

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Valentina Marinović**

**Učestalost, komplikacije i ishod  
višeplođnih trudnoća**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb (Petrova) pod vodstvom prof. dr. sc. Emilje Juretić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## **POPIS KRATICA:**

AA - arterioarterijski

AV - arteriovenski

BMI – indeks tjelesne mase

CVS – biopsija korionskih resica

EFW – procijenjena rodna masa

FSH – folikulstimulirajući hormon

GnRH - gonadotropin oslobađajući hormon

hMG - humani menopauzalni gonadotropini

IUGR – intrauterino zaostajanje u rastu

IVF – *in vitro* fertilizacija

LH – luteinizirajući hormon

RDS – respiratorni distres sindrom

RDS – sindrom respiratornog distresa

SLPCV – selektivna laserska koagulacija komunicirajućih krvnih žila

SQLPCV - sekvencijalna selektivna laserska koagulacija komunicirajućih krvnih žila

SREM - selektivni modulator estrogenskih receptora

TAPS – blizanačka sekvencija anemije i policitemije

TTTS – sindrom blizanačke transfuzije

VA - venoarterijski

VV - venovenski

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA .....	3
4. ETIOLOGIJA.....	3
4.1.UTJECAJ DOBI MAJKE I GENETIKE .....	3
4.2. UTJECAJ SREDSTAVA ZA POMOGNUTU OPLODNJU NA RAZVOJ VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA.....	5
4.2.1.INDUKCIJA OVULACIJE.....	5
4.2.2.IN VITRO FERTILIZACIJA (IVF) .....	7
5. PLACENTA I ZIGOTNOST.....	9
5.1.ULTRAZVUČNO ODREĐIVANJE BROJA KORIONA I AMNIONA .....	9
6. KOMPLIKACIJE VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA.....	11
6.1. KOMPLIKACIJE NASTALE ZBOG KRVOŽILNIH ANASTOMOZA .....	11
6.1.1. SINDROM BLIZANAČKE TRANSFUZIJE (TTTS).....	12
6.1.2. BLIZANAČKA SEKVENCIJA ANEMIJE I POLICITEMIJE (TAPS).....	14
6.1.3. AKARDIJUS.....	15
6.2. POREMEĆAJI RASTA.....	15
6.2.1. INTRAUTERINO ZAOSTAJANJE U RASTU (IUGR) .....	16
6.2.2. DISKORDANTAN RAST .....	17
6.3. OSTALI POREMEĆAJI .....	18
6.3.1. SPOJENI BLIZANCI.....	18
6.3.2. SMRT JEDNOG FETUSA PRIJE TERMINA POROĐAJA .....	19
7. TROPLODNA I VIŠEPLODNIJE TRUDNOĆE.....	21
7.1. TROPLODNE TRUDNOĆE.....	21
7.2. TRUDNOĆE S VIŠE OD TRI PLODA .....	22
8. ISHOD NOVOROĐENČADI IZ VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA.....	23
8.1. KONGENITALNE ANOMALIJE .....	24
8.2. NEUROLOŠKO OŠTEĆENJE .....	25
8.2.1. CEREBRALNA PARALIZA .....	25
9. DOJENJE NOVOROĐENČADI IZ VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA .....	26
10. MULTIFETALNA REDUKCIJA.....	26
11. ZAHVALE .....	29

12. LITERATURA .....	30
13. ŽIVOTOPIS.....	39

## 1. SAŽETAK

### Učestalost, komplikacije i ishod višeplođnih trudnoća

Valentina Marinović

Učestalost je višeplođnih trudnoća u porastu u cijelome svijetu. S jedne strane, uzrok tomu je starija dob trudnica, a s druge strane, veća učestalost primjene postupaka medicinski pomognute oplodnje kao što su indukcija ovulacije i *in vitro* fertilizacija. Dok je kvaliteta neonatalne skrbi znatno napredovala u posljednjih nekoliko desetaka godina, višeplođne trudnoće i dalje nose znatno veći rizik za nepovoljan ishod u odnosu na jednoplođne trudnoće, i za majku i za dijete. Novorođenčad iz takvih trudnoća ima znatno viši morbiditet i mortalitet. Ona se češće rađaju prijevremeno i niske rodne mase, u njih je češće intrauterino zaostajanje u rastu, neonatalne komplikacije, kongenitalne anomalije i neurološka oštećenja. Kod majki je u trudnoći češći razvoj komplikacija kao što su preeklampsija, gestacijski dijabetes i hipertenzija.

Ishod višeplođnih trudnoća u velikoj mjeri ovisi o stanju posteljice, odnosno o korioničnosti i zigotnosti. Monokorionske trudnoće imaju češće komplikacije zbog vaskularnih anastomoza između krvnih optoka fetusa. Zbog toga je moguć razvoj specifičnih patoloških stanja, kao što je sindrom blizanačke transfuzije. Stoga je ključno određivanje korioničnosti što se najbolje postiže ranim ultrazvučnim pregledima.

Jedna od važnih strategija danas u svijetu prevencija je nastanka višeplođne trudnoće usavršavanjem tehnika indukcije ovulacije i transferom manjeg broja embrija pri *in vitro* fertilizaciji. Nakon začeća, premda etički dvojbeno, moguća je redukcija broja fetusa.

Ključne riječi: novorođenče, višeplođna trudnoća, korioničnost, zigotnost

## 2. SUMMARY

### **Prevalence, complications and outcomes of multiple pregnancies**

Valentina Marinović

The incidence of multiple pregnancies is increasing worldwide. The cause for this is childbearing at older age, as well as increasing use of fertility therapies and assisted reproductive technologies. Although, the quality of neonatal care improved over the last decades, multiple pregnancies are still associated with increased risk of adverse outcomes, both for the mother and the infant. Mortality and morbidity rates of infants are higher in multiple pregnancies. Rates of premature labor, low birth weight, growth restriction, neonatal complications, congenital anomalies and neurodevelopmental delay are much higher. Complications affecting the mother are preeclampsia, gestational diabetes and hypertension. Outcome of multiple pregnancies is predicted mostly by chorionicity and zygosity. Monochorionic pregnancies have a higher risk of adverse outcomes, mostly due to specific vascular anastomosis that connect the two fetal circulations. The result of that is the occurrence of specific pathological conditions, such as twin-to-twin transfusion syndrome. Therefore, the assessment of chorionicity is crucial, which is best determined by early ultrasound.

It is very important to prevent multiple pregnancies, which is done by improving fertility treatment techniques and transferring less embryos during *in vitro* fertilization. It is also possible to reduce the number of fetuses after conception, which raises a lot of ethical concerns.

Key words: infants, multiple pregnancy, chorionicity, zygosity

### **3. EPIDEMIOLOGIJA VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA**

Učestalost višeplođnih trudnoća je u porastu. Prema studiji iz SAD-a i Kanade, u kojoj se pratila učestalost blizanačkih i višeplođnih trudnoća između 1991. i 2009. godine uočen je nastavak rasta incidencije i u ovom stoljeću, iako sporiji nego tijekom devedesetih godina prošlog stoljeća (Fell & Joseph, 2012). U SAD – u broj rođenih blizanaca povećao se od 23,1 na 1000 živorođene djece u 1991. do 32,2 na 1000 živorođene djece u 2004., ostao stabilan u razdoblju između 2004. do 2007. te blago narastao na 33,2 na 1000 živorođene djece. U Kanadi stopa blizanaca također je rasla od 20 u 1991. na 28,3 na 1000 živorođene djece u 2004., nastavila s blagim rastom između 2004. i 2007. i opet porasla na 31,4 na 1000 živorođene djece u 2009. Broj višeplođnih trudnoća (tri ili više fetusa) u SAD – u naglo je rastao, između 1991. i 1998., sa 81,4 na 193,5 na 100000 živorođene djece, ostao stabilan između 1998 i 2003. te pao na 148,9 na 100000 živorođene djece u 2007. U 2009. stopa je opet narasla na 153,5 na 100000 živorođene djece.

### **4. ETIOLOGIJA**

Smatra se da je uzrok porasta učestalosti višeplođnih trudnoća sve veća upotreba sredstava za pomognutu oplodnju i porast dobi majke pri porodu.

#### **4.1. UTJECAJ DOBI MAJKE I GENETIKE**

Poznato je kako je učestalost blizanačkih trudnoća veća u određenim obiteljima. Genetska sklonost nasljeđuje se od oba roditelja, ali se eksprimira samo u žena. Iz toga slijedi da je utjecaj biološkog oca na razvoj blizanačke trudnoće minimalan, ali da on može prenijeti gen na svoju kćer ( Benirschke & Kim, 1973).



Genetsko mapiranje u ljudi i životinja pomaže nam u shvaćanju komplicirane genetske pozadine višeplođnih začeca. Značajne su mutacije faktora rasta oocita GDF9 koje doprinose pojavi dizigotnih blizanačkih trudnoća (Moore et al., 2004).

Učestalost blizanačkih trudnoća raste s porastom dobi majke, dostiže maksimum pri dobi majke od 37 godina i onda opada. To se odnosi samo na dizigotne trudnoće (Benirschke & Kim, 1973). Točan patofiziološki uzrok te povezanosti nije poznat, no najvjerojatnijom se čini teorija po kojoj s porastom dobi raste i produkcija FSH iz hipofize. U ispitivanju populacije majki koje su nosile blizance u Nigeriji, nađeno je da su imale značajno veće razine FSH od majki koje nisu nikada zanijele blizance (Nylander, 1981).

Incidencija blizanačkih trudnoća povezana je i s paritetom te je u žena koje su rodile više djece češća pojava blizanačke trudnoće.

Spominje se i utjecaj određenih fizičkih karakteristika majki na pojavu višeplođne trudnoće. Basso je u svom istraživanju pokazala kako su blizanačke trudnoće češće u žena koje su visoke i koje imaju veći BMI (Basso, 2004).

Učestalost višeplođnih trudnoća pokazuje i geografske varijacije. Broj prirodnih blizanačkih trudnoća nizak je u istočnoj Aziji i Oceaniji (manje od 8 porođaja blizanaca na 1000 porođaja, umjeren u Europi, SAD – u i Indiji (9-16 porođaja blizanaca na 1000 porođaja) i visok u nekim afričkim državama (iznad 17 porođaja blizanaca na 1000 porođaja) (Smits & Monden, 2011).

Diskutabilan je utjecaj primjene hormonske kontracepcije na pojavu višeplođnih trudnoća. Rothman je pokazao kako je rizik od blizanačke trudnoće gotovo dvostruki od očekivanog u žena koje su zanijele nedugo nakon prekida primjene oralne hormonske kontracepcije (Rotman, 1997). Tomu u prilog ide i istraživanje Murphyja koji je također dokazao stanovitu povezanost između primjene oralne kontracepcija i začeca blizanaca ubrzo nakon prestanka primjene (Murphy et al., 1989).

S druge strane, monozigotne trudnoće ne ovise o dobi majke. Njihova je incidencija konstantna u cijelom svijetu i ne ovisi o rasi, dobi majke ili bilo kojem drugom poznatom čimbeniku.

## **4.2. UTJECAJ SREDSTAVA ZA POMOĞNUTU OPLOĐNJU NA RAZVOJ VIŠEPLODNIH TRUĐNOĆA**

U svrhu poticanja začeća u žena koje nisu uspjele začeti prirodnim putem danas se koristi *in vitro* fertilizacija i indukcija ovulacije gonadotropinima i klomifen citratom. Prema istraživanju iz SAD -a do 2011. godine je 36 % blizanaca i 77% trojaka i višeplodnijih trudnoća rezultat metoda za asistiranu oplodnju (Kulkarni et al, 2013).

### **4.2.1. INDUKCIJA OVULACIJE**

Indukcija ovulacije najčešće se postiže primjenom klomifen citrata ili gonadotropina.

#### ***4.2.1.1. Klomifen citrat***

Klomifen citrat je parcijalni agonist estrogenskih receptora te spada u skupinu lijekova SREM (selective estrogen receptor modulator). Mehanizam djelovanja je inhibicija estradiolske negativne povratne sprege na gonadotropine u hipotalamusu što rezultira pojačanim lučenjem gonadotropina i stimulira ovulaciju.

S druge strane, zbog blokade estrogenskih receptora u maternici, smanjuje zadebljanje endometrija i porast volumena maternice, što može otežati začeće.

Njegova je najznačajnija primjena u žena koje nemaju ovulaciju i koje boluju od sindroma policističnih jajnika. Nije pogodan za primjenu u žena čiji je uzrok anovulacije poremećaj u radu druge žlijezde (štitnjače, nadbubrežne žlijezde i dr.) kao ni u žena sa hipogonadotropnim hipogonadizmom koje ne proizvode estrogen (Chrousos, 2009).

Primjena klomifen citrata počinje petog dana ciklusa empirijskom dozom od 50 mg, koja se može povećavati do maksimuma od 150 mg dnevno (Dehbashi et al., 2006).

Uspjeh se postiže kod velikog broja pacijentica, s učestalošću ovulacije u 80 % i začećem u oko 30 do 40 % pacijentica. Klomifen citrat povećava rizik od višeplodne trudnoće.

Učestalost blizanačkih trudnoća uz primjenu klomifen citrata je 6,9 do 9 %, učestalost trojaka

od 0,3 do 0,5 %, učestalost četvoraka 0,3 %, a učestalost petoraka 0,13 % (Seli & Arici, 2016).

Relativno često može doći i do povećanja jajnika, no pravi sindrom hiperstimulacije jajnika uz primjenu klomifen citrata je rijedak. Bitno je naglasiti da je rizik od višeplođnih trudnoća uz primjenu klomifen citrata značajan, ali ipak mnogo niži nego uz primjenu gonadotropina.

#### ***4.2.1.2. Gonadotropini***

Gonadotropini nastaju u gonadotropnim stanicama hipofize. U indukciji ovulacije koriste se u žena sa sekundarnom anovulacijom u hipogonadotropnom hipogonadizmu, sindromu policističnih jajnika, pretilosti i drugim uzrocima. Zbog visoke cijene i potrebe za strogim praćenjem te češće pojave višeplođnih trudnoća i hiperstimulacijskog sindroma, općenito su rezervirani za anovulatorne žene koje ne odgovaraju na druge, manje složene oblike liječenja. Prvi komercijalni gonadotropinski proizvod ekstrahiran je iz mokraće žena u postmenopauzi, a sadržava tvar sa svojstvima sličnima FSH – u (ali s 4 % potentnosti FSH) te tvar sličnu LH – u. Taj pročišćeni ekstrakt FSH i LH poznat je kao menotropini ili humani menopauzalni gonadotropini (hMG) (Masters, 2009). Kod njega je omjer aktivnosti FSH i LH bio 1:1. Usavršavanjem metode prikupljanja, danas je moguće dobiti puno čistije preparate FSH s minimalnom aktivnošću LH. Od 1996. u primjeni je rekombinantni FSH (99% čistoća) koji ima brojne prednosti kao što su lakša primjena (subkutano umjesto intramuskularno) i čistoća (Fauser, 2016). U primjeni je i pročišćeni pripravak humanog FSH ekstrahiran iz urina žena u postmenopauzi, urofolitropin, u kojeg je uklonjena gotovo sva LH aktivnost. Međutim, prema studiji koja je proučavala učinak FSH iz urina, rekombinantni FSH te humani menopauzalni gonadotropin (hMG) u pacijentica s policističnim jajnicima koje nisu uspjele zanijeti uz klomifen citrat, nađeno je da nema velike razlike kada se primjenjuju različiti oblici FSH (Weiss et al., 2015).

Na početku primjene gonadotropina u indukciji ovulacije, korišten je konvencionalni “step up” protokol, u kojem se tretman započinjao visokim dozama FSH, 150 IU (Fauser & Van Heusden, 1997). To je bio preferirani način upotrebe, no ubrzo se ustanovilo da uz visoke početne doze FSH postoji visok rizik od razvoja više od jednog dominantnog folikula i time većeg rizika od razvoja višeplođne trudnoće. Stoga je nešto kasnije razvijen “low dose, step – up protocol” u kojem tretman počinje nižim dozama FSH (38 – 175 IU) koje se postupno

povećavaju tijekom sljedećih 14 dana, ako nije postignut odgovor s minimalnom dozom (Fauser, 2016).

Glavne komplikacije upotrebe gonadotropina u indukciji ovulacije su razvoj višeplođnih trudnoća i hiperstimulacijskog sindroma, znatno viši nego uz primjenu klomifen citrata.

Provedene su brojne studije koja pokazuje kako je primjena nižih doza gonadotropina ključna u smanjenju incidencije višeplođnih trudnoća.

White i suradnici u svojem istraživanju koristili su početnu dozu od 52,5 IU u 225 pacijentica sa sindromom policističnih jajnika i dokazali značajno nižu razinu komplikacija u usporedbi s upotrebom viših doza. U njihovoj skupini 109 žena je uspjelo zanijeti, od čega je bilo samo 7 višeplođnih trudnoća (samo blizanci). Nijedna pacijentica nije razvila značajan sindrom hiperstimulacije (White et al., 1996).

Do istog zaključka došli su i Hamburg i suradnici koji su u skupini žena s policističnim jajnicima uporabom nižih doza poboljšali izgled za zanošenje (40% umjesto 24 % u skupini žena s višim dozama FSH) te potpuno izbjegli razvoj višeplođnih trudnoća i hiperstimulacijskog sindroma koji se primjenom konvencionalne metode javljali u 11%, odnosno 33 % slučajeva (Homburg et al., 1995).

Još jedan od načina sprječavanja razvoja višeplođne trudnoće je pulsatilna primjena agonista GnRH. Agonisti GnRH potiču proizvodnju FSH i LH, ali u fiziološkim razinama te je stoga smanjena mogućnost razvoja većeg broja folikula. Iako su iskustva s primjenom GnRH skromna, novija istraživanja potvrđuju njihovu korist u postizanju trudnoće i smanjen broj komplikacija. Studija Filicarija pokazala je izvanredno malu incidenciju višeplođnih trudnoća uz primjenu GnRH agonista, od samo 3,8 % (Filicori et al., 1994).

#### **4.2.2. IN VITRO FERTILIZACIJA (IVF)**

*In vitro* fertilizacija jedan je od postupaka medicinski pomognute oplodnje pri kojem se u maternicu žene ugrađuje najčešće nekoliko zametaka. Pri tome dolazi do oplodnje jajnih stanica spermijima izvan maternice te naknadne implantacije u maternicu.

U svojim počecima, učestalost višeplođnih trudnoća uz primjenu IVF – a je bila izrazito visoka jer se u maternicu redovito vraćao veći broj zametaka kako bi se poboljšala uspješnost začeća. Stoga se na višeplođnu trudnoću gledalo kao na prihvatljivu cijenu koja se plaćala kako bi postupak uspio.

No usavršavanjem metode te tehnološkim i znanstvenim napretkom, s vremenom se trend vraćanja većeg broja zametaka promijenio. Danas uspjeh *in vitro* fertilizacije nije toliko ovisan o broju prenesenih embrija.

Vrlo je bitno odrediti kvalitetne implantate, tj. one s visokim implantacijskim potencijalom. Na taj način moguć je transfer manjeg broja embrija s jednakom vjerojatnošću začeća. Morfologija embrija jedan je od bitnih čimbenika koji određuju implantacijski potencijal. Embriji koji su prošli barem dvije mitotičke diobe imaju veće izgledе za implantaciju nego embriji od samo dvije stanice, kao i embriji s manje anuklearnih fragmenata (Staessen, 1992). Ukoliko postoji barem jedan embrio s dobrim morfološkim karakteristikama, onda transfer dva umjesto tri embrija ne smanjuje izgledе za trudnoću. Utjecaj broja prenesenih embrija postoje značajan samo kad se prenose embriji slabe kvalitete (Kodama, 1995).

Važno je i odrediti žene koje imaju veću sklonost zanošenju višeplođnih trudnoća. Povećanu sklonost ka zanošenju multiplih trudnoća imaju žene mlađe od 34 godine, poglavito prilikom prvog i vjerojatno drugog postupka IVF – a. U većini programa više od 90 % blizanaca dogodi se u prva dva ciklusa IVF – a (Kuvačić & Škrablin – Kučić, 2003).

U europskim zemljama, većinom se primjenjuje vraćanje dvaju embrija, iako postoje uvjeti i zemlje kada taj broj može biti veći ili manji. Tako se u Finskoj, u 50 % svih postupaka vraća samo jedan embrio, a u SAD – u zbog različitosti načina organizacije zdravstvenog sustava i do pet embrija. Zato se u Finskoj, od 1994. kada se počelo s transferom jednog embrija do 2002. udio višeplođnih poroda smanjio od 25,6 % u 1995. Na 13,9 % u 2002. (Tiitinen & Gissler, 2004).

Stopa višeplođnih trudnoća može se smanjiti s 26 % na 13 % kada bi se vratio samo jedan embrio. U tom slučaju, šansa za uspješnu trudnoću pala bi s 29 na 25 %, što se smatra prihvatljivim jer se može nadoknaditi vraćanje jednog dodatnog zamrznutog embrija u pacijentica kod kojih postoji rizik da će izostati trudnoća (Strandell et al., 2000).

No određen broj žena nije podoban za transfer samo jednog zametka jer se time znatno smanjuje šansa za začecje. To su starije žene, žene koje puše ili žene čiji zameci nemaju visok implantacijski potencijal. Osim toga, kod njih postoji i manji rizik od zanošenja multiplih trudnoća (Kuvačić & Škrablin – Kučić, 2003). Stoga se smatra da je nužan individualizirani pristup svakoj trudnici te se na temelju njezinih karakteristika i karakteristika zametka odlučuje o broju vraćenih embrija.

## **5. PLACENTA I ZIGOTNOST**

Monozigotni blizanci potječu od jedne oplodene jajne stanice koja se podijelila u dvije odvojene cjeline s daljnjim razvojem dviju odvojenih jedinki. Takvi blizanci, budući da potječu od iste jajne stanice, imaju isti genetski materijal i stoga su identični. Iznimno, zigota se može podijeliti i više od dva puta pa tako nastaju trudnoće s većim brojem identičnih plodova, ali takve situacije su vrlo rijetke. Daljnjom diobom, takvi plodovi mogu imati zajednički ili odvojen amnion i korion te spojene ili potpuno odvojene posteljice.

Dizigotni blizanci potječu od dvije različite jajne stanice koje su neovisne jedna o drugoj. One su različita genetskog materijala, pa blizanci iz takvih trudnoća nisu identični.

Oplodnjom većeg broja različitih jajnih stanica nastaju trojci, četvorci ili trudnoće i s većim brojem plodova.

### **5.1. ULTRAZVUČNO ODREĐIVANJE BROJA KORIONA I AMNIONA**

Metoda izbora za određivanje broja amnion i koriona jest ultrazvuk.

Postoji nekoliko ultrazvučnih karakteristika koje omogućuju potvrdu broja koriona i amniona. Jedan od najočitijih dokaza postajanja dvaju koriona jest vizualizacija dviju posteljica što se najbolje vidi u prvom trimestru, a kasnije nešto slabije jer odvojene placente mogu djelovati sljubljeno. Za odluku o korioničnosti vrlo su važne značajke međublizanačke membrane. U prilog dikorionskoj trudnoći govori lambda znak ili "twin peak" koji označava trokutastu projekciju tkiva nastalog od sljubljene placente koje se nastavlja između slojeva

međublizanačke membrane, a najizraženiji je između 10. i 14. tjedna. T znak upućuje na monokorionsku trudnoća. Odnosi se na tanku međublizanačku membranu sastavljenu od samo dva amniona koja se odvaja od placente pod pravim kutom i tako čini oblik slova T.

Broj slojeva i debljina međublizanačke membrane važni su pokazatelji u odluci o korioničnosti. U monokorionskih trudnoća postoje samo dva sloja građena od dva amnija, a u dikorionskih četiri sloja građena od dva amnija i dva koriona. Debljina koja odlučuje je li riječ o monokorionskoj ili dikorionskoj trudnoći nije točno određena, a obično se u obzir uzima granična vrijednost od 1,5 do 2 mm (Chasen & Chervenak, 2017).

Ultrazvučna dijagnostika korioničnosti veoma je pouzdana, pogotovo ako se izvodi u prvom trimestru, idealno između 10. i 14. tjedna. Blumenfeld je dokazao veću točnost ultrazvučnog određivanja korioničnosti prije 14. tjedna u usporedbi s ultrazvučnim pregledima koji su izvedeni između 15. i 20. tjedna. (omjer izgleda 0,47). Za svaki tjedan porasta gestacijske dobi, rizik raste za 10 %. S druge strane, ne postoje značajne razlike u točnosti određivanja korioničnosti između učinjenog ultrazvučnog pregleda između 7. i 10. tjedna od onoga učinjenog između 11. i 14. tjedna (Blumenfeld et al., 2014).

Vrijednost lambda znaka opisana je u studiji Wooda i sur. Na uzorku od 55 trudnoća nađena je osjetljivost za dikorionske trudnoće 94 %, specifičnost 88 %, pozitivna prediktivna vrijednost 97 % i negativna prediktivna vrijednost 78 % ( Wood et al.,1996). Još impresivnije podatke dobio je Maruotti koji u svojoj skupini ispitanika, izmjerio osjetljivost 99%, a specifičnost 95 % za dikorionske trudnoće (Maruotti et al., 2016).

S druge strane, debljina membrane važan je čimbenik u određivanju korioničnosti, ali nije dovoljan kao samostalni kriterij, s prediktivnom vrijednošću od 83 % za dikorionske i 83 % za monokorionske trudnoće (Townsend et al., 1988).

Ukupan uspjeh ultrazvučne dijagnostike opisan je u studiji Scarda, gdje su uzeti u obzir broj posteljica, spol fetusa, debljina membrana i lambda znak. Broj koriona i amniona određen je s osjetljivošću i specifičnošću od 91% (Scardo et al.,1995).

Sve monokorionske trudnoće su monozigotne, osim vrlo rijetkih iznimaka monozigotnih blizanaca dobivenih metodom pomognute oplodnje, od kojih je opisano svega nekoliko slučajeva.

Što se tiče dikorionske trudnoće, ona može biti monozigotna ili dizigotna. Oko 80 % slučajeva dikorionskih trudnoća su dizigotne, a 20 % monozigotne. Na temelju ultrazvučnog

nalaza, ne možemo za takve trudnoće sa sigurnošću reći jesu li one monozigotne ili dizigotne. Zigotnost se može predvidjeti ultrazvučnim pregledom u 55 do 65 % trudnoća, točnom analizom korioničnosti i usporedbom spolova fetusa. Točno određivanje zigotnosti in utero moguće je upotrebom invazivnih postupaka kao što je amniocenteza i rijetko je indicirano. Jedan od razloga je što ishod trudnoće značajno više ovisi o korioničnosti nego o zigotnosti, što je potvrđeno od većeg broj autora. Dube i sur. u retrospektivnoj studiji na 1008 blizanačkih trudnoća pokazali su kako su loši perinatalni ishodi bili značajno više povezani s korioničnosti nego zigotnosti (Dubé et al., 2012).

## **6. KOMPLIKACIJE VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA**

### **6.1. KOMPLIKACIJE NASTALE ZBOG KRVOŽILNIH ANASTOMOZA**

U monokorionskih trudnoća krvožilne komunikacije među blizancima veoma su česte. One su uzrok određenim patološkim stanjima monokorionskih trudnoća koja značajno povećavaju morbiditet. Perinatalni morbiditet i mortalitet su 3 do 5 veći u monokorionskih, nego u dikorionskih trudnoća, što je usporedivo s relativnim rizikom blizanačkih prema jednoplodnim trudnoćama (Sebire et al.1997).

Nalazimo površinske anastomoze: arterioarterijske (AA) i venovenske (VV) koje omogućuju protok u oba smjera, ovisno o interfetalnom gradijentu tlaka. Dubinske anastomoze su arteriovenske (AV) koje dobivaju arterijsku krv od jednog fetusa i predaju vensku krv drugome. One omogućuju protok u samo jednom smjeru i stoga su uzrok neravnoteže u krvotoku među fetusima (Denbow et al., 2000). Pretpostavlja se kako do 96 % monokorionskih trudnoća sadrži krvožilne anastomoze, a bitna je njihova raspodjela. U patološkim stanjima kao što je sindrom blizanačke transfuzije, manjak je površinskih anastomoza koje bi ublažile hemodinamsku neravnotežu nastalu zbog jednosmjernog gubitka krvi iz jednog fetusa u drugi.



### **6.1.1. SINDROM BLIZANAČKE TRANSFUZIJE (TTTS)**

Sindrom blizanačke transfuzije teška je komplikacija blizanačke trudnoće, koja se viđa među monokorionskim trudnoćama. Javlja se u čak 5 do 10% monokorionskih trudnoća (Lutfi et al., 2004). Riječ je o teškoj komplikaciji s ozbiljnim posljedicama za kardiovaskularni razvoj oba fetusa. Može rezultirati razvojem oligohidramniona u jednog i polihidramniona u drugog blizanca.

Razvija se u monokorionskih blizanaca zahvaljujući postojanju vaskularnih anastomoza između njihovih krvnih optoka. Postoje četiri vrste takvih anastomoza. To su arteriovenske (AA), venoarterijske (VA), aretrioarterijske (AA) i venovenske (VV). Za razvoj sindroma blizanačke transfuzije važne su aretriovenske (AV) i venoarterijske (VV) anastomoze, dok arterioarterijske (AA) imaju čak protektivan učinak. U trudnoća u kojim a se javio TTTS nisu nađene aretrioarterijske (AA) anastomoze ( Papanna & Johnson, 2017).

Zbog vaskularnih komunikacija krvotoka dvaju fetusa dolazi do hemodinamske neravnoteže. Jedan fetus, kojega zovemo donor, gubi veliki dio krvi koju uzima drugi fetus, kojeg zovemo recipijent ili primatelj. Donor tako ostaje bez velikog volumena krvi, što aktivira kompenzacijske mehanizme koji nastoje zadržati tekućinu. Dolazi do aktivacije renin – angiotenzin sustava i lučenja antidiuretskog hormona što rezultira oligurijom i razvojem oligohidramniona. Anemija ugrožava plod zbog hipoksije.

S druge strane, u blizanca koji prima veliku količinu krvi dolazi do razvoja hipervolemije te posljedično, do aktivacije mehanizama koji potiču gubitak tekućine te se u tog blizanca razvija poliurija i polihidramnion. Kao znak hemodinamskog opterećenja srca tog fetusa možemo vidjeti i desnostrano zatajenje srca. Konačna posljedica hipervolemije je razvoj hidropsa.

Za dijagnozu TTTS ključan je nalaz ultrazvuka, gdje nalazimo karakterističnu kombinaciju oligohidramniona u jednog i polihidramniona u drugog fetusa. Prema Kontopoulosu, za dijagnozu TTTS – a nužni se sjedeći nalazi ultrazvuku: zajednička placenta, jednake genitalije u oba fetusa i značajna razlika volumena amnijske tekućine u fetusa, s vertikalnim džepom amnijske šupljine ispunjene plodnom vodom od 8 cm ili više u fetusa recipijenta i 2 cm ili manje u donora (Kontopoulos et al., 2016).

Na temelju ultrazvučnog nalaza i nalaza na Doppleru, bolest se svrstava u jedan od pet sljedećih stadija koje zovemo Quintero stadiji:

- Stadij I – mokraćni mjehur donora još uvijek vidljiv na ultrazvuku
- Stadij II – mokraćni mjehur donora nije vidljiv na ultrazvuku tijekom barem 60 – minutnog pregleda
- Stadij III – vidljive kritične abnormalnosti na Doppleru, uključujući izostanak ili obrnut end – diastolički protok u umbilikalnoj arteriji, izostanak ili obrnut protok u ductus venosus ili pulsatilni protok u umbilikalnoj veni
- Stadij IV – hidrops
- Stadij V – smrt jednog ili oba fetusa

(Quintero et al., 1999)

Sindrom blizanačke transfuzije liječi se postupkom amnioredukcije ili fetoskopski vođenom laserskom ablacijom krvnih žila koje blizanci dijele. Metaanaliza i istraživanja literature pokazala su kako je laserska ablacija sigurniji i učinkovitiji postupak od amnioredukcije, vezana uz bolje ukupno preživljenje i preživljenje jednog fetusa te manji neonatalni mortalitet i manju učestalost cerebralnih oštećenja (Rossi et al, 2008). Uspjeh terapije ovisi o stadiju TTTS – a u slučaju postupka amnioredukcije, dok uspjeh laserske ablacije krvnih žila ne ovisi o stadiju bolesti (Quintero et al., 2003). Amnioredukcijom nastoje se smanjiti posljedice polihidramniona i tako povećati preživljenje (Crombleholme, 2003).

Laserska ablacija krvnih žila postupak je kojim se uz pomoć lasera, koji se uvodi pod kontrolom fetoskopa, uništavaju krvne žile koje omogućuju komunikaciju između dva fetusa. Postoje dva načina na koji se to izvodi, neselektivan kojim se koaguliraju sve žile koje prelaze međublizanačku membranu i selektivan, kojim se prati svaku žila i procjenjuje je li ona normalna ili je ona anastomoza s blizancem (Ierullo et al., 2007).

Zbog promjena u volumenu amnijske tekućine, moguć je pomak membrane koja dijeli blizance prema blizancu donoru. Stoga, krvne žile koje ne komuniciraju s primateljem, mogu biti viđene na drugoj strani membrane, u teritoriju primatelja. Prema tome, koagulacija svih krvnih žila koje prelaze membranu može povećati rizik od ozljede ili smrti donora, usmjeravajući se na žile koje nisu uključene u komunikaciju, a mogu biti ključne za preživljenje donora. Iz toga razloga, uspjeh selektivne laserske koagulacije (SLPCV) je veći u odnosu na neselektivnu (Quintero et al., 2000).

Quintero je dodatno unaprijedio tehniku vidjevši kako redoslijed kojim se laserski koaguliraju krvne žile utječe na konačan ishod. Tako se u postupku koji je nazvao sekvencijalna selektivna laserska koagulacija (SQLPCV), najprije koaguliraju arteriovenske (AV) anastomoze od donora prema primatelju, potom arteriovenske (AV) anastomoze od primatelja prema donoru te na posljeticu AA i VV anastomoze. SQLPCV je vezan uz manju vjerojatnost intrauterine fetalne smrti i bolje izgleda za preživljenje oba fetusa nego SLPCV (Quintero et al., 2007).

### **6.1.2. BLIZANAČKA SEKVENCIJA ANEMIJE I POLICITEMIJE (TAPS)**

Blizanačka sekvencija anemije i policitemije (Twin anemia polycythemia sequence , TAPS) je jedan od oblika sindroma blizanačke transfuzije, s tom razlikom da ne postoji razlika u volumenu krvi i tekućine između fetusa, nego razlika u razinama hemoglobina. Može se javiti spontano ili kao posljedica laserske koagulacije (Slaghekke et al., 2010). Viđa se u svom spontanom obliku u 3 do 5 % monokorionskih trudnoća, odnosno u 2 do 13 % trudnoća nakon laserske koagulacije (Lopriore, 2009). Uz razvoj TAPS- a vežu se vrlo male arteriovenske (AV) anastomoze koje omogućuju prolaz samo krvnih stanica što onda dovodi do razlike u razinama hemoglobina te razvoju anemije u jednog te policitemije u drugog blizanca. ( Papanna & Johnson, 2017). Za dijagnozu bitno je odrediti protok srednje cerebralne arterije MCA-PSV, na temelju čega se bolest klasificira u jedan od pet stadija. Robyr i sur. preporučili su granicu MCA-PSV>1,5 MoM za donora i MCA-PSV<0,8 za primatelja kao granične dijagnostičke vrijednosti (Robyr et al., 2006).

### **6.1.3. AKARDIJUS**

Akardijus je također malformacija koja se javlja isključivo u monokorionskih, monozigotnih blizanaca te je izuzetno rijetka, ali i najozbiljnija komplikacija monokorionskih trudnoća. Češće se viđa u monoamnionskih trudnoća. U toj anomaliji jedan od fetusa nema razvijeno srce, a održava se na životu preko krvožilnih anastomoza u posteljici koje ga povezuju s drugim, zdravim fetusom (fetus davatelj). Fetus akardijus anatomski može biti normalan ili abnormalan. Najčešće, u početku trudnoće, nisu vidljive nikakve malformacije na ultrazvuku (Hanafy & Peterson, 1997). Patofiziološki dolazi do porasta arterijskog tlaka jednog fetusa i perfuzije drugog fetusa preko arterioarterijskih (AA) anastomoza (Nikkels et al., 2008). Fetusa akardijusa često prate i druge anomalije, s poremećajem razvoja drugih organa u prsištu, glavi i gornjim ekstremitetima.

Fetus akardijus dobiva svu krv iz anastomoza koje dijeli s drugim fetusom te je zasićenost kisikom njegove krvi snižena. Zbog miješanja krvi snižena je zasićenost kisikom i drugog blizanca. Hipoksijom inducirana neovaskularizacija u fetusa akardijusa značajno povećava njegovu kapilarnu mrežu i time smanjuje vaskularnu rezistenciju (De Groot et al., 2007). Stoga je srce fetusa davatelja pod velikim opterećenjem, s velikim srčanim minutnim volumenom i snižene saturacije kisikom. Podložan je razvoju kongestivne srčane greške, polihidramnija i zastoja u rastu (Mastrobattista & Lucas, 2016).

### **6.2. POREMEĆAJI RASTA**

Praćenje rasta u višeploidnoj trudnoći od neizrecive je važnosti, jer je poremećaj rasta jedan od najvažnijih uzroka mortaliteta i morbiditeta fetusa u takvih trudnoća.

Rast blizanaca ne razlikuje se bitno od fetusa iz jednoploidnih trudnoća do 32. tjedna gestacije. Nakon toga dolazi do usporenja rasta u usporedbi s fetusima iz jednoploidnih trudnoća.

Uspoređujući biparijetalni promjer, duljinu femura i promjer abdomena blizanaca i fetusa iz jednoploidne trudnoće nakon 32. tjedna, nađeno je da su brzina rasta biparijetalnog promjera i promjer abdomena manji u blizanačkim trudnoća nakon 32. tjedna, dok za duljinu femura nije bilo značajnih razlika (Grumbach et al., 1986).

Rast blizanaca procjenjuje se obično prema krivuljama rasta koje su sastavljene za djecu iz jednoplodnih trudnoća. Međutim, studija u Belgiji pokazala kako je usporedba rasta prema krivuljama posebno kreiranim za blizance pouzdanija, pogotovo ako se u obzir uzima korioničnost. U njihovoj skupini, mortalitet fetusa povećavao se kako je padala centila rasta, pogotovo ispod 3. specifične blizanačke centile, što je bilo mnogo manje očito koristeći krivulje fetusa iz jednoplodnih trudnoća (Gielen et al.,2008). Ipak, kako su takve krivulje napravljene na maloj populaciji te kako se rast blizanaca ne razlikuje mnogo od djece iz jednoplodnih trudnoća te budući da postaje ostali načini za adekvatno praćenje rasta, danas se uglavnom u većini centara primjenjuju općenite krivulje.

Postoje tri oblika poremećaja u rastu:

- jedan od blizanaca je male težine za gestacijsku dob
- oba blizanaca su male težine za gestacijsku dob
- jedan od blizanaca je značajno manji od drugoga iako nijedan nije male težine za gestacijsku dob

### **6.2.1. INTRAUTERINO ZAOSTAJANJE U RASTU (IUGR)**

Intrauterino zaostajanje u rastu je stanje u kojem jedan ili oba fetusa ne dostižu svoj genetski potencijal za rast. Ono je češće u višeplođnih nego u jednoplođnih trudnoća, vjerojatno zbog uteroplacentalne insuficijencije te zbog malog prostora maternice za veći broj fetusa . Takvo zaostajanje u rastu značajno pridonosi mortalitetu i morbiditetu novorođenčadi.

Najčešće ga definiramo kao rodnu masu ispod 10. percentile za gestacijsku dob, najbolje prema specifičnim tablicama za blizance.

U pojedinačnim trudnoćama zaostajanje u rastu povezano je s nizom čimbenika vezanima uz majku, fetus ili placentu. Što se tiče majčinih čimbenika, to su najčešće malformacije uterusa, hematološke i imunosne bolesti, pothranjenost, pušenje, uzimanje lijekova, gestacijska hipertenzija, IVF, trombofilija i mnogi drugi. (Đelmiš & Orešković, 2014). S druge strane, čini se da zaostajanje u rastu u blizanačkih trudnoća nije povezano ni s jednim od tih čimbenika. Fox i sur. pratili su određene značajke majke (uznapredovala dob majke, IVF,

multifetalna redukcija, spontani pobačaj, trombofilija ili primjena antikoagulantne terapije, kronična hipertenzija, pretilost prije trudnoće, neuhranjenost prije trudnoće, gestacijska hipertenzija i gestacijski dijabetes) te su našli da nema povezanosti između tih čimbenika i težine fetusa. (Fox et al., 2011)

Blizanci koji zaostaju u rastu imaju veći mortalitet i veću incidenciju neuroloških posljedica od onih koja su normalno rasla (Manzanares et al., 2013). Štoviše, djeca koja su zaostala u rastu u blizanačkim trudnoćama imala su teže posljedice, odnosno veći perinatalni mortalitet nego djeca koja su zaostajala u rastu u jedноплодним trudnoćama (Hamilton et al., 1998).

### **6.2.2. DISKORDANTAN RAST**

Poseban oblik restrikcije rasta jest diskordantan rast. Predstavlja razliku u rodnoj masi između najvećeg i najmanjeg fetusa višeplođne trudnoće. Diskordantan rast vezan je uz veće stope fetalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta. Na temelju definicije diskordantnog rasta kao razlike između najvećeg i najmanjeg djeteta, izražene kao postotak rodne mase većeg djeteta, diskordantni rast možemo podijeliti u nekoliko kategorija. Oko 75 % blizanaca pokazuje manje od 15 % diskordantnosti (konkordantni blizanci), 20 % pokazuju 15 – 25 % diskordantnosti (blaga diskordantnost) i oko 5 % pokazuje više od 25 % diskordantnosti (teško diskordantni). (Blickstein & Kalish, 2003). Ista definicija koristi se i za višeplođnije trudnoće.

Dijagnozu je moguće postaviti ultrazvučnom biometrijom. Obično se kao biometrijski parametar koristi opseg abdomena. Značajna je razlika opsega abdomena između blizanaca 20 mm i veća, što potvrđuje dijagnozu diskordantnog rasta (Đelmiš et al, 2014). Važno je uključiti i ostale biometrijske parametre te raditi serijska mjerenja. Jedan od vrlo dobrih pokazatelja je omjer opsega glave i opsega abdomena (HC/AC). Dashe i sur. pokazali su da je veća razlika u navedenim omjerima vezana uz veći broj nepovoljnih ishoda kao što su prijevremeni porođaj, veća smrtnost, respiratorne poteškoće, sepsa i dr (Dashe et al., 2000). Prema Warsenburgu i sur, najznačajniji parameter, ali ne i dovoljan sam za sebe jest procijenjena rodna masa (EFW) (van de Waarsenburg et al., 2015).

Uzrok razlika u rastu još nije sasvim razjašnjen. U pravilu, u monozigotnih trudnoća smatra se da su vaskularne komunikacije i hemodinamička neravnoteža najzaslužnije za diskordantan

rast. S druge strane, u dizigotnih trudnoća glavni uzroci vezani su uz razlike u genetskom potencijalu i odnosu posteljica. Položaj u maternici utječe na rast fetusa te se smatra da je bliznac koji je postavljen više manji u 62 % diskordantnih parova (Kingdom et al., 2005). Diskordantan rast nalazimo češće i s većim morbiditetom nalazimo u monokorionskih nego dikorionskih trudnoća (Victoria et al., 2001).

Takve trudnoće potrebno je pomno pratiti, trudnicu hospitalizirati i svakodnevno pratiti sljedeće parametre: kardiokografiju, biofizički profil i doplerske pokazatelje. U slučaju monokorionske trudnoće i sindroma blizanačke transfuzije kao terapija primjenjuje se amnioredukcija i fetoskopski vođena koagulacija međublizanačkih anastomoza. Ukoliko je riječ o teškom diskordantnom rastu te se pojave jasni znakovi fetalne patnje, u obzir dolazi i selektivni fetocid.

Smatra se da je najsigurniji oblik porođaja u tom slučaju planirani carski rez. Vaginalni porod rijetko se primjenjuje jer postoji značajan rizik da će manji fetus razviti nepravilnosti srčanog ritma tijekom kontrakcija uterusa te će teško podnijeti neizbježne privremene asfiksije tijekom porođaja.

### **6.3. OSTALI POREMEĆAJI**

#### **6.3.1. SPOJENI BLIZANCI**

Ovu anomaliju susrećemo samo u monokorionskih, monamnijskih trudnoća. Hoće li monozigotna trudnoća sadržavati jedan ili dva amnija i koriona ovisi o vremenu kada se zigota podijelila. U slučaju diobe unutar prva 72 sata, prije diferencijacije embrioblasta i trofoblasta, naći ćemo dva zasebna amnija i koriona. Ukoliko do diobe dođe između četvrtog i osmog dana, nakon započete diferencijacije trofoblasta i embrioblasta, a prije diferencijacije stanica amnija, nastat će jedan korion i dva amnija. Diobom nakon osmog dana, kada je započeta diferencijacija stanica amnija, nastaju dva embrija u zajedničkom korionu i zajedničkom amnionu. U vrlo rijetkom slučaju, kada do diobe dođe nakon što je već počela diferencijacija stanica embrionalnog štita, između 13 i 18. dana, dioba ne može biti potpuna i nastaju nepotpuno odvojeni blizanci, tj. "sijamski blizanci" (Škrablin, 2014). Uzrok diobe jajne stanice ostaje i danas nepoznat. Prema nekim studijama, uzimanje mitogenih supstanci majke u periodu početka diferencijacije embrionalnog štita, jedan je od mogućih uzroka

nastanka spojenih blizanaca. Roux je izvijestio o nastanku jednog para spojenih blizanaca u štakora nakon primjene klorperazina u majke (Roux, 1959).

Učestalost sijamskih blizanaca četiri je puta češća u ženskih blizanaca, a smatra se da incidencija spojenih blizanaca ne ovisi o dobi majke, paritetu ni rasi. Zanimljivo je da je incidencija spojenih blizanaca najveća među ljudskom vrstom u usporedbi sa svim do sada promatranim vrstama (Kaufman, 2004).

Takvi blizanci klasificiraju se s obzirom na dio tijela gdje se nalazi spoj. Ventralni spoj nalazimo u 78 % slučajeva i čine ga: cephalopagus – spoj od glave do pupka(11%), thoracopagus – spoj od gornjeg dijela prsišta do pupka, koji uvijek zahvaća i srce (19%), omphalopagus (18%) - spoj u područja pupka, ischiopagus (11%) - spoj pupka i zdjelice i parapagus – lateralni spoj (28%). Ostalih 13 % slučajeva vezani su uz dorzalni spoj koji obuhvaća: craniopagus – spoj u području lubanje, ali koji ne obuhvaća lice ni foramen magnum (5%), rachiopagus – spoj iznad sacruma (2%) i pygopagus – spoj sakrokocigealne i perinealne regije(6%) (Kokcu et al., 2007).

Dijagnoza spojenih blizanaca moguća je ultrazvukom već u prvom trimestru. Color Doppler i 3D ultrazvuk koriste se kao dopuna 2D ultrazvuku, za točnije utvrđivanja organa koje blizanci dijele i detaljniju klasifikaciju blizanaca (Mandy, 2016). Na temelju ultrazvučnog nalaza, roditeljima se ostavlja mogućnost odlučivanja o daljnjem tijeku trudnoće. Nakon porođaja, u nekim slučajevima, moguće je kirurško odvajanje, čiji uspjeh najviše ovisi o organima koje blizanci dijele.

### **6.3.2. SMRT JEDNOG FETUSA PRIJE TERMINA POROĐAJA**

Intrauterina smrt jednog blizanca događa se rijetko, ali pred liječnika postavlja težak zadatak o daljnjem praćenju i intervenciji u takvoj trudnoći. Ukoliko do smrti dođe u prvom trimestru, ostali fetusi najčešće nemaju težih posljedica. Takozvano nestajanje blizanca zapravo je česta pojava i u stranoj literaturi označuje se kao « vanishing twin ». S druge strane, smrt koja nastupi u drugom ili trećem trimestru ostavlja posljedice i na razvoj drugog preživjelog fetusa. Kao i ostale komplikacije multifetalne gestacije, i smrt jednog fetusa češće se viđa u monokorionskih trudnoća.



U istraživanju Promepelera, u slučaju smrti jednog blizanca unutar prvih 16 tjedana gestacije, preostali blizanac nije imao nikakve posljedice. U trudnoća u kojih je smrt nastupila nakon 16. tjedna preživjeli blizanac imao je incidenciju prijevremenog porođaja 50 %, incidenciju zaostajanja u rastu od 22 % te incidenciju perinatalne smrti od 13 % (Prömpeler et al., 1994).

Postoje brojni uzroci intrauterine smrti ploda. To mogu biti genetske ili anatomske abnormalnosti, abrupcija placente, placentarna insuficijencija, abnormalnosti pupkovine te brojne majčine bolesti, slično kao i kod gubitka jednog ploda. U monokorionskih trudnoća smrt fetusa može biti komplikacija sindroma blizanačke transfuzije, a u monoamnionske posljedica omatanja pupkovine oko vrata fetusa (Cleary-Goldman & D'Alton, 2004).

Posljedice koje nastaju za preživjeli plod mogu se podijeliti u dvije skupine: rizik od multicistične encefalomalacije i multiorganskog oštećenje u monokorionskih trudnoća te prijevremeni porođaj u monokorionskih i dikorionskih trudnoća (Burke, 1990). Jedna od teorija koja nastoji objasniti izvor oštećenja organa u drugog fetusa je ona po kojoj odumrli fetus stvara tromboplastinski materijal koji može dovesti do razvoja diseminirane intravaskularne koagulacije (Pritchard, 1955). No u praksi, poremećaji mehanizma zgrušavanja krvi obično se mogu registrirati samo promjenom laboratorijskih parametara u majke, bez kliničkih simptoma. Najčešće se nađe samo prolazno smanjenje vrijednosti fibrinogena (Škrablin, 2011). U svakom slučaju, potrebno je praćenje parametara koagulacije u tih žena.

U slučaju takvih trudnoća, na liječniku i obitelji je teška odluka kako nastaviti takvu trudnoću. Ukoliko je smrt nastupila blizu termina (nakon početka 34. tjedna), inducira se porođaj, vaginalni ili u slučaju indikacija za to, carski rez. Prije 34. tjedna primjenjuje se konzervativan pristup, prate se koagulacijski faktori (fibrinogen, protrombinsko vrijeme, broj trombocita), kompletna krvna slika, razine estriola i dr (Hanna & Hill, 1984).

## 7. TROPLODNA I VIŠEPLODNIJE TRUDNOĆE

Glavni uzrok porasta učestalosti trudnoća s više od dva fetusa upotreba je tehnika pomognute oplodnje.

### 7.1. TROPLODNE TRUDNOĆE

Troploidne trudnoće nose povećani rizik od komplikacija za majku i dijete, značajno viši nego blizanačke trudnoće ili trudnoće s jednim plodom.

Kao i u blizanačkih trudnoća, od iznimne je važnosti procjena korioničnosti i amnioničnosti. Postoji nekoliko kombinacija koje se mogu javiti u takvih trudnoća:

- trikorionska
- dikorionska koja može biti triamnionska ili diamnionska
- monokorionska triamnionska

I u troploidnih trudnoća manji je broj koriona i amniona povezan s većim rizikom od neželjenih posljedica. Tako je novorođenčad iz dikorionske trudnoće pod većim rizikom od vrlo niske rodne mase i porođaja prije 30. tjedna (Lopes Perdigao et al., 2016). Ta novorođenčad rađana je u prosjeku dva tjedna ranije nego novorođenčad iz trikorionskih trudnoća te je u njih češće došlo do smrti jednog ili dva ploda (Peress et al., 2017).

Monokorionske trudnoće dosta su rijetke, a u njih kao i u blizanačkih trudnoća, postoji opasnost od razvoja komplikacija zbog krvožilnih anastomoza. Monokorionske trudnoće trojaka s TTTS imaju viši perinatalni mortalitet i učestalost prijevremenog poroda od dikorionskih trudnoća s TTTS (Peeters et al., 2012).

Rast trojaka usporava se u usporedbi s rastom jednog ploda u 29. tjednu trudnoće. (Garite et al., 2004) O diskordantnom rastu je riječ kada postoji 20 do 25 % razlike u procijenjenoj težini najmanjeg u usporedbi s najvećim fetusom ( težina većeg – težina manjeg/ težina većeg fetusa). Zbog značajnog odstupanja od rasta i težine jednoploidnih trudnoća, sastavljene su

tablice specifične za trojke. Rodna masa trojaka u prosjeku je ispod 10. percentile rodne mase novorođenčadi iz jednoplodnih trudnoća ( Yuval et al., 1995).

Novorođenčad iz troplodnih trudnoća najviše je ugrožena zbog niske rodne mase i prijevremenog poroda. U trojaka je češća i pojava neuroloških oštećenja. Stoga se takve trudnoće pomno prate te postoji nekoliko mjera kojima se nastoji poboljšati ishod takvih trudnoća. To su: antenatalna primjena kortikosteroida i magnezijeva sulfata. Kortikosteroidi se primjenjuju već dugi niz godina u trudnica kojima prijeti prijevremeni porođaj, a prije 34. tjedna kako bi se pospješila maturacija pluća. Iskustvo u višeplođnim trudnoćama skromno je, ali neki autori opisali su pozitivan učinak i u višeplođnih trudnoća, gdje su kortikosteroidi ublažili RDS. (Al-Yatama et al., 2001). Magnezijev sulfat daje se radi svog nueroprotektivnog učinka (Marret & Ancel, 2016).

Od ostalih potpornih mjera kojima se nastoji poboljšati ishod troplodne trudnoće spominju se profilaktička serklaža, mirovanje te tokoliza, ali njihova djelotvornost nije dokazana (Hayes, 2017).

Premda je vaginalni porođaj u trojaka moguć, povezan je s većom potrebom majke za transfuzijom i upotrebom mehaničke ventilacije za dijete. (Lappen et al., 2016) Stoga neki autori savjetuju izbjegavanje vaginalnog porođaja u trojaka te ostavljaju carski rez kao jedinu opciju (Vintzileos et al., 2005).

## **7.2. TRUDNOĆE S VIŠE OD TRI PLODA**

Rijetke su trudnoće višeplođnije od trojaka te su iskustva s njima u literaturi ograničena. Sve komplikacije višeplođne trudnoće povećavaju se s brojem fetusa. Najznačajnije poteškoće višeplođnih trudnoća, prijevremeni porod i poremećaji rasta, potvrđuju tu paradigmu. Prijevremeni porođaj postaje to više moguć što je veći broj fetusa, a rodna masa postaje to manja. Povoljnim prognostičkim faktorom smatra se gestacijska dob veća od 30 tjedana i broj fetusa manji od 4 (Strauss et al., 2002).

Osim spomenutih, novorođenčad iz višeplođnijih trudnoća ima veću incidenciju respiratornog distresa s potrebom za mehaničkom ventilacijom, veću incidenciju intraventikularnog krvarenja, nekrotizirajućeg enterokolitisa i neonatalne sepse (Abu-Heija, 2003).

Prema studiji provedenoj u Zagrebu, u Klinici za porode i ženske bolesti, četvorci i petorci imali su lošiji ishod od trojaka. Riječ je o retrospektivnoj studiji na 64 trudnoće (od toga 52 trojke, 9 četvoraka i 3 petoraka). Četvorci i petorci imali su manju rodnu mase, niži Apgar, veći rizik od razvoja asfiksije i RDS-a te veći neonatalni i perinatalni mortalitet (Škrablin et al., 2000).

Strogo mirovanje savjetovano je za takve trudnoće, iako se danas sumnja u učinkovitost te metode. Porođaj se višeplođnih trudnoća uvijek odvija carskim rezom.

Premda su višeplođne trudnoće izložene visokom riziku za komplikacije, njihov je ishod danas ipak bolji nego što je bio kada su se tehnike pomognute oplodnje tek počele koristiti. Razlog tomu je značajan napredak neonatalne skrbi. Detaljno prenatalno praćenje, upotreba specifičnih percentila rasta i unapredovala neonatalna skrb omogućili su dramatično smanjenje intrauterinog i postnatalnog mortaliteta u usporedbi s višeplođnim trudnoćama od prije nekoliko desetaka godina (Abu-Heija, 2003).

## **8. ISHOD NOVOROĐENČADI IZ VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA**

Novorođenčad iz višeplođnih trudnoća ima znatno veći broj komplikacija nego novorođenčad iz jednoplođnih trudnoća. Perinatalni mortalitet takve novorođenčadi znatno je viši. Perinatalni mortalitet odnosi se na kasnu fetalnu smrt i smrt novorođenčadi u prvih sedam dana nakon rođenja. Dok je perinatalni mortalitet jednog ploda u SAD – u 6,2 na 1000 živorođenih, perinatalni mortalitet višeplođne novorođenčadi iznosi 33,2 na 1000 živorođenih. Tako visok mortalitet najčešće je posljedica prematurnosti i niske rodne mase (Zacharias, 2016).

Morbiditet takve novorođenčadi također je povećan. Vrlo često viđa se razvoj RDS – a jer se takva novorođenčad najčešće rađa prijevremeno. Rizik razvoja RDS –a još je i veći u blizanca koji je rođen drugi po redu te je taj rizik to veći uz veću gestacijsku dob (Hacking et al., 2001) Postoji i veća incidencija nekrotizirajućeg enterokolitsa, što je također bolest koja se češće javlja u prematurne novorođenčadi. Za razliku od RDS -a, nekrotizirajući enterokolitis češće se javlja u prvorodenog blizanca (Burjonrappa et al., 2014). Smatra se da višeplođna trudnoća per se ne utječe na razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa, nego je on posljedica prematurnosti i zastoja rasta (Wiswell & Hankins, 1988).

Od ostalih komplikacija neki autori spominju još i hipoglikemiju, hipokalcemiju i hiperbilirubinemiju (Ho & Wu, 1975).

## **8.1. KONGENITALNE ANOMALIJE**

Veća je učestalost kongenitalnih anomalija u novorođenčadi iz multifetalnih gestacija, nego jednoplodnih trudnoća, posebno u monokorionskih trudnoća.

U blizanaca se dvostruko češće nađu kardiovaskularne i probavne malformacije, nešto rjeđe malformacije središnjeg živčanog sustava, koštano – mišićnog sustava, uha i dišnog sustava nego u jednog ploda. Među specifičnim komplikacijama, značajno su češće makrocefalija, encefalokela, rascjep usne i nepca, anomalije dijafragme, srčane greške, traheozofagealna fistula, malformacije probavnog trakta, ingvinalna i umbilikalna hernija i cistični bubrezi (Myriantopoulos, 1975).

Sve malformacije češće su u monozigotnih blizanaca. Zanimljivo je da su, unatoč identičnoj genetskoj strukturi, monozigotni blizanci obično diskordantni za malformacije. Češće je malformacija prisutna samo u jednog blizanca, a ako je prisutna u oba, u jednoga je obično jače razvijena (Glinianaia et al., 2008). Čak se i u spojenih blizanaca mogu naći različitosti u organima koje ne dijele (Ornoy et al., 1980). Iz toga možemo zaključiti da razvoj blizanaca ne ovisi samo o genetskim uvjetima, nego i o epigenetskim mehanizmima, vaskularnim komunikacijama i drugim čimbenicima koji se još istražuju. Pojedini autori iz tog razloga smatraju da je za razvoj kongenitalnih anomalija rizik vezan prvenstveno uz monokorionske trudnoće (Glinianaia et al., 2008).

Jedan od razloga za veću učestalost anomalija u monokorionskih trudnoća jesu vaskularne anastomoze između novorođenčadi, uključujući sindrom blizanačke transfuzije koji može dovesti do poremećaja u razvoju srca blizanaca. Također smrt jednog od fetusa, u preživjelog blizanca povećava rizik od neurološkog oštećenja.

## **8.2. NEUROLOŠKO OŠTEĆENJE**

Zabilježena je i veća učestalost loših neuroloških posljedica među djecom iz mulifetalne gestacije. Prema multicentričnoj prospektivnoj kohortnoj studiji, neurološko oštećenje nađeno je u 10 % slučajeva, od čega 5 % s izoliranim motoričkim oštećenjem, 1,5 % s izoliranim mentalnim zaostajanjem, 1,5 % s kombiniranim motoričkim i mentalnim oštećenjem te 2 % s cerebralnom paralizom (Ortibus et al., 2009). Neurološka oštećenja češća su u blizanaca u kojih se razvio TTTS i kod kojih je došlo do smrti jednog fetusa tijekom trudnoće.

### **8.2.1. CEREBRALNA PARALIZA**

Cerebralna paraliza predstavlja širok skup simptoma koji uvelike otežavaju život djeteta, a uključuje poremećaje motoričkog sustava, najčešće uz otežano kretanje i ravnotežu te poremećaj mišićnog tonusa. Rizik od razvoja cerebralne paralize povišen je u preturne novorođenčadi i one s niskom rodnom masom. Kako su multifetalne trudnoće često vezano uz navedene komplikacije, veže ih se i uz veću učestalost cerebralne paralize (Blickstein I, 2002). Novorođenčad iz višeplođnih trudnoća ima 4,5 puta veći rizik od razvoja cerebralne paralize nego novorođenčad iz jednoplođnih trudnoća (Topp et al., 2004). Što je broj fetusa veći, to je veći rizik i pojave cerebralne paralize, s time da taj rizik raste eksponencijalno (Blickstein I, 2002).

Međutim, postoji i teorija kako okolnosti vezane uz začće blizanaca utječu na razvoj cerebralne paralize, neovisno o preturnosti i niskoj rodnoj masi (Blickstein I, 2004). Cerebralna paraliza češća je u monokorionskih blizanaca, vjerojatno zbog većeg rizika od razvoja komplikacija u takvih trudnoća. U monokorionskih trudnoća, češće dolazi i do smrti jednog blizanca. U preživjelog fetusa postoji veći rizik od razvoja cerebralne paralize, a taj rizik je još i veći ukoliko su fetusi istog spola (Glinianaia et al., 2002).

## **9. DOJENJE NOVOROĐENČADI IZ VIŠEPLODNIH TRUDNOĆA**

Majčino mlijeko najbolji je oblik prehrane za svu novorođenčad, kako za one iz jednoplodnih trudnoća, tako i za novorođenčad iz višeploidne trudnoće. Dojenje ima pozitivan učinak na komplikacije višeploidnih trudnoća kao što su nekrotizirajući enterokolitis, sepsa i prematurnost.

U posljednjih nekoliko desetaka godina u svijetu je prisutan porast kulture dojenja pa se tako i majke koje su nosile veći broj fetusa, češće odlučuju dojiti.

Iako postoje određene fiziološke i psihološke poteškoće u dojenju većeg broja djece, uz adekvatnu pripremu i edukaciju, moguće je nastaviti dojiti i veći broj novorođenčadi istovremeno.

Blizance je moguće dojiti istovremeno, individualno te na zahtjev ili prema već određenom rasporedu. Preporuča se izmjena dojki za hranjenje pojedinog djeteta. Što se tiče pozicije, postoje dvije pozicije za hranjenje blizanaca. To su: "double football", u kojoj majka drži glavice blizanaca u rukama i "double cradle", prilikom čega majka drži svako dijete u poziciji kolijevke, a novorođenčad se isprepleće na trbuhu majke (Flidel-Rimon & Shinwell, 2006). Jedna od teškoća s kojom se majke susreću jest briga o nedovoljnoj produkciji mlijeka. Ta briga je uglavnom neopravdana jer su opisani slučajevi gdje su majke uspješno dojile četvorke (Auer & Gromada, 1998) te čak premature četvorke (Mead et al., 1992).

Uspjeh i učestalost dojenja prije svega ovisi o edukacije majki o prednostima takvog načina hranjenja i pomoći medicinskog osoblja. (Leonard, 2002). Friedman i sur. pokazali su pozitivan učinak prenatalne konzultacije s neonatologom koji je ukazao na prednosti dojenja (Friedman et al., 2004).

## **10. MULTIFETALNA REDUKCIJA**

Kako su višeploidne trudnoće vezane uz povećani rizik od komplikacija za majku i dijete, vrlo je bitna prevencija nastanka višeploidnih trudnoća. Tako se pokušava smanjiti incidencija višeploidnih trudnoća nastalih u postupku medicinski pomognute oplodnje kako do višeploidne trudnoće uopće ne bi ni došlo usavršavanjem metode i standardizacijom postupka. Jedna od mogućnosti sprječavanja višeploidne trudnoće nakon što je ona nastala jest

multifetalana redukcija ili selektivna terminacija, postupak koji sa sobom nosi velike etičke dvojbe.

Nedvojbeno je kako nepovoljni ishodi višeplođnih trudnoća rastu s brojem fetusa. Rani mortalitet raste sa svakim dodatnim fetusom, čemu odgovara relativni rizik od 2,4 za trojke, 3,3 za četvorke i 10,5 za petorke (Salihu, 2003).

Uz medicinske poteškoće, tu su i ekonomske, socijalne i psihološke poteškoće za roditelje, koje bi se također trebale uzeti u obzir prilikom odlučivanja za fetalnu redukciju.

Procedura se obično izvodi za redukciju fetusa u trudnoćama s tri ili više fetusa, iznimno za blizance ukoliko za to postoji medicinska indikacija (Rochon & Stone, 2016). Moguća je redukcija samo jednog ili većeg broja fetusa. Primjenjuje se između 10. i 13. tjedna, aplikacijom kalijeva klorida u toraks fetusa. Odabir fetusa je nasumičan, odnosno ovisi o položaju te se odabire fetus koji je u najpovoljnijom položaju za pristup igle, obično u blizini prednjeg zida maternice. Postupku može prethoditi biopsija korionskih resica (chorionic villus sampling, CVS) kojom se potvrđuje da fetus koji je pošteđen nema kromosomskih anomalija (Stone & Eddleman, 2000).

S druge strane, selektivnom redukcijom uklanja se fetus koji ima određene anomalije, koje su pronađene ultrazvučnim pregledom ili invazivnom prenatalnom dijagnostikom.

Fetalna redukcija siguran je postupak koji poboljšava izgled novorođenčadi, u smislu smanjenja stope prijevremenog poroda i niske rodne mase (Razaz et al., 2017). Ishod redukcije trojaka na blizance sličan je ishodu blizanačke trudnoće koja nije reducirana kad se uspoređuju gestacijska dob pri porodu, rodna masa, spontani pobačaj prije 24. tjedna te razvoj gestacijskog dijabetesa i hipertenzije u majke (Zipori et al., 2017). Redukcija blizanaca na jedan plod smanjuje rizik od prijevremenog porođaja, spontanog pobačaja i razvoja gestacijskog dijabetesa (Haas et al., 2015).

Unatoč opisanim pozitivnim ishodima u literaturi, multifetalna redukcija nosi rizik od spontanog pobačaja nakon izvedenog postupka, koji je to veći što je veći broj reduciranih plodova (Antsaklis et al., 2004).



Uz sve navedeno, multifetalna redukcija i dalje ostaje kontroverzna tema zbog svojih etičkih implikacija. Predstavlja tešku odluku za liječnika i roditelje. Većina majki se, unatoč svemu, u ispitivanju provedenom dvije godine nakon provedenog postupka, izjasnila kako su zadovoljne svojom odlukom (Garel et al., 1997).

## **11. ZAHVALE**

Prije svega, zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc Emilji Juretić na razumijevanju, pomoći i vodstvu pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji za svu podršku koju su mi pružili tijekom studija.

Veliko hvala mojim prijateljima i kolegama na savjetima, razumijevanju i potpori tijekom ovih nekoliko godina.

## 12. LITERATURA

- Abu-Heija AT (2003) Maternal and neonatal outcome of high order gestation. Arch Gynecol Obstet 268:15-18
- Al-Yatama MK, Al Essa M, Omu AE, Al-Shamali I, Egbase P, Rashwan N (2001) Effect of repeated doses of dexamethasone on the incidence and severity of respiratory distress syndrome in multifetal gestation between 24 and 34 weeks. Gynecol Obstet Invest. 52:26-33.
- Antsaklis A, Souka AP, Daskalakis G, Papantoniou N, Koutra P, Kavalakis Y, Mesogitis S. (2004) Pregnancy outcome after multifetal pregnancy reduction. J Matern Fetal Neonatal Med. 16:27-31.
- Auer C, Gromada KK (1998) A case report of breastfeeding quadruplets: factors perceived as affecting breastfeeding. J Hum Lact. 14:135-141.
- Basso O, Nohr EA, Christensen K, Olsen J. (2004). Risk of Twinning as a Function of Maternal Height and Body Mass Index. JAMA 291(13):1564-1566.
- Benirschke K, Kim CK (1973). Multiple pregnancy.1.N Engl J Med 288:1276
- Blickstein I (2002) Cerebral palsy in multifoetal pregnancies. Dev Med Child Neurol. 44:352-355.
- Blickstein I (2004) Do multiple gestations raise the risk of cerebral palsy? Clin Perinatol. 31:395-408.
- Blickstein I, Kalish RB. (2003) Birthweight discordance in multiple pregnancy. Twin Res 6:526-531.
- Blumenfeld YJ, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Sciscione A, Peaceman AM, Reddy UM, Varner MW, Malone FD, Iams JD, Mercer BM, Thorp JM Jr, Sorokin Y, Carpenter MW, Lo J, Ramin SM, Harper M (2014). Accuracy of sonographic chorionicity classification in twin gestations. 33:2187-2192
- Burjonrappa SC, Shea B, Goorah D (2014) NEC in Twin Pregnancies: Incidence and Outcomes. J Neonatal Surg 3: 45.
- Burke MS (1990) Single Fetal Demise in Twin Gestation. Clin Obstet Gynecol. 33: 69-78
- Cameron AH. (1968) The Birmingham twin survey. Proc R Soc Med 61:229-234

- Chasen ST, Chervenak FA (2017) Twin pregnancy: Prenatal issues. In V.A. Barrs (Ed.) UpToDate Retrieved March 2017 <http://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-prenatal-issues>
- Chrousos GP (2009) The Gonadal Hormones & Inhibitors. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. New York City: McGraw Hill
- Cleary-Goldman J, D'Alton M. (2004) Management of single fetal demise in a multiple gestation. *Obstet Gynecol Surv* 59:285-298.
- Crombleholme TM (2003) The treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Semin Pediatr Surg*.12:175-181.
- Dashe JS, McIntire DD, Santos-Ramos R, Leveno KJ (2000) Impact of head-to-abdominal circumference asymmetry on outcomes in growth-discordant twins *Am J Obstet Gynecol* 6: 1082-1087
- De Groot R, Van Den Wijngaard JP, Umur A, Beek JF, Nikkels PG, Van Gemert MJ (2007). Modeling acardiac twin pregnancies. *Ann N Y Acad Sci*. 1101:235-249
- Dehbashi S1, Vafaei H, Parsanezhad MD, Alborzi S. (2006) Time of initiation of clomiphene citrate and pregnancy rate in polycystic ovarian syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 93:44-48
- Denbow L, Cox P, Tyler M, Hammal D, Fisk N (2000) Placental angiarchitecture in monochorionic twin pregnancies: Relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 182: 417-426
- Dubé J, Dodds L, Armson A (2002). Does chorionicity or zygosity predict adverse perinatal outcomes in twins. *Am J Obstet Gynecol* 186:579-583
- Đelmiš J, Orešković S (2014) *Fetalna medicina o opstetricija*. Zagreb. Medicinska naklada
- Fauser BC, Van Heusden AM (1997). Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev*. 18:71-106
- Fauser BCJM (2016) Overview of ovulation induction. In K.A. Martin (Ed.) *UpToDate*. Retrieved March 2017, from <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-ovulation-induction>
- Fell D,B., Joseph K.S. (2012) Temporal trends in the frequency of twins and higher-order multiple births in Canada and the United States. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012. 12:103
- Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, Sambataro M, Falbo A. (1994). Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone:

- prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 79:1215-1210.
- Flidel-Rimon O, Shinwell ES. Breast feeding twins and high multiples. (2006) *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 91:377-380
- Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Roman AS, Saltzman DH (2011) Intrauterine growth restriction in twin pregnancies: Incidence and associated risk factors. *Am J Perinatol* 28:267-272
- Friedman S, Flidel-Rimon O, Lavie E, Shinwell ES (2004) The effect of prenatal consultation with a neonatologist on human milk feeding in preterm infants. *Acta Paediatr*: 93:775-778
- Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA (2004) Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 191:700-707
- Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, Loos RJ, Souren NY, Paulussen AD, Zeegers MP, Derom R, Vlietinck R, Nijhuis JG. (2008) Twin-specific intrauterine 'growth' charts based on cross-sectional birthweight data. *Twin Res Hum Genet* 11:224-235.
- Glinianaia SV, Pharoah PO, Wright C, Rankin JM; Northern Region Perinatal Mortality Survey Steering Group. (2002) Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 86:9-15.
- Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. (2008) Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 23:1306-1311
- Grumbach K, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Gabbe SV, Mennuti MT (1986) Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology.* 158:237-241.
- Haas J, Mohr Sasson A, Barzilay E, Mazaki Tovi S, Orvieto R, Weisz B, Lipitz S, Yinon Y (2015) Perinatal outcome after fetal reduction from twin to singleton: to reduce or not to reduce? *Fertil Steril* 103:428-432
- Hacking D, Watkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T. (2001) Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 84:117-121.
- Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. (1998) How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 179:682-685.
- Hanafy A, Peterson M (1997) Twin-Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence: Case Reports and Review of Literature. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 37:187-191

- Hayes EJ (2017) Triplet pregnancy. In V. A. Barss (Ed.) UpToDate Retrieved February 2017  
<http://www.uptodate.com/contents/triplet-pregnancy>
- Ho SK, Wu PY. (1975) Perinatal factors and neonatal morbidity in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 122:979-987.
- Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z (1995). A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 63:729-733
- Ierullo AM, Papageorghiou AT, Bhide A, Fratelli N, Thilaganathan B (2007) Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator 114: 689–693
- Kaufman MH (2004) The embryology of conjoined twins. *Childs Nerv Syst* 20:508-525
- Kingdom JC, Nevo O, Murphy KE (2005) Discordant growth in twins. *Prenat Diagn.* 25:759-765.
- Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tasdemir M, Tasdemir I, Tanaka T (1995) Prospective evaluation of simple morphological criteria for embryo selection in double embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 10:2999-3003.
- Kokcu A, Cetinkaya MB, Aydin O, Tosun M. (2007). Conjoined twins: historical perspective and report of a case. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:349-356.
- Kontopoulos E, Chmait RH, Quintero RA. (2016) Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment. *Twin Res Hum Genet.* 19:175-183
- Kulkarni AD1, Jamieson DJ, Jones HW Jr, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M, Adashi EY. (2013). Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 369(23):2218-2225
- Kuvačić I, Škrablin – Kučić S (2003) *Perinatologija danas*. Zagreb. Nakladni zavod Matice hrvatske, Zagreb
- Lappen JR, Hackney DN, Bailit JL (2016) Maternal and neonatal outcomes of attempted vaginal compared with planned cesarean delivery in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 215:493.e1-6.
- Leonard LG (2002) Breastfeeding higher order multiples: enhancing support during the postpartum hospitalization period. *Hum Lact.* 18:386-392
- Lopes Perdigo J, Straub H, Zhou Y, Gonzalez A, Ismail M, Ouyang DW (2016) Perinatal and obstetric outcomes of dichorionic vs trichorionic triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 214: 659.e1-5

- Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP (2009): Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size, and consequences. *Am J Obstet Gynecol* 201:66.e1–e4
- Lutfi, S., Allen, V. M., Fahey, J., O'Connell, C. M., & Vincer, M. J. (2004). Twin-twin transfusion syndrome:
- Mandy GT (2016) Neonatal complications, outcome, and management of multiple births. In M.S. Kim (Ed.) *UpToDate* Retrieved February 2017  
<https://www.uptodate.com/contents/neonatal-complications-outcome-and-management-of-multiple-births>
- Manzanares S, Sanchez-Gila M, Moreno-Martinez MD, Ramirez-Arredondo A, Pineda A (2013) Perinatal outcomes in preterm growth-restricted twins: Effects of gestational age and fetal condition. *Twin Res. Hum. Genet.* 16: 727-731
- Marret S, Ancel PY (2016) Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate. *Gynecol Obstet Biol Reprod.* 45:1418-1433
- Maruotti GM, Saccone G, Morlando M, Martinelli P (2016). First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 202:66-70
- Mastrobattista JM, Lucas MJ (2016) Diagnosis and management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. In V.A. Barss (Ed.) *UpToDate*. Retrieved February 1, 2017, from <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-depression-in-adults>
- Michael J Lucas, MD, MPH Masters SB (2009) *Hypothalamic & Pituitary Hormones U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology.* New York City: McGraw Hill
- Mead LJ, Chuffo R, Lawlor-Klean P, Meier PP. (1992) Breastfeeding success with preterm quadruplets. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 21:221-227.
- Moore RK, Erickson GF, Shimasaki S (2004). Are BMP-15 and GDF-9 primary determinants of ovulation quota in mammals? *Trends Endocrinol Metab*, 15(8):356-361.
- Murphy MF, Campbell MJ, Bone M. (1989). Is there an increased risk of twinning after discontinuation of the oral contraceptive pill? *J Epidemiol Community Health* 43(3):275-279.
- Myriantopoulos NC (1975) Congenital malformations in twins: epidemiologic survey. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 11:1-39.

- Nikkels PG, Hack KE, van Gemert MJ(2008). Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol.* 61:1247-1253
- Nylander PP (1981). The factors that influence twinning rates. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 30(3):189-202.
- Ornoy A, Navot D, Menashi M, Laufer N, Chemke J (1980) Asymmetry and discordance for congenital anomalies in conjoined twins: a report of six cases. *Teratology.* 22:145-154.
- Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandebussche FP, Walther FJ, Diemert A, Hecher K, Lagae L, De Cock P, Lewi PJ, Lewi L. (2009). The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol.* 200:494.e1-8
- Papanna R, Johnson A, (2017) Twin-twin transfusion syndrome and twin anemia polycythemia sequence: Pathogenesis and diagnosis. In V.A. Barrs (Ed.) *UpToDate* Retrieved March 2017 <http://www.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-and-twin-anemia-polycythemia-sequence-pathogenesis-and-diagnosis>
- Peeters SH, Middeldorp JM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D (2012) Monochorionic triplets complicated by fetofetal transfusion syndrome: a case series and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 32:239-345.
- Peress DA, Peaceman AM, Yee LM. (2017) Evaluation of Trichorionic versus Dichorionic Triplet Gestations from 2005 to 2016 in a Large, Referral Maternity Center. *Am J Perinatol* 34:599-605.
- Pritchard JA, Ratnoff OD (1955) Studies of fibrinogen and other hemostatic factors in women with intrauterine death and delayed delivery. *Surg Gynecol Obstet.* 101:467-477
- Prömpeler HJ1, Madjar H, Klosa W, du Bois A, Zahradnik HP, Schillinger H, Breckwoldt M. (1994) Twin pregnancies with single fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73:205-208.
- Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. (2000) Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 230-236
- Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH.(2003) Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 188:1333-1340



- Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. (2007) Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 20:763-768.
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. (1999) Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 19:550-555.
- Razaz N, Avitan T, Ting J, Pressey T, Joseph KS (2017) Multifetal reduction of triplets to twins compared with non-reduced twins: a meta-analysis. *CMAJ.* 189:652-658
- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. (2006) 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.* 194:796-803.
- Rochon M, Stone J (2016) Multifetal pregnancy reduction and selective termination. In K. Eckler (Ed.) *UpToDate* Retrieved February 2017  
<http://www.uptodate.com/contents/multifetal-pregnancy-reduction-and-selective-termination>
- Rossi AC, D'Addario V (2008) Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 198:147-152.
- Rothman KJ (1997). Fetal loss, twinning and birth weight after oral-contraceptive use. *N Engl J Med.* 297(9):468-471
- Roux C (1959) Action teratogene de la prochlorpemazine. *Arch Fr Pediatr* 16:968-971
- Salihu HM, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR (2003) Potentially preventable excess mortality among higher order multiples. *Obstet Gynecol* 102:679-684
- Scardo JA, Ellings JM, Newman RB (1995) Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 173:1376-1380
- Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. (1997) The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*;104:1203-7..
- Seli E, Arici A (2016). Ovulation induction with clomiphene citrate. In K.A.Martin (Ed.) *UpToDate.* Retrieved February 1, 2017, from  
<http://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate>
- Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasmán SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FPHA, Lopriore E (2010) *Fetal Diagn Ther* 27:181-190
- Smits J, Monden C (2011) Twinning across the Developing World. *PLoS One* 6: e25239

- Staessen C, Camus M, Bollen N, Devroey P, Van Steirteghem AC. (1992) The relationship between embryo quality and the occurrence of multiple pregnancies. *Fertil Steril.* 57:626-630
- Stone J, Eddleman K (2000) Multifetal pregnancy reduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 12:491-496.
- Strandell A, Bergh C, Lundin K (2000) Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. *Hum Reprod* 15: 2520-2525.
- Strauss A, Paek BW, Genzel-Boroviczeny O, Schulze A, Janssen U, Hepp H (2002). Multifetal gestation – Maternal and Perinatal outcome of 112 pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 17:209-217
- Škrablin (2014) *Višeploidne trudnoće U: Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb. Medicinska Naklada*
- Škrablin S, Kuvačić I, Pavičić D, Kalafatić D, Goluža T (2000) Maternal neonatal outcome in quadraplet and quintaplet versus triplet gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 88:147-152
- Tiitinen A, Gissler M (2004). Effect of in vitro fertilization practices on multiple pregnancy rates in Finland. *Fertil Steril.* 82:1689-1690
- Topp M, Huusom LD, Langhoff-Roos J, Delhumeau C, Hutton JL, Dolk H; SCPE Collaborative Group. (2004) Multiple birth and cerebral palsy in Europe: a multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83:548-553.
- Townsend RR, Simpson GF, Filly RA (1988). Membrane thickness in ultrasound prediction of chorionicity of twin gestations. *J Ultrasound Med.* 7: 327-332
- van de Waarsenburg MK, Hack KE, Rijpma RJ, Mulder EJ, Pistorius L, Derks JB (2015) Ultrasonographic prediction of birth weight discordance in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 35:906-912
- Victoria A, Mora G, Arias F (2001) Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol.* 97:310-315.
- Vintzileos AM, Ananth CV, Kontopoulos E, Smulian JC (2005) Mode of delivery and risk of stillbirth and infant mortality in triplet gestations: United States, 1995 through 1998. *Am J Obstet Gynecol.* 192:464-469.
- Weiss NS1, Nahuis M, Bayram N, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M. (2015). Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* Issue 9. Art. No.: CD010290

- White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, Hamilton-Fairley D, Franks S.(1996) Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3821-3824.
- Wiswell TE, Hankins CT (1988) Twins and triplets with necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child.* 142:1004-1006.
- Wood SL, St Onge R, Connors G, Elliot PD (1996). Evaluation of the twin peak or lambda sign in determining chorionicity in multiple pregnancy. *Obstet Gynecol.* 88: 6-9.
- Yuval Y, Seidman DS, Achiron R, Goldenberg M, Alcalay M, Mashiach S, Lipitz S. (1995) Intrauterine growth of triplets as estimated from liveborn birth weight data. *Ultrasound Obstet Gynecol* 6:345-348.
- Zacharias N (2016) Perinatal mortality In M.S. Kim (Ed.)*UpToDate* Retrieved February 2017 <https://www.uptodate.com/contents/perinatal-mortality>
- Zipori Y, Haas J, Berger H, Barzilay E.(2017) Multifetal reduction of triplets to twins compared with non-reduced twins: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 48:105-106

### 13. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Valentina Marinović

Datum rođenja: 27.6.1991.

Mjesto rođenja: Zenica, Republika Bosna i Hercegovina

#### ŠKOLOVANJE

2010. – 2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2006. – 2010. XV gimnazija

1998. – 2006. Osnovna škola Mladost

#### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2010. – 2017. sudjelovanje u radu studentske organizacije CroMSIC

2013. sudjelovanje u međunarodnoj razmjeni studenata medicine u Čileu

2015. sudjelovanje u međunarodnoj razmjeni studenata medicine u Japanu

#### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

- aktivno služenje engleskim i francuskim jezikom

#### HOBIJI

- plivanje