopsy of the 32 weeks's fetus revealed a rudimentary liver in the posterior mediastinum, a large ventricular and atrial septal defect as well as two arteries arising from left ventricle. Although the exact cause of conjoined twins has still to be not explained, multiple factors may play role in the etiology. As conjoined twins, and especially those with bilateral anencephaly have been very rarely reported, we aimed to present the anatomical and pathological findings of two conjoined twins and to discuss the implicated etiological factors of their development.

Key Words: Anencephaly; twins, conjoined

Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2010;20(2):123-8

Yapışık ikizler son derece nadir görülen anomalilerdir. Görülme sıklığı bölgelere göre değişmekle birlikte 28/1.000.000 ve 1/50.000-100.000 doğum olarak bildirilmektedir.^{1,2} Tüm ikiz gebeliklerin 1/600 kadarı yapışık ikiz şeklinde görülmektedir. Fetus-in-fetu ve sakrokoksigeal teratom gibi patolojik durumların da aslında asimetrik gelişimli yapışık ikizler olduğu ileri sürülmektedir.³ Yapışık ikizlerde yapışıklık değişik organlar ve bölgelerde oluşabilmektedir. Tek başlı, iki gövdeli yapışık ikizler (cephalothoracopagus) son derece nadir iken, iki başlı (dicephalus) yapışık ikizler biraz daha sık görülmektedir.^{4,5} Anensefaliye sahip, iki başlı, tek gövdeli, iki kollu (disefalus-dibrakius) yapışık ikiz olguları ise son de-

rece az görülürler.⁶ Yapışık ikizlerde her iki fetusa ait bölümler simetrik veya asimetrik olabilmektedir. Asimetri embriyogenezis sürecinde embriyoların ayrışması aşamasındaki bozukluklar nedeni ile oluşabileceği gibi, çoğul gebeliklere bağlı deformasyon nedeniyle de oluşabilmektedir.⁴

Yapışık ikizler yapışıklığın yerine ve derecesine göre sınıflandırılırlar. Göğüs duvarı yapışık ise torakofagus, sırt bölgelerinden yapışık olur ise piyofagus, kafaları yapışık ise kraniofagus ve karın bölgeleri yapışık ise omfalofagus denir. Daha nadiren tek yumurta ikizleri deriden veya karaciğerden birbirlerine bağlı olabilirler.⁷ En sık görülen varyantları; torako-omfalofagus (%28), torakofagus (%18.5), omfalofagus (%10), parazitik ikizler (%10) ve kraniofagus (%6) şeklinde olanlardır.^{4,5}

Etiyolojik faktörler kesin olmayıp, çevresel, gelişimsel, kalıtsal, ırksal faktörler ile ileri anne yaşı ve çoğul gebeliklerde oluşan intrauterin sıkışıklık gibi faktörler suçlanmaktadır.^{2,3,8}

Patogenez; fertilizasyondan sonraki 3-14. günler arasında embriyonik diskteki ayrışmanın tam gerçekleşmemesi şeklinde açıklanmaktadır.⁹⁻¹¹

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1 (DİSEFALUS-DİBRAKİUS)

Otuz iki haftadır gebe 29 yaşındaki kadın ağırlarının başlaması ve amnios sıvısının gelmesi nedeni ile hastaneye yatırılmış, doğumun başladığı anlaşılmış ve normal yoldan doğum yapamayacağı anlaşılınca sezaryen yapılmıştır. Doğum sonrasında bebeğin yapışık ikiz olduğu görülmüştür. Annenin öyküsünde 3 normal doğum olup, ikiz gebelik, anomalili doğum, gebelik süresince ilaç kullanımı öyküsü yoktur, ancak akraba evliliği bulunduğu (birinci derece kuzen) öğrenilmiştir. Annenin perinatal takibi klinik dışında yapıldığından sonuçlarına ulaşamamıştır. Annede anemi saptanmıştır (Hgb değeri: 8.5 g/dL). Anne ve babadan olgunun yayınlanması için izin alınmıştır.

Makroskopi: Oturma uzunluğu 26 cm, baş-topuk uzunluğu 44.5 cm olan, iki başlı, her iki baş çevresi 29 cm, iki boyunlu, iki omurgalı, iki kolu ve bacağı, tek gövdesi olan, dış genital organlarda kız yönünde farklılaşmış fetus (Resim 1). Toraks ve

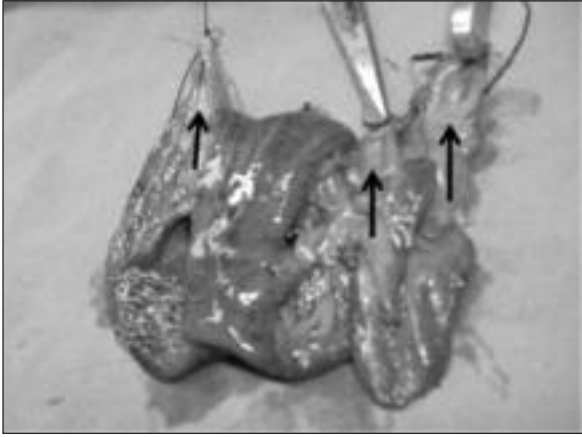


RESİM 1: İki başlı, iki boyunlu, tek gövdesi olan 32 haftalık yapışık ikiz.

boyun açıldığında larinksler ve farinksler normal olup, kalp normal anatomik pozisyonda idi. Kalp açıldığında 4 boşluğu olduğu görüldü. İnteratrial septumda 0.8 cm, interventriküler septumda 1.5 cm çaplı defekt görüldü (Resim 2). Pulmoner arter sağ ventrikülden çıkıyordu ve düzenli idi. Pulmoner arterin sağ dalı sağ akciğere, sol dalı sol akciğere gidiyordu. Pulmoner, mitral ve triküspit kapaklar düzenli idi. Sol ventrikülden 2 adet aort görümlü büyük damar çıktığı görüldü, bu damarların kökü açılmış halde; serbest duvara yakın olanı 1 cm, interventriküler septuma yakın olanı 0.6 cm ölçüldü (Resim 3). Sol ventrikülden çıkan her iki arterin de kökünde ikişer adet semiluner kapak görüldü, bu iki arterin (aort) duktus arteriyozusun distalinde duvarlarının birleşik, lümenlerinin bağlantılı olduğu izlendi. Koroner arterler serbest duvara yakın 1



RESİM 2: 32 haftalık olgunun kalbinde ventriküler septal defekt (içinden alet geçen açıklık).

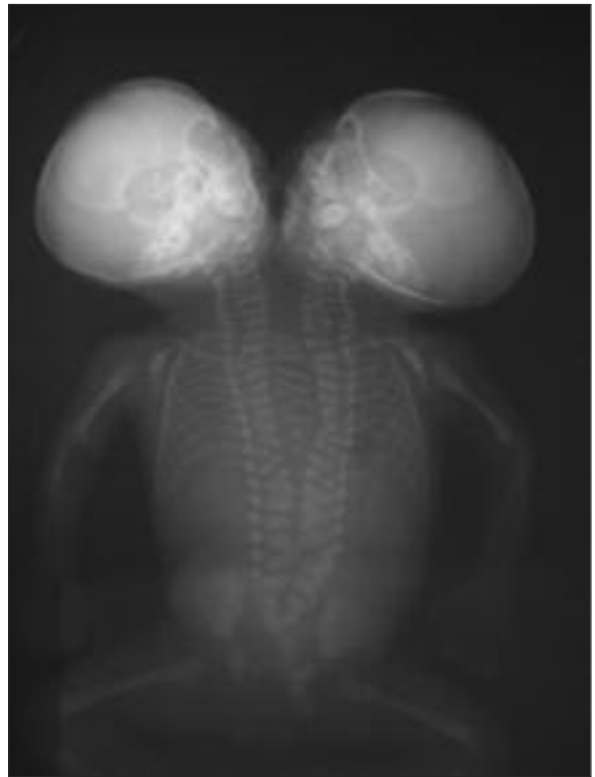


RESİM 3: 32 haftalık olgunun kalbi; soldaki ok, pulmoner arteri, ortadaki ve sağdaki oklar sol ventrikülden çıkan iki adet aortu göstermektedir.



RESİM 4: 32 haftalık olgunun distal bölgelerinden de ayrılmış, proksimal kısımlarından yapışık safra keseleri.

cm çaplı aorttan çıkıyordu ve 3 adet idi. Duktus arteriyozus açıktı. Arkus aorta ve torasik aort sol ventrikülden çıkan büyük çaplı arter ile devamlılık gösteriyordu. Akciğerlerde sağda üç, solda iki lob izlendi. Her fetusun trakeası kendi tarafındaki akciğer ile bağlantılı, karşı akciğer ile bağlantısız idi. Kalbin arka kısmında mediastende, gevşek bir bağ dokusu ile çevre organlara yapışık, 1 cm çaplı kahverengii, düzensiz bir doku bulundu. Bu dokunun mikroskopik incelemesinde karaciğer olduğu görüldü. Safra kesesinin çift olup boyun kısımlarından birleşik, fundus kısımlarında ayrılmış oldukları izlendi (Resim 4). Batında normal lokalizasyonlu olan karaciğer düzenli idi. İkişer adet olan böbreküstü bezleri, böbrekler ile üreterler ve bir adet mesane olduğu görüldü. İki adet kolumna vertebralis ve lateral taraflarda birleşen anormal şekilli kostalar izlendi (Resim 5). İki adet mide, bir adet pankreas, midelerle bağlantılı iki adet özofagus görüldü. Sağdaki midenin daha küçük olduğu izlendi. Bir adet ince bağırsak ve kalın bağırsak, bir apendiks görüldü. Midelerden birisi ile duodenum, ince bağırsak devamlılığı görüldü, diğer midenin antroplorik kısmı atrezik idi. Bağırsaklarda safra ile boyalı mekonyom vardı, anüs açıktı. İnce bağırsakta, ileo-çekal valfin 4 cm proksimalinde Meckel divertikülü görüldü. Bağırsak duvarında 1 cm boyunda bir segmentte kalınlaşma olduğu, buradan hazırlanan mikroskopik kesitlerde bağırsağın serozal yüzeyinde pankreas dokusu olduğu izlendi. Tuba uterinalar, overler, uterus ve vajina düzenli idi.



RESİM 5: 32 haftalık olguya ait, iki baş, iki omurga, medial kısımda anormal şekilli kostalar ve tek pelvisi gösteren grafi.

Eksternal genital organlar düzenli ve kız yönünde farklılaşmış görünümdeydi. Kraniumlar açıldığında, her iki beyin normaldi, beyinlerden biri 391 g, diğeri 394 g olarak tartıldı. Serebellumlar, medulla oblangata, ponslar, mezansefalonlar, optik sinirler, chiasma optikumlar, bulbus olfaktoriuslar ve

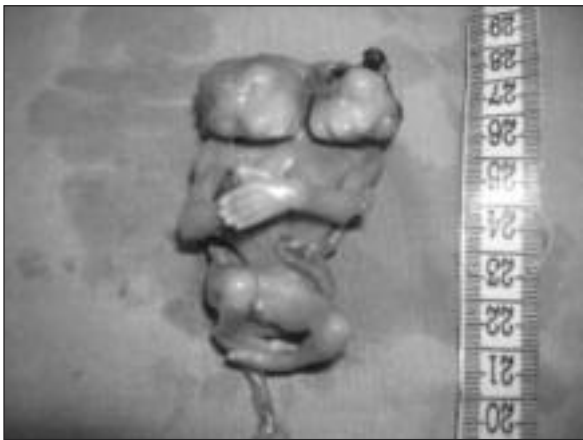
hipofizler de normal olarak izlendi. Her iki oksipital kemikte bulunan foramen magnumlardan geçen ve beyin sapları ile bağlantılı iki adet medulla spinalis görüldü.

Plasenta 17 x 4 cm ölçülerinde ve düzenli idi, göbük kordonunda iki arter ve bir ven görüldü. Plasenta ve göbük kordonunun mikroskopik incelemesinde özellik saptanmadı.

OLGU 2 (ANENSEFALİSİ OLAN DİSEFALUS-DİBRAKİUS)

On beş haftalık gebeliği olan 22 yaşındaki anneden elde edilen abortus materyali formalin fiksasyonu içerisinde laboratuvarımıza gönderilmiştir. Annenin öyküsünde daha önceden normal veya anormal doğum, gebelik süresince ilaç kullanımı, radyasyona maruziyet veya akraba evliliği gibi özellikler yoktu. Annenin prenatal izleminin yapılmadığı öğrenildi. Hemogramda anemi bulundu (Hgb değeri: 9 g/dL).

Makroskopi: Baş-topuk uzunluğu 11 cm olan, iki başı, iki boyunu tek gövdesi, ikişer adet alt ve üst ekstremitesi bulunan dış genital organları yeterince gelişmemiş (ambigus genitale) her iki başında da anensefali olan fetus izlendi (Resim 6). Tek bir göbük kordonu vardı. Üst ve alt ekstremiteleri normal görünümündü. Anüs açıktı. Toraks açıldığında, kalbin normal anatomik pozisyonda olduğu, akciğerlerin sağda üç, solda iki loblu olduğu izlendi. Batında karaciğer, pankreas ve dalak, normal olarak görüldü. İki adet düzenli görünümülü böbrek, ureterler ve böbreküstü bezleri bir adet mesa-



RESİM 6: Bilateral anensefali olan, iki başlı, iki boyunlu, iki omurgalı ve tek gövdeli 15 haftalık yapışık ikiz.



RESİM 7: Anensefali olan yapışık ikizin kalp, böbrekler ve testisleri.

ne görüldü (Resim 7). Larinksler, farinksler, oral kavite ve dil normal şekilli olarak görüldü. İki adet kolumna vertebralis izlendi. İki adet mide, bir adet pankreas, midelerle bağlantılı iki adet özofagus görüldü. Bir adet ince bağırsak ve kalın bağırsak, bir apendiks görüldü. Batın içinde iki adet testis dokusu bulundu. Kalp açıldığında 4 boşluğu olduğu görüldü. Fetus çok küçük, ileri derecede masere olduğu ve formalin fiksasyonu yapıldığı için kalp boşlukları, yeterli ve sağlıklı değerlendirilemedi.

Kraniumlarda her iki fetusunda frontal, parietal kemikleri ile beyinlerinin gelişmediği, beyin olması gereken yerlerde kanamalı düzensiz membranöz yapılar olduğu görüldü. Buradan yapılan histolojik kesitlerde kan damarları, düzensiz sinir dokusu ve meninksler izlendi. Her iki oksipital kemikte foramen magnumlar vardı, iki adet medulla spinalis görüldü. Göbük kordonunda iki arter bir ven görüldü.

TARTIŞMA

Yapışık ikizler nadir görülen anomalilerdir. Bu yapışık ikiz tiplerinden birisi olan iki başlı, iki kollu (disefalus-dibrakius) şeklindeki monozigotik ikizler diğer tiplere oranla biraz daha sık görülmektedir. Anensefali olan disefalus şeklindeki yapışık ikizler ise son derece nadir görülen olgulardır.⁶ Fetus-in-fetu ve sakrokoksigeal teratom gibi patolojik durumların da asimetric gelişimli yapışık ikizler olduğunu doğru kabul edersek, ikiz gebelik ve yapışık ikiz olgularının sıklıkları literatürde verilenden çok daha fazladır. Bizim 2 adet olgumuzun birisi

disefalus-dibrachius, diğeri ise anensefali olan disefalus-dibrakius şeklindedir.

Yapışık ikizlerde her iki fetusa ait bölümler simetrik veya asimetrik olabilmektedir.⁴ Bizim iki olgumuzda da simetrik fenotip ve organogenezis bulunmuştur. Literatürde bildirilmiş olan yapışık ikiz olgularının büyük çoğunluğunun genital organları kız yönünde farklılaşma göstermektedir.^{8,9} Bizim 1. olgumuzda kız yönünde genital farklılaşma oluşmuş, 2. olgumuzda dış genital organlar farklılaşma olmamış, iç genital organlar erkek yönünde farklılaşmıştır.

Yapışık ikiz oluşmasının patogenezi; fertilizasyondan sonraki 3-14. günler arasında embriyonik diskteki ayrışmanın tam gerçekleşmemesi şeklinde açıklanmaktadır.^{7,9,10}

Vücudun çeşitli kısımlarının tam oluşmaması ve hücre çoğalmasındaki yetersizlik sonucu bu ekşik oluşan kısımların birbirlerinden tam ayrışmaması yapışık ikiz oluşmasının nedeni olabilir. Her iki olgumuzda da fetusların baş kısımları ayrılmış gövde kısımları yapışık kalmıştır. Otuz iki haftalık olguda normal bir karaciğer, toraksta rudimenter ikinci bir karaciğer, iki mide, iki safra kesesi ve kalpte sol ventrikülden çıkan iki büyük damar (aort) olması embriyonun aslında iki gövdeli oluşmaya başladığını ancak bunun gerçekleşemediğini düşündürmektedir. Yine bağırsak dış yüzünde pankreas dokusu olması, ikinci bir pankreasın rudimenter kalıntısı olarak kabul edilebilir.

Yapışık ikiz oluşmasının nedenleri kesin olmayıp, çevresel, gelişimsel, kalıtsal, irksal faktörler ile ileri anne yaşı ve çoğul gebeliklerde oluşan intrauterin sıkışıklıklar suçlanmaktadır.^{8,11} Bizim olgularımızda 32 haftalık olguda anne yaşı 29, 15 haftalık olanda ise 22 idi. 19, 20, 21, 24 yaşlarındaki kadınların da yapışık ikizlerinin olabilmesi nedeni ile anne yaşının yapışık ikiz oluşmasında belirleyici bir etken olması az bir olasılıktır.^{2,3,6,8} Çin'de yapılan bir çalışmada yapışık ikiz olgularının insidansının batı ülkelerinden sık olduğu ve ülke içerisinde bölgeler arasında farklılıklar gösterdiği belirlenmiştir.¹ Bu sonuçlar çevresel ve kalıtsal etkiyi desteklemektedir. Memeli ve memeli olmayan canlılarda, yapışık ikiz görülmesi bu duruma daha çok çevre-

sel faktörlerin ve teratojenlerin neden olabileceğini düşündürmektedir.¹² Yapışık ikizlerin oluşumu embriyogenezin 3. ve 14. günleri arasında meydana geldiğinden, yapışık ikiz ve malformasyonların intrauterin yer darlığına bağlı olarak oluşabileceği yönündeki görüşler tartışmalıdır.⁴ Bu erken dönemde embriyoların sayısı birden fazla olsa da, milimetrik boyutlardaki bu canlıların uterin kavitede yer sıkıntısı çekmeyeceği açıktır. Yapışık ikizler en sık insanlarda görülmektedir, oysaki bir seferde çok sayıda doğum yapabilen, tek rahimli kedi, köpek, fare ve tavşan gibi memelilerde yapışık ikiz görülme oranı insanlardakinden daha azdır.^{4,13} Bu veriler dikkate alındığında intrauterin yer sıkışıklığının yapışık ikiz oluşmasına neden olması zayıf bir olasılık olarak gözükmemektedir.

Deneyisel çalışmalarda gebe hamsterlere A vitamini ve dimetil sülfoksit (DMSO) gibi teratojenler verilerek yapışık ikizler oluşturulabilmiştir.⁴ Benzer şekilde; gebe farelere vinkristin sülfat, DNA sentezini önleyen kemoterapötik ilaçlar ve etil alkol verildiğinde veya fareler kronik hipoksiye maruz bırakıldığında monozigotik ve yapışık ikiz görülme oranında artış olduğu gözlemlenmiştir.⁴

Folik asit eksikliğinde nöral tüp defekti, vitamin B12 eksikliğinde ise aplastik anemi gibi DNA sentezlenememesi ve mitoz bölünme yetersizliğine bağlı anormallikler veya hastalıklar ortaya çıkabilmektedir.¹⁴ Bazı vitaminlerin ve eser elementlerin gebelik süresince, hatta prekonsepsiyonel dönemdeki eksiklikleri de yapışık ikiz oluşmasına neden olabilmektedir. Literatürde bazı yapışık ikizlerde folik asit eksikliği ile oluşabilen anensefali ve spina bifida gibi nöral tüp defektlerinin de bulunduğu bildirilmektedir.^{6,9} İkinci olgumuzda fetusun her iki başında anensefali olması embriyogenezin 3 ve 14. günleri arasında embriyonik diskin ayrışmasını geciktirecek bir etkeni, bu dönemde ve daha sonraki günlerde beyinlerin oluşmasını engelleyecek düzeyde hücre çoğalmasını inhibe eden bir veya birkaç faktöre işaret etmektedir. Olgularımızın ikisinin de annelerinde de anemi olduğu görülmüştür. Anemiler kronik doku hipoksisi ve hücre hasarı nedenlerinden birisidir.¹⁵ Fare deneylerinde hipoksiye maruz bırakılan gebe fareler, doğurduk-

larında yapışık ikiz görülme oranında artış olduğu bildirilmektedir.

Olgularımızda ve literatürde bildirilmiş olan yapışık ikiz olgularında gebeliğin 3-14. günleri arasında folik asit seviyelerine bakılmamıştır. Sağlıklı embriyonik ve fetal gelişim için, gebelik öncesinde ve gebeliğin erken dönemlerinde folik asit, vitamin B12 ve diğer vitaminlerin verilmesi gerektiği kanıt temelli çalışmalarda gösterilmiştir.¹⁶ Gebeliklerin çoğu, gebelik oluşmasından 14 gün veya daha sonra teşhis edilmektedir. Bu süre içerisinde yapışık ikiz oluşumu tamamlanmış olmaktadır. Gebelikte yapılan vitamin takviyeleri nöral tüp defektleri ve benzeri anomalileri önleyecek ölçüde erke yapılamamaktadır. Çin'de yapışık ikiz görülme oranının batı ülkelerinden daha sık, ülke içinde de geri kalmış bölgelerde kalkınmış bölgelerden fazla olması; düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda beslenme yetersizliği, vitamin eksikliklerinin yaygınlığı ve perinatal bakım olanaklarının yetersizliği ile ilişkili olabilir. Gebe kalmayı planlayan ve gebe kalma olasılığı olan kadınlarda prekonsepsiyonel dönemde vitamin ve eser elementlerin dü-

zeylerinin kontrolü ve eksikliklerinin tamamlanması ile nöral tüp defektleri ve yapışık ikizlerin görülme oranları azaltılabilir.

Tüm bu veriler yapışık ikizlerin oluşmasında çevresel faktörlerin ve teratojenlere maruz kalmanın önemine işaret etmektedir. Anensefalili 15 haftalık olgumuza ve literatürde bildirilen az sayıdaki anensefalili yapışık ikiz olgusuna bakarak, yapışık ikizlerin de anensefaliye benzer şekilde bir tür hücre çoğalma defekti ve embriyoner matürasyon yetersizliği sonucu meydana gelmiş olması olasıdır. Hem anensefali gibi nöral tüp defektlerinin, hem de yapışık ikiz oluşmasının kesinleşmiş etiyolojik faktörleri ve iyi bilinen bir kalıtsal geçiş şekli yoktur. Bu veriler ışığında yapışık ikiz oluşmasında da anensefali gibi multifaktöryel bir etiyolojiye bağlı meydana gelebileceği söylenebilir.

Yapışık ikizler konusunda yapılan çalışmalar, bildirilen olgular arttıkça bu patolojinin etiyopatogenezi ve varyantları hakkındaki bilgiler çoğalacak, belki de bu anomalileri önlemek mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Tang Y, Zhu J, Zhou GX, Dai L, Wang YP, Liang J. [An epidemiological study on conjoined twins in China, from 1996 to 2004]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2007;41 (Suppl):146-9.
2. Singh M, Singh KP, Shaligram P. Conjoined twins cephalopagus janiceps monosymmetros: a case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67(4):268-72.
3. Gilbert-Barnes E. Multipl pregnancies and conjoined twins. *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*. 2nd ed. New York: Mosby; 2007. p.381-8.
4. Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst* 2004;20(8-9):508-25.
5. Edmonds LD, Layde PM. Conjoined twins in the united states, 1970-1977. *Teratology* 1982;25(3):301-8.
6. Hassani AA, Sandhu AK, Sundari MS. Dicocephalus dibrachius with anencephaly. *Saudi Med J* 2005;26(10):1634-5.
7. Sadler TW. Third month to Birth: The Fetus and Placenta. *Langman's Medical Embryology*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.142-3.
8. Baron BW, Shermeta DW, Ismail MA, Ben-Ami T, Yousefzadeh D, Carlson N, et al. Unique anomalies in cephalothoracopagus janiceps conjoined twins with implications for multiple mechanisms in the abnormal embryogenesis. *Teratology* 1990;41(1):9-22.
9. Hovorakova M, Peterkova R, Likovsky Z, Peterka M. A case of conjoined twin's cephalothoracopagus janiceps disymmetros. *Reprod Toxicol* 2008;26(2):178-82.
10. Moore KL, Persaud TVN. Placenta and Fetal Membrans. *The Developing Human Clinically Oriented Embriology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.148-9.
11. Segal NL. Dramatically different dizygotic twins: will we include them in Research? Twin research reviews: congenital anomalies, mirror-image effects in conjoined twins, older mothers of twins; Twin statistics: 'Massachusetts, land of twins'; Tribute: Dr Victor A. McKusick. *Twin Res Hum Genet* 2008;11(5):567-70.
12. Corbera JA, Arencibia A, Morales I, Gutierrez C. Congenital duplication of the caudal region (monocephalus dipygus) in a kid goat. *Anat Histol Embryol* 2005;34(1):61-3.
13. Camón J, Sabaté D, Verdú J, Rutllant J, López-Plana C. Morphology of a dicephalic cat. *Anat Embryol (Berl)* 1992;185(1):45-55.
14. Czeizel AE. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(4):260-8.
15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Cell injury, cell death, and adaptation. *Robbins Basic Pathology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p.1-14.
16. Oakley GP Jr. Global prevention of all folic acid-preventable spina bifida and anencephaly by 2010. *Community Genet* 2002;5(1):70-7.