

Komplikacije bilizanačke trudnoće

Ivanišević, Lana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:216010>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Lana Ivanišević

Komplikacije blizanačke trudnoće

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Merkur pod vodstvom prof. dr. sc. Ratka Matijevića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

KRATICE

AA – arterio-arterijske

AC – engl. *abdominal circumference*

ART – engl. *assisted reproductive technique*

AV – arterio-venske

BMI – engl. *body mass index*

CD – Color Doppler

CRL – engl. *crown-rump length*

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

fFN – fetalni fibronektin

FSH – folikul stimulirajući hormon

hCG – humani korionski gonadotropin

ICSI – engl. *intracytoplasmic sperm injection*

IUT – intrauterina transfuzija

IVF – engl. *in vitro fertilization*

MCA-PSV – engl. *middle cerebral artery-peak systolic velocity*

MoM – višekratnik medijana

MR – magnetska rezonancija

OGTT – engl. *oral glucose tolerance test*

OHK – oralna hormonalna kontracepcija

RFA – radiofrekventna ablacija

RI – engl. *resistance index*

sIUFD – engl. *single intrauterine fetal demise*

sIUGR – engl. *selective intrauterine growth restriction*

TAPS – engl. *twin anemia-polycythemia sequence*

TRAP – engl. *twin reversed arterial perfusion sequence*

TTTS – engl. *twin-to-twin transfusion syndrome*

VV – vensko-venske

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. ZIGOTNOST I KORIONICITET	1
1.2. ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA	2
1.3. ULTRAZVUČNO ODREĐIVANJE KORIONICITETA, AMNIOCITETA I ZIGOTNOSTI.....	2
1.4. PRILAGODBE MAJKE NA BLIZANAČKU TRUDNOĆU I MATERNALNE KOMPLIKACIJE.....	3
1.5. ANTENATALNA SKRB	4
1.6. RIZICI I KOMPLIKACIJE	6
1.7. POROĐAJ.....	7
2. TRANSFUZIJSKI SINDROM IZMEĐU BLIZANACA.....	7
2.1. ETIOLOGIJA.....	8
2.2. KLINIČKA SLIKA.....	8
2.3. DIJAGNOSTIKA.....	8
2.4. KLASIFIKACIJA	9
2.5. LIJEČENJE	10
2.6. PROGNOZA.....	12
3. SINDROM ANEMIJE I POLICITEMIJE BLIZANACA	12
3.1. ETIOLOGIJA.....	13
3.2. KLINIČKA SLIKA.....	13
3.3. DIJAGNOSTIKA.....	13
3.4. KLASIFIKACIJA	14
3.5. LIJEČENJE	15
3.6. KOMPLIKACIJE I PROGNOZA.....	15
4. POVRATNA ARTERIJSKA PERFUZIJA BLIZANACA.....	16
4.1. ETIOLOGIJA.....	16
4.2. KLINIČKA SLIKA.....	16
4.3. KLASIFIKACIJA I TERMINOLOGIJA.....	17
4.4. DIJAGNOSTIKA.....	17
4.5. LIJEČENJE	18
4.6. PROGNOZA.....	19
5. SPOJENI BLIZANCI.....	19
5.1. ETIOLOGIJA.....	19
5.2. TERMINOLOGIJA I KLASIFIKACIJA.....	20
5.3. KLINIČKA SLIKA.....	21

5.4.	DIJAGNOSTIKA.....	21
5.5.	LIJEČENJE	21
5.6.	PROGNOZA.....	22
6.	SMRT JEDNOG FETUSA TIJEKOM TRUDNOĆE	23
6.1.	ETIOLOGIJA.....	23
6.2.	PATOFIZIOLOGIJA.....	23
6.3.	KLINIČKI ZNAČAJ	24
6.4.	SINDROM NESTAJUĆEG BLIZANCA	24
6.5.	SMRT JEDNOG FETUSA NAKON PRVOG TROMJESEČJA	24
6.6.	DIJAGNOSTIKA I PRISTUP LIJEČENJU	25
6.7.	PROGNOZA.....	26
7.	SELEKTIVNI INTRAUTERINI ZASTOJ U RASTU.....	26
7.1.	ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA.....	27
7.2.	KLINIČKI ZNAČAJ	27
7.3.	DIJAGNOSTIKA.....	28
7.4.	LIJEČENJE	29
7.5.	PROGNOZA.....	30
8.	ZAKLJUČAK	30
9.	ZAHVALE.....	31
10.	LITERATURA	32
11.	ŽIVOTOPIS	41

SAŽETAK

Naslov rada: Komplikacije blizanačke trudnoće

Autor: Lana Ivanišević

Blizanačke trudnoće danas su sve češće. Razlog tomu češće je korištenje metoda medicinski potpomognute oplodnje i starija dob majke. Temeljno načelo u postavljanju dijagnoze blizanačke trudnoće određivanje je korioniciteta. Monokorionske trudnoće rizičnije su od dikorionskih, povezane su s lošijim perinatalnim ishodom i specifičnim komplikacijama poput transfuzijskog sindroma između blizanaca (TTTS – engl. *twin-to-twin transfusion syndrome*), sindroma anemije i policitemije blizanaca (TAPS – engl. *twin anemia-polycythemia sequence*) i povratne arterijske perfuzije blizanaca (TRAP – engl. *twin reversed arterial perfusion sequence*). Hemodinamska neravnoteža između dvaju fetusa nastaje zbog neravnomjerne podjele placente i abnormalnog protoka krvi kroz trasplacentarne anastomoze. Glavne su dijagnostičke metode za otkrivanje navedenih komplikacija ultrazvuk i obojeni dopler (engl. *color Doppler*). Navedene metode najčešće se nadopunjuju magnetskom rezonancijom i fetalnom ehokardiografijom. Kako bi pravovremeno mogla biti pružena odgovarajuća antenatalna skrb, ključno je što ranije utvrđivanje korioniciteta i intenzivno praćenje blizanačke trudnoće, posebice monokorionske. U sklopu antenatalne skrbi postoji nekoliko modaliteta liječenja navedenih stanja: ekspektativne metode sa simptomatskim liječenjem, invazivne metode fetalne terapije i elektivni porođaj. Svaka od njih ima određene prednosti i nedostatke te nisu jasno utvrđene smjernice, već je pristup individualan i ovisi o mnogim čimbenicima. Među invazivnim metodama liječenja ističe se endoskopska laserska koagulacija vaskularnih anastomoza i Solomonove metoda kao zlatni standard u liječenju TTTS-a.

Ključne riječi: blizanačka trudnoća, korionicitet, antenatalna skrb

SUMMARY

Title: Twin pregnancy complications

Author: Lana Ivanišević

Twin pregnancies are becoming more common today, the reason being the overall development of medically assisted fertilization and the older age of the mother. The basis of the twin pregnancy diagnosis is the determination of chorionicity. Monochorionic pregnancies are riskier than the dichorionic ones, as they are associated with a worse perinatal outcome and specific complications such as twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP) and twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). The reason for the occurrence of hemodynamic imbalances between two fetuses is the uneven division of the placenta and the existence of abnormal flow through transplacental anastomoses. The main diagnostic methods for detecting these complications are either ultrasound or Color Doppler. They are usually accompanied by magnetic resonance imaging, echocardiography, and flow measurement in the artery of the cerebral media. In order to provide adequate antenatal care in a timely manner, it is crucial to determine the chronicity, and to intensively monitor such pregnancies as soon as possible. Within antenatal care, there are several treatment modalities: expectant methods with symptomatic treatment, invasive methods and elective delivery. Each method has certain disadvantages and advantages. There are no fully established guidelines, so the approach is individual and dependent on many factors. Among the invasive methods of treatment, the endoscopic laser coagulation of vascular anastomoses and the Solomon method stand out as the gold standard in the treatment of TTTS.

Key words: twin pregnancy, chorionicity, antenatal care, TTTS

1. UVOD

Blizanačka trudnoća postojanje je dvaju fetusa tijekom jedne trudnoće (1). Ona je najčešći oblik višepodne trudnoće, odnosno 95 % svih višepodnih trudnoća blizanačke su trudnoće (2).

1.1. ZIGOTNOST I KORIONICITET

Blizanačka trudnoća može biti monozigotna ili dizigotna. Ako se blizanačka trudnoća razvila od samo jedne oplodene jajne stanice, nastaju jednojajčani ili monozigotni blizanci. Kada su oplodene dvije jajne stanice razvit će se dvojajčani, tj. dizigotni blizanci. Budući da su dizigotni blizanci nastali od dviju različitih jajnih stanica, odvojeno se razvijaju u maternici, uvijek su diamnijski i dikorionski. Monozigotne blizance razlikujemo prema vremenu proteklom između oplodnje i podjele embrija. Dođe li do podjele embrija unutar prvih 72 sati, nastaju diamnijski dikorionski monozigotni blizanci koje odjeljuje debeli četveroslojni septum amnija i koriona. Dogodi li se podjela embrija između četvrtog i osmog dana nakon oplodnje, korion je već tada formiran pa nastaju diamnijski monokorionski monozigotni blizanci, razdvojeni tankim dvoslojnim septumom amnija. Nadalje, pri podjeli embrija nakon više od osam dana od oplodnje razvijaju se monoamnijski monokorionski monozigotni blizanci, dijeleći jedan zajednički amnion, bez međublizanačkog septuma (3). Ako se dioba embrija dogodi nakon 13. dana od oplodnje, nastaju nepotpuno podijeljeni, odnosno spojeni blizanci. Oko dvije trećine svih blizanačkih trudnoća dizigotne su, dok je jedna trećina monozigotna (4). Do razdvajanja embrija najčešće dolazi između četvrtog i osmog dana nakon oplodnje, stoga su i najčešći diamnijski monokorionski blizanci koji čine 70 – 75 % svih monozigotnih trudnoća. Najrjeđi su monoamnijski monokorionski blizanci koji čine samo 1 – 2 % svih blizanačkih trudnoća (Tablica 1) (5).

Tablica 1. Vrste placentacije u monozigotnih blizanaca (5)

vrijeme diobe oplodene jajne stanice	vrsta placentacije	incidencija (%)
< 72 sata	diamnijski dikorionski	25 - 30
4 - 8 dana	diamnijski monokorionski	70 - 75
8 - 12 dana	monoamnijski monokorionski	1 - 2
≥ 13 dan	nepotpuno podijeljeni	vrlo rijetko

1.2. ETIOLOGIJA I EPIDEMIOLOGIJA

Incidencija blizanačkih trudnoća u svijetu u stalnom je porastu zbog češće uporabe metoda medicinski potpomognute oplodnje (ART – engl. *assisted reproductive technique*). Globalna je incidencija višeplođnih trudnoća u svijetu 32/1000 (3,2 %) (6). Veća koncentracija folikul stimulirajućeg hormona (FSH) povezuje se s većom učestalosti dizigotne trudnoće (5). Incidencija dizigotne trudnoće povezana je s geografskim položajem i etnicitetom. Naime, najveća je incidencija dizigotnih trudnoća među ženama crne rase, a najmanja u žutoj rasi. Stoga je u Nigeriji najveća incidencija blizanačkih trudnoća, a u Japanu najmanja (2). Incidencija se također povećava sa starijom dobi majke. Čimbenici koji također imaju utjecaj su: terapija oralnim kontraceptivima, povratni skok FSH-a nakon prestanka uzimanja oralne hormonalne kontracepcije (OHK), pozitivna obiteljska anamneza s majčine strane te potpomognuta oplodnja (4, 5, 7). Nasuprot dizigotnoj trudnoći razlozi nastanka monozigotne trudnoće nisu sasvim jasni. No smatra se kako najvažniji utjecaj imaju genetički čimbenici i *in vitro* oplodnja (IVF – engl. *in vitro fertilization*) jer mehanizam IVF-a može ozlijediti *zonu pellucida* zbog čega dolazi do podjele jedne oplođene jajne stanice. Postoje mišljenja da monozigotni blizanci nastaju zbog oplodnje jajne stanice s krhkom *zonom pellucida* zbog čega dolazi do razdiobe jajne stanice i nastanka monozigotnih blizanaca (5).

1.3. ULTRAZVUČNO ODREĐIVANJE KORIONICITETA, AMNIOCITETA I ZIGOTNOSTI

U dijagnostici svake trudnoće, pa tako i višeplođne, nezaobilazna je dijagnostička metoda ultrazvuk. Ultrazvučno određujemo jesu li plodovi živi, određujemo njihov korionicitet i amniocitet, gestacijsku dob, lokalizaciju placente, količinu plodne vode te položaj i namještaj fetusa (8).

Točno i rano određivanje korioniciteta blizanaca iznimno je važno jer taj podatak upućuje na rizike nastanka komplikacija u trudnoći i mogući tijek trudnoće, a sukladno s tim omogućuje daljnje pružanje odgovarajuće antenatalne skrbi (5, 8 – 10). Optimalno razdoblje određivanja korioniciteta kraj je prvog ili najkasnije početak drugog tromjesečja trudnoće, prema načelu "što prije to bolje", ali ipak ne prerano (9). U ranoj dijagnostici prednost se daje transvaginalnom ultrazvuku u odnosu na transabdominalni (11). Štoviše, primjenom transvaginalnog ultrazvuka moguće je detektirati odvojene gestacijske vreće te time i korionicitet već u petom tjednu trudnoće (5).

Broj gestacijskih vreća ultrazvučno se promatra između 6. i 10. tjedna trudnoće kada se određuje i korionicitet. Nalaz dva fetusa u dvjema zasebnim gestacijskim vrećama govori u prilog dikorionskoj trudnoći (12). Utvrdi li se postojanje samo jedne gestacijske vreće,

podijeljene tankom membranom amniona, zaključuje se da se radi o monokorionskoj trudnoći. U ranoj trudnoći ponekad je teško uočiti tanku membranu koja odjeljuje fetuse. U tom slučaju mogu se prebrojati žumanjčane vreće koje odgovaraju broju amniona (5). Nakon 10. tjedna više se ne mogu razlučiti odvojene gestacijske vreće. Stoga se između 11. i 14. tjedna gestacije ultrazvučni nalaz korioniciteta i amniociteta temelji na određivanju spola fetusa, broju placenta, postojanju tzv. lambda znaka (engl. *twin peak sign*) ili postojanju T-znaka i karakteristikama međublizanačke membrane (5,8,12,13). Različiti spolovi fetusa upućuju na dikorionicitet. Međutim, ovo nije pouzdan pokazatelj jer kod jednakih spolova fetusa moguć je monokorionicitet i dikorionicitet (12). Ako su ultrazvučno nađene dvije placente, riječ je o dikorionicitetu, a ako se nailazi na jednu veliku placentu, tada se radi o monokorionicitetu (8). Sljedeći je korak ultrazvučne pretrage traženje lambda ili T-znaka. Lambda znak trokutasta je projekcija korionskog tkiva jednake ehogenosti kao i placenta tipična za dikorionske trudnoće (9). Ultrazvučno nađen T-znak govori u prilog monokorionskoj trudnoći (13). T-znak predstavlja tanku međublizanačku membranu sastavljenu od dvaju amniona, čija se projekcija pod pravim kutom odvaja od placente i izgleda poput slova T (14). Krajem drugog tromjesečja u nekim slučajevima lambda znak nestaje pa je zato preporučljivo što ranije odrediti korionicitet blizanačke trudnoće (13). Karakteristično je da se međublizanačka membrana dikorionskih blizanaca sastoji od četiriju sloja (dva sloja amniona i dva sloja koriona) debljine membrane > 2 mm. Međutim, u monokorionskoj trudnoći debljina je membrane ≤ 2 mm (8). U slučaju da međublizanačka membrana nije pronađena, indikativna je monoamnijska monokorionska trudnoća (7,8). U praćenju monoamnijske trudnoće od koristi je obojeni dopler (CD – engl. *color Doppler*) pomoću kojeg se uočavaju isprepletene pupkovine. Ultrazvučno se također može uočiti isprepletanje udova dvaju fetusa što ukazuje na monoamnijsku monokorionsku trudnoću (8).

Zigotnost se utvrđuje na temelju prethodno navedenih ultrazvučnih nalaza. Prisutnost samo jednog koriona dovodi do zaključka da se radi o monozigotnim blizancima. Nalaz različitih spolova blizanaca potvrđuje da su oni dizigotni (5).

1.4. PRILAGODBE MAJKE NA BLIZANAČKU TRUDNOĆU I MATERNALNE KOMPLIKACIJE

Stupanj fiziološke adaptacije majke značajno se povećava u višeplođnim trudnoćama u usporedbi s jednoplođnim trudnoćama.

Potrebne su veće prilagodbe kardiovaskularnog sustava. Naime, u jednoplođnoj trudnoći ukupan volumen krvi povećava se za otprilike 2 L, dok se u blizanačkoj trudnoći povećava i do 3 L i više, što predstavlja veliko opterećenje za srčani mišić (3). Volumen plazme u usporedbi s krvnim stanicama neproporcionalno se povećava. Zbog toga pada koloidno-onkotski tlak, a

posljedično nastaju periferni edemi te je veći rizik pulmonalnog i perikardijalnog izljeva (5). Nerazmjerno povećanje volumena plazme uzrokuje hematološke promjene. Smanjenje koncentracije eritrocita i imunoglobulina dovodi do hemodilucijske anemije i veće osjetljivosti na infekcije, uz pojavu trombocitopenije. Anemija nastaje i zbog nedostatka željeza (15). Rizik od preeklampsije i gestacijske hipertenzije u višeploidnoj trudnoći udvostručuje se spram jednoploidne trudnoće. Također, povećava se rizik od abrupcije placente (3,16). Maternica u 25. tjednu blizanačke trudnoće otprilike je jednaka veličini maternice jednoploidne trudnoće u terminu poroda. Dakle, do termina poroda blizanačke trudnoće maternica se može povećati do volumena 10 L i ukupne mase oko 8 kg. Takvo povećanje maternice uzrokuje bolove u leđima, sakroilijakalnu disfunkciju, povećanje abdominalnog tlaka, uzrokuje kompresiju donje šuplje vene i mokraćovoda, a posljedično dovodi do refluksa (3,5). Zbog prevelike ekspanzije maternice tijekom višeploidne trudnoće, a time i njezina smanjenog tonusa, nakon porođaja povećava se rizik od postpartalnog krvarenja zbog atonije maternice. U literaturi se navodi 7 % češća pojavnost akutne masne jetre u usporedbi s jednoploidnim trudnoćama, a posljedica toga je smanjenje sinteze serumskih proteina (5, 17).

Tijekom višeploidne trudnoće pojavljuje se veća hormonalna neravnoteža u odnosu na jednoploidnu trudnoću. Koncentracije progesterona, estradiola i humanog korionskog somatotropina značajno su veće. Veće količine placentarnog laktogena uzrok su značajnijoj promjeni metabolizma koja povećava rizik od razvoja gestacijskog dijabetesa. U višeploidnoj trudnoći povećana je razina humanog korionskog gonadotropina (hCG) koji uzrokuje česte mučnine i prekomjerno povraćanje u trudnoći (lat. *hyperemesis gravidarum*) (5).

1.5. ANTENATALNA SKRB

Glavni su ciljevi antenatalne skrbi u višeploidnoj trudnoći: sprečavanje prijevremenog poroda, pravovremeno prepoznavanje anomalija ploda i zastoja u rastu te djelovanje u slučaju pojave znakova komplikacija tipičnih za blizanačku trudnoću, ali i fetalne patnje te smanjenje porođajnih ozljeda i komplikacija poroda (18). Zbog povećanih prehrambenih zahtjeva tijekom višeploidne trudnoće potrebno je voditi brigu o prehrani, kalorijskom unosu i težini roditelje. Preporučljivo je da žena normalne tjelesne mase (BMI 18,5 – 24,9 kg/m²) u trudnoći dobije 16,9 – 24,5 kg. Ako žena ima prekomjernu tjelesnu masu prije trudnoće (BMI 25,0-29,9 kg/m²), tijekom blizanačke trudnoće tjelesna bi joj se masa trebala povećati za 14,1 – 22,7 kg. Za pretile žene (BMI ≥ 30,0 kg/m²) dopustivo je povećanje tjelesne mase 11,3 – 19,1 kg (19). Preporučuje se povećanje kalorijskog unosa u blizanačkoj trudnoći za 500 kcal dnevno više nego u jednoploidnoj trudnoći (18). Rodilja bi tijekom višeploidne trudnoće trebala primati dodatke prehrani kao što su željezo (60 - 120 mg/dan), folna kiselina (1 mg/dan), kalcij i vitamini (2).

Prema smjernicama Međunarodnog udruženja za ultrazvuk u opstetriciji i ginekologiji (ISUOG – engl. *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*), antenatalni pristup razlikuje se ovisno o korionicitetu trudnoće. U monokorionskim trudnoćama prvi ultrazvučni pregled radi se u prvom tromjesečju, ponavlja se u drugom tromjesečju te potom svakih 14 dana nakon 16. tjedna gestacije kako bi se pravovremeno uočili znakovi TTTS-a i TAPS-a. U dikorionskim trudnoćama ultrazvučni pregled trebao bi se napraviti u prvom tromjesečju, zatim oko 20. tjedna gestacije te nakon toga svakih četiri tjedana. Tijekom ultrazvučnog pregleda preporučuje se učiniti fetalnu biometriju, procijeniti količinu amnijske tekućine te nakon 20. tjedna gestacije napraviti doplerski pregled umbilikalne arterije oba blizanca. Kod monokorionskih trudnoća potrebno je i odrediti vršni sistolički protoka u srednjoj moždanoj arteriji (MCA-PSV – engl. *middle cerebral artery-peak systolic velocity*) nakon 20. tjedna gestacije s ciljem otkrivanja TAPS-a i procijeniti okomiti stupac amnijske tekućine u svrhu detektiranja TTTS-a (20).

Prema smjernicama Američkog zbora ginekologa i porodničara (ACOG – engl. *American College of Obstetricians and Gynecologists*) zbog povećanog rizika od kromosomskih anomalije sve žene s višeplođnim trudnoćama, neovisno o svojoj dobi, kandidatkinje su za rutinski probir fetalnih aneuploidija u prvom tromjesečju. Kombinirani probir fetalnih aneuploidija uključuje mjerenje nuhalne prozirnosti, proteina A pridruženog trudnoći i hCG. Osjetljivost je probira u prvom tromjesečju 85 % - 87 %, dok u drugom osjetljivost probira pada na 50 % - 60 %. U drugom tromjesečju preporučljivo je određivanje koncentracije α -fetoproteina, β -hCG-a, nekonjugiranog estriola i inhibina-A. (22) Također, moguće je analizirati slobodnu fetalnu DNA u serumu majke u sklopu probira na aneuploidije. Međutim, podatci u literaturi o točnosti ove pretrage, unatoč sve boljim dokazima za njenu učinkovitost, i dalje su kontradiktorni. (21, 22) Od invazivnih metoda prenatalnog probira navode se, kao i u jednoplođnoj trudnoći, amniocenteza i biopsija korionskih resica, no rade se tek ako postoji jasna i nedvojbeno indikacija (22).

Važno je odrediti ishodište pupkovine obojenim doplerom. Marginalna i velamentozna insercija pupkovine govori o neravnomjernoj podjeli placente i većem riziku od selektivnog zastoja u rastu fetusa (10, 11). Zbog povećanog rizika od kompresije pupkovine tijekom višeplođne trudnoće nužan je češći i raniji antenatalni te kontinuirani intrapartalni kardiotokografski nadzor oksigenacije (2, 18).

Budući da višeplođne trudnoće predstavljaju veći rizik za razvoj gestacijskog dijabetesa, nužno je mjerenje glukoze natašte pri prvom pregledu, a do 28. tjedna trudnoće određivanje glukoze u krvi i provođenje OGTT-a (engl. *oral glucose tolerance test*) (2, 18).

1.6. RIZICI I KOMPLIKACIJE

Tijekom blizanačkih trudnoća, posebice kod monokorionskih, češće je postpartalno krvarenje, polihidramnion, abrupcija placente, prerano pucanje plodovih ovoja i prijevremeni porod (24).

Također, veći je rizik od nastanka fetalnih komplikacija poput aneuploidija, kongenitalnih malformacija, prijevremenog porođaja, zastoja u rastu i komplikacija pri porođaju (2). Monokorionski blizanci imaju veći rizik od pojave specifičnih komplikacija kao što su transfuzijski sindrom između blizanaca (TTTS), sindrom anemije i policitemije blizanaca (TAPS), povratna arterijska perfuzija blizanaca (TRAP), spojeni blizanci, selektivni intrauterini zastoj u rastu (sIUGR) i smrt jednog fetusa tijekom trudnoće (sIUFD). Navedene komplikacije, obrađene u ovom diplomskom radu, uvelike povećavaju broj spontanih pobačaja, perinatalni mortalitet, prijevremeni porođaj ili dugoročni invaliditet kao posljedicu u skupini blizanačkih trudnoća (2).

Prijevremeni porod česta je komplikacija blizanačkih trudnoća. Potrebno je individualno odrediti rizik od nastanka prijevremenog poroda kako bi se moglo pravovremeno djelovati. Od koristi mogu biti dva dijagnostička parametra – duljina cerviksa određena transvaginalnim ultrazvukom i koncentracija fetalnog fibronektina (fFN) u vaginalnom i cervikalnom sekretu. Duljina cerviksa najbolji je indikator procjene rizika od prijevremenog poroda. Indikativno je da će porod nastupiti prije 32. tjedna ako je duljina cerviksa ≤ 20 mm između 20. i 24. tjedna gestacije. Uz to, važan je čimbenik u određivanju rizika od prijevremenog poroda dinamika skraćivanja cerviksa (5). Prema istraživanju skraćenje duljine cerviksa > 20 % tijekom dvaju mjerjenja prije 24. tjedna gestacije pokazatelj je opasnosti od nastupa prijevremenog poroda iako su izmjerene duljine cerviksa u referentnom rasponu (25). Fetalni fibronektin nije siguran indikator prijevremenog poroda. Negativan fFN upućuje na to da je mala vjerojatnost poroda u sljedećih tjedan ili dva. S druge strane, pozitivan rezultat nije toliko koristan. On upućuje samo na povećan rizik od prijevremenog poroda, ali nije nužno da će i doći do poroda u sljedećim tjednima (26). Kombinacijom navedenih dviju metoda, procjenom duljine cerviksa i mjerenjem koncentracije fFN-a, izdvajaju se trudnoće s većim rizikom od prijevremenog poroda, intenzivira nadzor nad njima i primjenjuje potrebna terapija za sprečavanje prijevremenog poroda. Među metode sprečavanja prijevremenog poroda ubrajaju se: mirovanje i, ako je indicirana, hospitalizacija, tokolitici, progesteron, serklaža i pesari. Profilaktički tokolitici nisu pokazali velik učinak u odgađanju prijevremenog poroda blizanačkih trudnoća. Međutim, korisni su u kratkoročnoj terapiji akutne epizode prijevremenog poroda s ciljem dobivanja na vremenu kako bi se mogli primijeniti kortikosteroidi u svrhu sazrijevanja fetalnih pluća (5). U terapiji progesteronom prednost se daje vaginalnom obliku pred intramuskularnim i peroralnim. Podatci u literaturi o učinkovitosti primjene vaginalnog progesterona još uvijek su oprečni, no

jasan je stav kako se treba pružiti ta terapijska opcija te se on redovito primjenjuje ako je cervikometrijom utvrđeno skraćanje cerviksa (5, 26). Također, prema istraživanju Romera i suradnika, nakon primjene vaginalnog progesterona osim smanjene incidencije prijevremenog poroda, smanjen je neonatalni morbiditet i mortalitet (28). Prema podacima iz literature, korištenjem serklaže i pesara nije zabilježeno produljenje blizanačke trudnoće ni njezin bolji ishod (5).

Najčešće porođajne komplikacije blizanačke trudnoće događaju se nakon vaginalnog porođaja prvog blizanca, a povezane su s anoksijom, prolapsom pupkovine i fetalnom bradikardijom (29). U blizanačkoj trudnoći otprilike je pet puta veći rizik od mrtvorođenja, a sedam puta veći rizik od neonatalne smrti što je primarno vezano za prijevremeni porođaj (9).

1.7. POROĐAJ

Vrijeme porođaja ovisi o korionicitetu te postojanju materlnih i fetalnih komplikacija ili o spontanom puknuću plodovih ovoja. Optimalno je vrijeme porođaja kod nekomplirane dikorionske blizanačke trudnoće između 37. i 38. tjedna gestacije, kod monokorionske diamnijske trudnoće između 36. i 37. tjedna, a kod monokorionske monoamnijske trudnoće između 32. i 34. tjedna (5, 21). Način porođaja ovisi o brojnim čimbenicima od kojih je važan položaj i namještaj fetusa. Ako su oba fetusa u stavu glavom, moguć je vaginalni porod (ako nema drugih opstetričkih komplikacija). Ako je prvi fetus u stavu glavom, a drugi zatkom, također je moguć vaginalni porođaj. Iznimke su: procijenjena veličina fetusa manja od 1500 g ili veća od 3500 g, prisutnost diskordantnog rasta (drugi je bliznac 20 % veći od prvog), hiperekstendiranost vrata i osjećaj nekompetentnosti liječnika za vaginalno dovršenje poroda (22). Nalaze li se prvi bliznac ili oba blizanca u stavu zatkom, indiciran je elektivni carski rez (21, 28). Optimalno je vrijeme između poroda blizanaca 15 minuta (5).

2. TRANSFUZIJSKI SINDROM IZMEĐU BLIZANACA

Transfuzijski sindrom između blizanaca (TTTS – engl. *twin-to-twin transfusion syndrome*) komplikacija je karakteristična za monokorionske trudnoće (5). Pojavljuje se u 5 do 10 % monokorionskih trudnoća, odnosno u 0,07 % svih trudnoća (30). TTTS se može javiti u bilo kojoj gestacijskoj dobi. Što se ranije razvije, prognoza ishoda je lošija. Prema istraživanjima, TTTS se najčešće pojavljuje između 16. i 26. tjedna trudnoće. Zbog toga su nužni ultrazvučni pregledi svih blizanačkih trudnoća svakih 14 dana nakon navršenog 16. tjedna gestacije, što je osobito važno za monokorionske trudnoće (5, 30).

2.1. ETIOLOGIJA

Budući da monokorionski blizanci dijele placentu, jasno je da su međusobno povezani krvnim žilama. Ako se poremeti ravnoteža placentarnih anastomoza, dolazi do poremećaja u krvotoku pa jedan bliznac postaje donor, a drugi primatelj krvi (31).

Postoje tri vrste anastomoza: arterio-arterijske (AA), vensko-venske (VV) i arterio-venske (AV). Etiologija nastanka TTTS-a nije sasvim jasna, ali je poznato da vrsta, promjer i broj anastomoza određuju rizik za razvoj TTTS-a (31). AA i VV anastomoze površinske su i omogućavaju dvosmjerni tok krvi, dok su AV anastomoze duboke i jednosmjerne. AV anastomoze uključuju zajednički kotiledon koji prima arterijsku krv od jednog blizanca - donora i drenira se venama u primatelja. Zato se insuficijentne dvosmjerne anastomoze ili dominacija jednosmjernih AV anastomoza smatraju odgovornima za nastanak TTTS-a (5). Navedeno potvrđuje istraživanje Zhaoa i suradnika u kojem je analizom 235 monokorionskih placenta s TTTS-om utvrđeno najmanje AA anastomoza. One djeluju kao zaštitni čimbenik i smanjuju rizik od nastanka TTTS-a i mortaliteta. Uočene AA anastomoze malog promjera su (medijan je 0,6 mm), s lokalizacijom u centralnom dijelu placente (32). Zabilježeno je da više od 50 % placenta povezanih s TTTS-om ima barem jednu velamentoznu inserciju pupkovine (17).

2.2. KLINIČKA SLIKA

Donorski bliznac prezentira se hipovolemijom, hipotenzijom, anurijom, oligohidramnionom ili anhidramnionom, diskordantnim rastom (razlika > 20 % u rastu između blizanaca) i kroničnim intrauterinim zaostatkom u rastu (fetalna masa < 10 % za gestacijsku dob). S druge strane, bliznac primatelj volumno je preopterećen, hipertenzivan, razvija se kardiomegalija, trikuspidalna insuficijencija, a posljedično tomu dolazi do zatajenja srca. Prisutna je poliurija i polihidramnion. Dakle, prvi i osnovni simptom TTTS-a nerazmjernost količine plodove vode u gestacijskim vrećama monokorionskih blizanaca. Promjene na srcu progrediraju tijekom trudnoće te ostaju prisutne i u postnatalnom periodu. TTTS je povezan s povećanim rizikom od preranog puknuća plodovih ovoja i prijevremenog porođaja, čime se povećava perinatalni mortalitet (2,5,33).

2.3. DIJAGNOSTIKA

Osnova je dijagnostike TTTS-a ultrazvuk. Kriteriji su za postavljanje dijagnoze TTTS-a: monokorionicitet i disproporcija volumena amnijske tekućine između blizanaca uz prisutnost dubokih okomitih džepova plodove vode (MVP – engl. *maximum vertical pocket*) koji iznose ≥ 8 cm kod primatelja i ≤ 2 cm kod donora. Navedene su vrijednosti 5. i 95. percentila očekivane dubine okomitih amnijskih džepova (30,33). Diskordantni rast nije obavezni kriterij za

postavljanje dijagnoze TTTS-a iako govori njemu u prilog i pojavljuje u 20 % tog sindroma. Nerijetko postoji nerazmjer debljine pupkovina, pri čemu je primateljska pupkovina veća od donorske (11). Mogući je ultrazvučni nalaz zaglavljene donorskog blizanca (engl. *stuck twin*) koji je zbog prisutnog oligohidramniona začahuren, odnosno zalijepljen za plodove ovoje (11,34).

Doplerska velocimetrija je funkcionalna pretraga koja se koristi pri dijagnozi TTTS-a. Doplerskim nalazom protoka krvi u umbilikalnoj arteriji kod donora utvrđuje se nepostojeći ili reverzni protok na kraju dijastole, što predstavlja tešku komplikaciju i kasni stadij bolesti. Abnormalnosti u dopleru kod primatelja češće uključuju promjene na razini *ductusa venosus* i umbilikalne vene. Povećana je pulsatilnost A vala u *ductus venosus* te je on reverzan, smanjen ili odsutan. Pulsatilni protok u umbilikalnoj veni upućuje na zastoje promjene i veću mogućnost razvoja hidropsa (11).

Probir na kongenitalne srčane greške opravdan je u svim monokorionskim trudnoćama zbog toga što su srčane greške devet puta češće u tim trudnoćama, dok su u trudnoćama s TTTS-om i do četrnaest puta češće. Zbog volumnog preopterećenja primatelja razvija se kardiomegalija i atrioventrikularna regurgitacija. S vremenom dolazi do biventrikularne hipertrofije, dijastoličke disfunkcije te desne sistoličke disfunkcije, što rezultira pulmonalnom stenozom. Zbog navedenog u mnogim centrima rutinski se provodi fetalna ehokardiografija kako bi se analizirala morfologija i pratila srčana funkcija u napredovalim stadijima TTTS-a (33,34). Uz sve dijagnostičke metode pri pregledu nužno je mjerenje duljine cerviksa u cilju otkrivanja rizika za nastanak prijevremenog poroda (34).

2.4. KLASIFIKACIJA

Iako postoje mnoge klasifikacije TTTS-a, najpoznatija je ona nazvana prema opstetričaru Rubenu Quinterou iz 1999. godine. Ona dijeli TTTS u pet stadija na temelju ultrazvučnog nalaza (Tablica 2) (5,31,35).

TTTS je dinamičko stanje i teško je predvidjeti daljnji tijek progresije. U nekim slučajevima poremećaj ostaje stabilan tijekom cijele trudnoće, dok je u drugim slučajevima zabilježena spontana regresija. Međutim, moguća je postupna progresija tijekom nekoliko tjedana, ali i rapidan razvoj sindroma u samo par dana (33). Ako postoji sumnja na TTTS, dijagnoza se mora potvrditi unutar 24 sata kako bi se što prije napravio daljnji plan liječenja (34). Stupnjevanje ne određuje točan redoslijed razvijanja sindroma, primjerice, već u prvom stadiju moguća je intrauterina smrt (33).

Tablica 2. Quintero klasifikacija (35)

Quintero klasifikacija	
stadij I	oligohidramnion, polihidramnion vidljiv je mjehur donora
stadij II	oligohidramnion, polihidramnion nije vidljiv mjehur donora
stadij III	oligohidramnion, polihidramnion nije vidljiv mjehur donora, abnormalni nalaz obojenog doplera
stadij IV	hidrops jednog ili obaju fetusa
stadij V	smrt jednog ili obaju fetusa

2.5. LIJEČENJE

Quintero klasifikacija, osim što ima prognostičko značenje, određuje i pristup liječenju TTTS-a. Stadij I povezan je s dobrim ishodom pa 85 % trudnoća završi uredno, bez daljnje progresije sindroma. Kako bi se izbjegli nepotrebni terapijski zahvati koji sa sobom nose određen rizik, u stadiju I preporuča se konzervativni pristup koji obuhvaća intenzivno praćenje trudnoće ultrazvučnim pregledima svakih sedam dana (17,31).

U višim stadijima TTTS-a opcije liječenja su: fetalna terapija - endoskopska laserska koagulacija, serijska amnioredukcija, septostomija i selektivni fetucid (17,36).

Zlatni je standard u liječenju TTTS-a **endoskopska laserska koagulacija** vaskularnih anastomoza (31). Ovo je kauzalni tip zahvata, za razliku od amnioredukcije i septostomije koje su palijativne metode liječenja. Cilj je ovog zahvata "dikorionizacija" monokorionske placente, koja se izvodi do 26. tjedna gestacije. Prije zahvata mapira se točan položaj fetusa, pupkovine i placente. Zahvat se izvodi u lokalnoj ili regionalnoj anesteziji. Pod nadzorom ultrazvuka endoskopska kanila umeće se u amnijsku šupljinu primatelja okomito na placentu te se koaguliraju sve vidljive anastomoze koje povezuju blizance. Pri zahvatu ordiniraju se antibiotici i tokolitici. Uz lasersku koagulaciju često se simultano radi i amnioredukcija. Nakon zahvata nužna je hospitalizacija nekoliko dana (5,17,33). Problem laserske koagulacije nemogućnost je identificiranja svih krvnih žila na površini placente. U tom slučaju postoji nova, Solomonova metoda kojom se, nakon koagulacije svih vidljivih krvnih žila, laserom povuče tanka linija od ruba do ruba placente. Ablacijom čitava vaskularnog ekvatora placente smanjuje se rizik od zaostajanja anastomoza (31). Ako anastomoze zaostanu, moguć je razvoj sindroma anemije i policitemije blizanaca (TAPS – engl. *twin anemia-polycythemia sequence*) (37).

Serijska amnioredukcija ponavljajuća je amniocenteza kojom se odstranjuje višak amnijske tekućine. Pod kontrolom ultrazvuka iglom debljine 20 ili 22 Gaugea odstranjuje se amnijska tekućina sve dok MVP ne bude manji od 8 cm. Postupak se može ponavljati koliko je puta potrebno kako bi se održao normalan amnijski volumen. Reducirajući tekućinu, smanjuje se pritisak na placentu što rezultira boljom perfuzijom kroz otvaranje bidirekcijskih AA i VV anastomoza i time boljom krvnom opskrbom donorskog blizanca (5). Serijskom amnioredukcijom reducira se nastali polihidramnion i na taj način smanjuje se rizik od prijevremenog porođaja. Također, amnioredukcija stabilizira ravnotežu u protoku krvi u AV anastomozama, stoga umanjuje rizik od daljnjeg napredovanja TTTS-a (17). Amnioredukcija je indicirana u trudnoćama kada nije moguće izvesti lasersku ablaciju, kada je TTTS dijagnosticiran nakon 26. tjedna trudnoće, a posebice pri prijevremenim kontrakcijama uzrokovanim polihidramnionom. Često su indicirane ponovljene amnioredukcije koje nose rizik od određenih komplikacija kao što su prijevremena ruptura plodovih ovoja, prijevremeni porod, infekcije, intrauterina smrt itd. (33).

Prema Cochrane studiji, uspoređujući endoskopsku lasersku ablaciju s amnioredukcijom, nije zabilježen značajno bolji ishod kod nijedne od navedenih metoda. Međutim, utvrđen je manji rizik od kasnijih neuroloških komplikacije pri korištenju laserske ablacije (36). Nadalje, randomizirana studija Senata i suradnika također uspoređuje amnioredukciju i lasersku metodu liječenja. Studija dokazuje da grupa blizanaca liječenih laserom ima veću stopu preživljenja do 28. dana (*76 % prema 56 %, RR obje metode = 0.63; 95 % CI 0.25-0.93; P = 0.009*) i do 6. mjeseca. Medijan gestacijske dobi značajno je veći kod terapije laserom u usporedbi s amnioredukcijom (33.3 tjedna prema 29.0, *P = 0.004*). Pri korištenju lasera manja je incidencija cistične periventrikularne leukomalacije i razvoja neuroloških poremećaja (*52 % prema 31 %; P = 0.003*) (38).

Septostomija se izvodi tako da se pod kontrolom ultrazvuka iglom od 22 Gaugea perforira međublizanačka membrana. Time se omogućuje izjednačenje volumena amnijske tekućine u amnijskim vrećama (17). Ako unutar 48 sati nakon septostomije nije ultrazvučno primijećena reakumulacija amnijske tekućine u amnionijskoj vreći donora, indicirana je ponovna septostomija (33). Ovim se zahvatom ijtrogeno diamnijska trudnoća pretvara u monoamnijsku koja sa sobom nosi određene komplikacije, što je ujedno i glavni nedostatak ove metode (5). Septostomija nema značajne terapijske prednosti, a nosi velik rizik od puknuća plodovih ovoja. Septostomija se kombinira s amnioredukcijom (33).

Selektivni fetucid namjerna je eliminacija jednog fetusa s ciljem poboljšanja ishoda drugog fetusa. Najčešće se izvodi bipolarnom koagulacijom pupkovine, što je ujedno i zlatni standard izvođenja selektivnog fetucida monokorionskih blizanaca. Nadalje, moguće su metode

selektivnog fetocida: radiofrekventna ablacija, ligacija pupkovine ili fotokoagulacija umbilikalnih krvnih žila i laserska koagulacija placentarnih anastomoza. Zahvat je indiciran samo u stadiju III i IV. Komplikacije u vidu mogućnosti prijevremenog puknuća amnijskih ovoja i prijevremenog poroda javljaju se najčešće dva do tri tjedna nakon zahvata. Incidencija je ove komplikacije 20 % (17,33,39).

Farmakološko liječenje uključuje administraciju steroida, nifedipina i digoksina. Steroidi se daju od 24 + 0 do 33 + 6 tjedana gestacije ako je TTTS stadij III i više ili je planirana endoskopska laserska ablacija vaskularnih anastomoza kako bi se postigla što je moguće bolja zrelost fetalnih pluća u slučaju potrebe za prijevremenim porođajem (11). Prema studiji Crombleholmea i suradnika preporuča se započeti terapiju nifedipinom 24 - 48 h prije terapije laserom. Budući da nifedipin prolazi kroz placentu, on se primjenjuje u majčin krvotok. Nifedipin je antihipertenzivni lijek koji blokira kalcijeve kanale, no sam patofiziološki mehanizam njegova učinka u terapiji TTTS-a nije još sasvim jasan. Međutim, u navedenom kohortnom istraživanju zabilježen je bolji ishod primateljskog blizanca nakon prethodne primjene nifedipina (40). Digoksin se aplicira intravenski u krvotok majke u visokim dozama kako bi se postigla terapijska koncentracija u fetusima. Daje se već u ranoj trudnoći jer djeluje pozitivno na fetalnu srčanu funkciju (41).

2.6. PROGNOZA

Prognoza TTTS-a loša je. Unatoč odgovarajućem liječenju laserskom ablacijom perinatalni je mortalitet TTTS-a 20 – 50 %, dok u neliječenih trudnoća smrtnost fetusa doseže 95 % (5). Neurološke posljedice bilježe se u rasponu od 5 do 23 % trudnoća s TTTS-om (11). Neophodno je postnatalno praćenje blizanaca zbog toga što su kod primateljskog blizanca moguće srčane greške poput trikuspidalne insuficijencije i pulmonalne stenoze. Zbog manje porođajne mase kod donora češće se razvija hipertenzija, diabetes mellitus tip I te kasnije, tijekom života i druge metaboličke bolesti (34).

3. SINDROM ANEMIJE I POLICITEMIJE BLIZANACA

Sindrom anemije i policitemije blizanaca (TAPS – engl. *twin anemia-polycythemia sequence*) komplikacija je karakteristična za monokorionske trudnoće. To je kronični oblik fetofetalne transfuzije koji dovodi do razvoja anemije kod donorskog blizanca, a policitemije kod primateljskog blizanca (42). Poremećaj je karakteriziran međublizanačkom razlikom u koncentraciji hemoglobina, a za razliku od TTTS-a, nema znakova poremećaja u količini plodove vode (oligo-polihidramnij). TAPS može nastati spontano ili ijetrogeno nakon laserskog

liječenja TTTS-a. U 3 – 5 % monokorionskih trudnoća razvija spontano, dok se postlaserki oblik TAPS-a javlja u 2 – 13 % trudnoća s TTTS-om liječenim laserskom metodom. (43) TAPS se obično razvija između 15. i 35. tjedna gestacije (42).

3.1. ETIOLOGIJA

Etiologija nastanka TAPS-a nalazi se u građi placente. Placente zahvaćene TAPS-om sadrže mali broj AV anastomoza, dok AA anastomoze u potpunosti izostaju. Zbog toga što postoji vrlo mali broj, svega tri do četiri AV anastomoze, protok je nizak (5 - 15 ml/24 h), fetofetalna transfuzija odvija se sporo i zbog toga se TAPS prezentira u subakutnom ili kroničnom obliku (44,45). Nije sasvim jasno zašto se pri transfuziji ne pojavljuje oligohidramnion, ali moguće je objašnjenje da zbog spore fetofetalne transfuzije dolazi do kompenzatorne prilagodbe blizanaca novonastalim uvjetima. Zanimljivo je da u postlaserko nastalom TAPS-u prijašnji donor sada postaje primatelj i obrnuto (43,46).

3.2. KLINIČKA SLIKA

Glavni su simptomi i znakovi neonatalne policitemije rumeni izgled lica, pletora, poteškoće pri hranjenju, letargija i konvulzije. Zbog porasta broja eritrocita kod primatelja razvija se sindrom hiperviskoznosti s usporenjem protoka krvi. Simptomi su i znakovi sindroma hiperviskoznosti zatajenje srca, tromboza moždanih i bubrežnih krvnih žila s posljedičnim oštećenjem bubrežnih kanalića i/ili proteinurijom. Pojavljuju se konvulzije, letargija, hipotonija, tremor, razdražljivost, respiratorni distres i hipotonija (47). Donorski je blizanac blijed, a zbog jake anemije moguća je pojava tahipneje, tahikardije i šuma na srcu (48).

3.3. DIJAGNOSTIKA

Dijagnozu TAPS-a moguće je postaviti antenatalno i postnatalno. Antenatalna dijagnostička metoda izbora doplersko je mjerenje vršnog sistoličkog protoka u srednjoj moždanoj arteriji (MCA-PSV – engl. *middle cerebral artery-peak systolic velocity*). Kriteriji su za postavljanje dijagnoze MCA-PSV > 1,5 MoM kod donora i MCA-PSV < 1,0 MoM kod primatelja. U kasnijim tjednima trudnoće otežano je ultrazvučno mjerenje protoka zbog stava glavom fetusa i češći je lažno negativan nalaz. Zbog toga se preporučuje mjerenje MCA-PSV svakih 14 dana, s početkom u ranom drugom tromjesečju u svih monokorionskih trudnoća te obavezno nakon laserskog liječenja TTTS-a. U kasnom trećem tromjesečju, kada rezultati MCA-PSV više nisu pouzdani, preporuča se dovršenje trudnoće. Postnatalni su kriteriji za dijagnozu međublizanačka razlika u koncentraciji hemoglobina veća od 8 g/dl i barem jedan od sljedećih kriterija: omjer retikulocita (donor : primatelj) > 1,7 i/ili nalaz placente s malim brojem sićušnih anastomoza promjera manjeg od 1 mm. Nakon poroda važan je temeljit pregled placente i

injekcija boje u placentarne krvne žile kako bi se otkrile anastomoze, odnosno kako bi se potvrdila dijagnoza TAPS-a (37,43). Navedeni postnatalni parametri važni su u razlikovanju TAPS-a od akutne fetofetalne transfuzije. Kod akutne fetofetalne transfuzije protjecanje krvi odvija se kroz površinske velike AA anastomoze u kojima je otpor nizak te zbog akutnosti procesa ne postoji međublizanačka razlika u broju retikulocita (43).

3.4. KLASIFIKACIJA

Klasifikacija TAPS-a temelji se na ultrazvučnom nalazu (Tablica 3), dok se postnatalna klasifikacija temelji na međublizanačkoj razlici hemoglobina (Tablica 4) (43). Perinatalni ishod uvelike ovisi o stadiju TAPS-a, stoga je pravovremeno otkrivanje i antenatalno liječenje ključno (42).

Tablica 3. Antenatalna klasifikacija TAPS-a (43)

antenatalni stadij	doplerski nalaz
stadij I	MCA-PSV kod donora > 1.5 MoM i MCA-PSV kod primateljea < 1.0, bez znakova kompromitiranja fetalne funkcije
stadij II	MCA-PSV kod donora > 1.7 Mom i MCA-PSV kod primatelja < 1.0 bez znakova kompromitiranja fetalne funkcije
stadij III	MCA-PSV kao u stadiju 1 ili 2 s abnormalnim protokom* što upućuje na kompromitiranost srčane funkcije
stadij IV	hidrops donora
stadij V	intrauterina smrt jednog ili obaju fetusa
*nepostojani ili reverzni protok na kraju dijastole u umbilikalnoj arteriji, pulsatilni protok u umbilikalnoj veni, povećani indeks ili reverzni protok u <i>ductus venosus</i>	

Tablica 4. Postnatalna klasifikacija TAPS-a (43)

postnatalni stadij	međublizanačka razlika u koncentraciji hemoglobina (g/dl)
stadij I	> 8.0
stadij II	> 11.0
stadij III	> 14.0
stadij IV	> 17.0
stadij V	> 20.0

3.5. LIJEČENJE

Optimalno antenatalno liječenje dosad još nije utvrđeno. Terapijske su opcije: opservacija, intrauterina transfuzija krvi (IUT), fetoskopska laserska koagulacija placente, indukcija poroda i selektivni fetucid (41, 42). IUT je privremeno simptomatsko liječenje s ciljem produljenja trudnoće i izbjegavanja prijevremenog poroda. Usprkos tomu što se nakon IUT-a poboljša stanje donorskog blizanca, ponovni TAPS većinom se javlja već unutar tjedan dana jer etiološki problem nije riješen (37). Jedna od mogućnosti je intraperitonealna transfuzija te se na taj način sporije absorbiraju krvne stanice i ne dolazi do naglog gubitka eritrocita iz cirkulacije donora u primatelja. Potencijalna nuspojava ovakva načina liječenja pogoršanje je policitemije kod primatelja i nastanak hiperviskoznog sindroma (36, 42, 45). Jedini je kauzalni oblik liječenja fetoskopska laserska koagulacija placentalnih krvnih žila. Ona je puno zahtjevnija u liječenju TAPS-a negoli u liječenju TTTS-a. Razlog tomu sićušne su anastomoze i odsutnost polihidramniona koji olakšava vizualizaciju placente. U slučaju postlaserskog TAPS-a najbolja je metoda liječenja prevencija. Pri laserskom liječenju TTTS-a njegov se razvoj može se prevenirati korištenjem Solomonove metode (43). Zabilježeni su slučajevi spontanog nestanka TAPS-a koji se objašnjavaju trombozom malih anastomoza (49).

3.6. KOMPLIKACIJE I PROGNOZA

Blizanci donori imaju četverostruko veći rizik od razvoja neuroloških komplikacija, zaostaju u rastu i imaju veći rizik od perinatalne smrti (42). Nakon rođenja donorski bliznac zbog kronične anemije zahtijeva transfuziju dok primatelj zahtijeva djelomičnu izmjenu krvi. Zbog udruženosti policitemije i hiperviskoznosti kod primatelja zabilježene su nekroza kože i trombocitopenija (42, 49). Trombocitopenija kod primatelja većinom je samoograničavajuća. Pojavljuje se zbog nedostatne proizvodnje trombocita uzrokovane tkivnom hipoksijom te povećane razgradnje trombocita u slezeni zbog sporog protoka (50). U kohortnoj studiji Tollenaara i suradnika kojom

su analizirali 249 slučaja TAPS-a zabilježena je perinatalna smrtnost od 15 % sa značajnom razlikom u mortalitetu donora i primaoca (22 % prema 7 %) (42).

4. POVRATNA ARTERIJSKA PERFUZIJA BLIZANACA

Povratna arterijska perfuzija blizanaca (TRAP – engl. *twin reversed arterial perfusion sequence*) malformacija je specifična za monokorionske trudnoće. Incidencija je 1/35 000 u svih trudnoća, odnosno 1/100 u svih monokorionskih trudnoća. TRAP je obilježen postojanjem jednog pumpajućeg blizanca, a drugog akardijačnog blizanca. Srčani je mišić akardijusa rudimentalan ili ga nema, stoga je on u potpunosti hemodinamski ovisan o pumpajućem blizancu (5,51).

4.1. ETIOLOGIJA

Kako bi se razvili TRAP i akardijus, moraju biti zadovoljena dva uvjeta. Kao prvo, mora postojati cirkulacijski poremećaj koji se javlja obično između 8. i 12. tjedna gestacije u jednom od blizanaca, odnosno u budućem akardijusu. Drugi je čimbenik postojanje površinskih AA i VV anastomoza u placenti (33, 50). Cirkulacija se odvija tako da krv umbilikalnom venom dolazi u zdravog blizanca, prolazi fetalnim krvotokom te umbilikalnim arterijama odlazi u placentu. U placenti, zaobilazeći placentarne resice, krv smanjene saturacije prolazi kroz direktne AA anastomoze, a zatim se umbilikalnom arterijom akardijusa retrogradno irigiraju samo donji udovi akardijusa. Zbog nedovoljne opskrbe krvlju razvijaju se razne malformacije. Nakon prolaska krvi kroz akardijus ona se vraća VV anastomozama u pumpajućeg blizanca. Stoga je zbog miješanja krvi i u pumpajućem blizancu smanjena saturacija kisikom. Kao odgovor na hipoksiju u akardijusu dolazi do angiogeneze. Brojne novonastale krvne žile u akardijusu smanjuju vaskularni otpor, dok kompenzatorno pumpajući blizanac povećava udarni volumen. Na taj način nastaje začarani krug i povećava se rizik od nastanka komplikacija kod pumpajućeg blizanca (51).

4.2. KLINIČKA SLIKA

Osim što akardijačni blizanac nije spojiv sa životom, također ugrožava pumpajućeg blizanca. Stanje pumpajućeg blizanca najčešće je kompromitirano trima mehanizmima. Prvo, zbog potrebe za povećanim protokom pumpajući blizanac razvija kongestivno zatajenje srca, trikuspidalnu insuficijenciju i posljedični polihidramnion. Druga učestala komplikacija prerano je puknuće plodovih ovoja i prijevremeni porođaj. Prijevremeni porođaj uzrokovan je distenzijom plodovih ovoja zbog nastanka polihidramniona i obujma akardijusa koji je ponekad

veći od pumpajućeg blizanca. Treće, ugroza pumpajućeg blizanca moguća je zbog hipoksije jer se deoksigenirana krv nakon prolaska kroz akardijus VV anastomozama vraća u pumpajućeg blizanca (52).

Akardijus je ozbiljno malformiran, anencefaličan i često mu nedostaju organi u gornjem dijelu tijela i gornji ekstremiteti. Međutim, masa akardijusa može biti jednaka ili veća od normalnog blizanca, čemu je glavni uzrok hidrops. Edemi nastaju zbog izrazite hipoksije akardijusa koja dovodi do povećane propusnosti krvnih žila zbog nedostatnog razvoja limfnih žila i njihove loše povezanosti s venskim sustavom. S druge strane, razvoj pumpajućeg blizanca u početku je normalan, no često dolazi do nagla pogoršanja u obliku srčane dekompenzacije. Također nastaje hidrops pumpajućeg blizanca zbog volumnog preopterećenja pa je moguća intrauterina smrt, najčešće u drugom tromjesečju (51).

4.3. KLASIFIKACIJA I TERMINOLOGIJA

Prema morfološkom izgledu u literaturi su opisana četiri tipa akardijusa: *acardius acephalus*, *acardius anceps*, *acardius acornus* i *acardius amorphus*. *Acardius ancephalus* najčešći je tip koji se pojavljuje se u 60 – 70 % slučajeva. Karakteriziraju ga dobar razvoj donjih udova, anencefalija te nedostatak torakalnih organa i gornjih udova. *Acardius anceps* (10 %) morfološki je najrazvijeniji akardijus s prepoznatljivim oblikom trupa i ekstremiteta, ali rudimentalnim oblikom glave. *Acardius acornus* najrjeđi je oblik (5 %), obilježen je razvojem cefaličnog pola s nepostojećim ili izobličnim tijelom. U nekim slučajevima glava akardijusa može biti priljubljena uz placentu. *Acardius amorphus* (20 %) prezentira se kao smežurana masa nepravilnog oblika kojoj je nemoguće odrediti dijelove.

Navedena podjela isključivo je akademskog značenja i nema nikakva utjecaja na izbor metode liječenja ili na prognozu (52).

4.4. DIJAGNOSTIKA

Prije svega ultrazvučno se utvrđuje je li riječ o monokorionskoj trudnoći. U trećini slučajeva radi se monokorionskoj monoamnijskoj trudnoći. Akardijus se ultrazvučno prepoznaje prema dizmorfičnom obliku, prisutnim cistama i edemima u mekim tkivima. Katkad je vidljivo rudimentalno srce, dok se kranijalne strukture i gornji udovi ne mogu identificirati. Donji udovi uglavnom se lako primjećuju jer su razvijeni i pokretni. Često je prisutan i polihidramnion. Doplerskim pregledom utvrđuje se patognomoničan retrogradni tok u umbilikalnoj arteriji. Sljedeći je korak kod ultrazvučnog pregleda isključenje hidropsa pumpajućeg blizanca. Mogući su doplerski pokazatelji nastanka hidropsa: abnormalni tok u *ductusu venosus*, reverzni tok u donjoj šupljij veni i pulsatilni tok u umbilikalnoj veni. Mala razlika indeksa otpora između blizanaca utvrđena doplerskim nalazom upućuje na lošu prognozu ishoda. Razlika indeksa

otpora (engl. *RI – resistance indeks*) manja od 0.05 implicira na prisutnost srčanog zatajenja i hipoperfuzije mozga pumpajućeg blizanca. U dijagnostici se koristi i magnetska rezonancija (MR) kojom se isključuju anomalije pumpajućeg blizanca, s naglaskom na anomalije mozga. Također, MR se preporuča nakon intervencijskog liječenja kako bi se izbjegle ijtrogene komplikacije, kao što je intrakranijalno krvarenje. Budući da je srčano zatajenje pumpajućeg blizanca nerijetka komplikacija, poželjno je učiniti fetalnu ehokardiografiju (11).

4.5. LIJEČENJE

Glavni su ciljevi liječenja TRAP-a očuvanje pumpajućeg blizanca i sprečavanje prijevremenog poroda (52). U liječenju se koriste tri različita pristupa: 1. konzervativne metode, 2. fetoskopske tehnike poput ligacije ili kompresije pupkotine, 3. ablacijske metode poput fotokoagulacije anastomoza, radiofrekventne ablacije i intrafetalne terapije laserom (52, 53). Prednost se daje ablacijskim metodama kojima je cilj prekidanje vaskularne opskrbe akardijusa (53). Vrijeme terapijske intervencije još nije dogovoreno, no preporuča se prije 16. tjedna gestacije kako bi se spriječio neželjeni ishod trudnoće (55).

Važan čimbenik u izboru terapijske metode omjer je mase pumpajućeg i akardijačnog blizanca (5). Masa akardijusa izračunava se prema formuli: masa akardijusa (g) = $1.2 L^2 - 1.7 L$, pri čemu je L najdulja izmjerena dužina akardijusa (5, 51). Dogovorena je granična vrijednost omjera mase 0.5 (50 %) od mase pumpajućeg blizanca. Pri odlučivanju o optimalnoj terapijskoj metodi potrebno je isključiti ili potvrditi i ostale važne prognostičke čimbenike. Osim omjera masa glavni su negativni prognostički čimbenici: polihidramnion, volumno srčano preopterećenje pumpajućeg blizanca, hidrops pumpajućeg blizanca i veći abdominalni opseg akardijusa (11). Konzervativni pristup liječenju opravdan je ako se ne nalazi nijedan loš prognostički znak, a masa akardijusa je $\leq 50 \%$ mase pumpajućeg blizanca (56). Konzervativno liječenje podrazumijeva ultrazvučno praćenje svakih sedam dana, terapiju digoksinom u cilju jačanja srca, indometacinom i amniocentezu u slučaju polihidramniona (52). Ako je masa akardijusa $\geq 50 \%$ pumpajućeg blizanca, pristupa se jednom od invazivnih modaliteta liječenja, pri čemu se prednost daje ablacijskim metodama (52, 55).

U liječenju TRAP-a najčešće se koristi intrafetalna terapija laserom. Zahvat se provodi u lokalnoj anesteziji tako da se pod kontrolom ultrazvuka, iglom od 18 Gaugea ulazi u zdjelicu akardijusa. Zatim se 400-nm Nd:YAG laserom prolazi kroz iglu i pozicionira se blizu umbilikalne arterije i intraabdominalne aorte akardijusa te se laserski okludiraju velike krvne žile. Terapijski zahvat smatra se uspješnim ako se intraoperativno vidi potpuni prekid retrogradnog toka krvi u akardijus (51, 54).

Radiofrekventna ablacija (RFA) relativno je nova metoda koja se izvodi uređajem čiji su glavni dijelovi radiofrekventni generator i specifična igla od 14 Gaugea s pričvršćenim zupcima na vrhu koji se rastvaraju poput kišobrana. Igla se pozicionira u abdomen akardijusa pod kontrolom ultrazvuka, zupci se rastvore i prema specifičnoj kalibraciji otpusti se energija iz generatora. Kada uređaj zabilježi promjenu impedancije tkiva uzrokovane nekrozom, automatski se zaustavlja protok energije. U trenutku prestanka krvnog protoka kroz akardijus, zahvat se završava. RFA se smatra pouzdanom metodom, no najčešća komplikacija koja se javlja nakon ovog zahvata prerano je puknuće plodovih ovoja (u 22 % slučajeva) (57).

4.6. PROGNOZA

Neonatalno je preživljenje pumpajućeg blizanca u liječenim slučajevima 80 %. Ako se TRAP ne liječi, preživljenje je pumpajućeg blizanca oko 45 %. Rizik od fetalne smrti u ranoj trudnoći visok je (54, 56).

5. SPOJENI BLIZANCI

Spojteni blizanci još su jedna rijetka komplikacija monokorionskih monoamnijskih trudnoća. Incidencija je 1 : 50 000 trudnoća. Većina ih završava intrauterinom smrću ili pobačajem, stoga je incidencija živorođenih spojenih blizanaca 1 : 250 000. Dva do tri puta češća je pojavnost blizanaca ženskog spola (5, 57). Prema definiciji spojeni su blizanci anomalija karakterizirana sekundarnim promjenama povezanim abnormalnim nerazdvajanjem tkiva i organa s posljedičnom abnormalnom hemodinamikom (59).

5.1. ETIOLOGIJA

U razjašnjavanju etiologije spojenih blizanaca postoje dvije teorije – teorija pukotine i teorija fuzije (11). Prihvaćena je teorija pukotine prema kojoj spojeni blizanci nastaju kada se jedan embrio nepotpuno podijeli između 13. i 15. dana gestacije (5, 11). Teorija fuzije govori o sekundarnom spajanju dvaju odvojenih embrija. Međutim, ova je teorija odbačena. Čimbenici rizika koji pogoduju nastanku spojenih blizanaca nisu još sasvim poznati. Prema epidemiološkim istraživanjima s povećanim rizikom od nastanka spojenih blizanaca ne mogu se povezati rodoskvrnuće, pozitivna obiteljska anamneza, poremećaji kariotipa ili starija dob majke (60). U istraživanjima na životinjskim modelima razvoj spojenih blizanaca dovodi se u vezu s izloženošću teratogenim tvarima kao što su alkohol, pušenje, lokalni i opći anestetici, antifugici, antipsihotici, no navedeno nije dokazano na ljudskim modelima (59, 60). Podatci iz literature upućuju na povezanost razvoja spojenih blizanaca s metodama medicinskih

potpomognute oplodnje. Naime, analizom 75 slučajeva spojenih blizanaca, njih 18,7 % začeto je IVF metodom, ICSI (engl. *intracytoplasmic sperm injection*) ili induktorima ovulacije (62).

5.2. TERMINOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

Terminologija spojenih blizanaca temelji se na anatomskoj lokaciji koja ih međusobno povezuje uz dodatak sufiksa *-pagus* (grč. pričvršćeno). Klasifikacija se proširuje brojem udova pa se tako za broj gornjih udova koriste termini *dibrahilus*, *tribrachilus* i *tetbrahilus*, a za donje udove *dipus*, *tripus* i *tetrapus* (63). Tipovi spojenih blizanaca dijele se u tri velike skupine s obzirom na spoenu stranu tijela: ventralni (*cephalopagus*, *thoracopagus*, *omphalopagus*, *ischiopagus*), dorzalni (*pygopagus*, *craniopagus*, *rachipagus*) i lateralni (*parapagus*). (Tablica 5) Incidencija je ventralno spojenih blizanaca 87 %, a dorzalnih 13 % (62, 63). Najčešći je među ventralno spojenim blizancima *thoracopagus*, čija incidencija iznosi 42 % svih spojenih blizanaca (60). *Cephalothoracopagus janiceps* odnosi se na glavom i toraksom spojene blizance s dva lica, svaki gledajući u suprotnom smjeru. Pojam *janiceps* vuče korijenje iz rimske mitologije u kojoj postoji bog s dva lica Jannus. Termin *janiceps monosymetros* odnosi se na spojene blizance koji imaju simetrična lica, dok termin *janiceps dissymetros* podrazumijeva jednog blizanca s normalno razvijenim licem i drugog s dizmorfičnim licem (62). Parazitarni spojeni blizanci monozigotni su blizanci koji se nisu u potpunosti odvojili, a jedan je blizanac prevladao nad drugim. Parazitarni blizanac ne razvija se normalno i u potpunosti je ovisan o drugom blizancu. Muški spol češći je kod parazitarnih blizanaca (59, 64).

Tablica 5. Vrste spojenih blizanaca s tipom fuzije tkiva i organa (11)

strana spajanja	tip spojenih blizanaca	lokacija fuzije
ventralno	<i>cephalopagus</i>	od glave do umbilikusa
	<i>thoracopagus</i>	gornji dio toraksa do umbilikusa, uvijek je uključeno srce
	<i>omphalopagus</i>	umbilikus s donjim dijelom toraksa ili bez njega, srce nikad nije uključeno u fuziju
	<i>ischiopagus</i>	umbilikus i zajednička zdjelica
dorzalno	<i>pygopagus</i>	sakrokokcigealno i perinealno područje s kralježničnom moždinom ili bez nje, jedan anus i dva rektuma
	<i>rachipagus</i>	od zatiljka do sakruma
	<i>craniopagus</i>	bilo koji dio glave, osim lica i foramina magnum
lateralno	<i>parapagus</i>	Zdjelica

5.3. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika ovisi o vrsti malformacije, a anomalija srčanog mišića i/ili perikarda javlja se u 88 % slučajeva spojenih blizanaca. Nalaz kongenitalne srčane bolesti neophodan je za strategiju daljnjeg operativnog liječenja i glavni je limitirajući čimbenik pri njegovu planiranju. Srčana anomalija može se javiti u četiri oblika: odvojeni srčani mišići i perikard, odvojeni srčani mišići i zajednički perikard, spojeni atriji i odvojeni ventrikuli te spojeni atriji i ventrikuli. Česte su i srčane greške desnog srca, kao što su pulmonalna atrezija i stenozna, trikuspidalna atrezija i hipoplastično desno srce (11). Uz spojene blizance vežu se i anomalije poput kongenitalne dijafragmalne hernije, atrezije jednjaka, omphalocela, neperforiranog anusa, *club foot* anomalije, orofacijalnog rascjepa, poremećaja neuralne cijevi, cističnog higroma itd (66).

5.4. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza spojenih blizanaca postavlja se ultrazvučno tijekom prvog tromjesečja. Najprije se postavlja dijagnoza monokorionske monoamnijske trudnoće. Ultrazvukom se fetusci ne mogu vidjeti pojedinačno, već su spojeni, nerijetko je prisutna hiperekstenzija vratne kralježnice, udovi se nalaze u neuobičajenim pozicijama, moguća je fuzija pupkova koja se sastoji od dvije do čak sedam krvnih žila. U 50 % slučajeva prisutan je polihidramnion i hidrops. Obojeni dopler je važna dijagnostička metoda pri evaluaciji *craniopagusa*. Naime, na temelju doplerskog nalaza *craniopagusi* se dijele na kompletne i parcijalne, što ima veliko prognostičko značenje. Kompletni *craniopagusi* dijele mozgovinu i vidljive su zajedničke moždane krvne žile. Ova dijagnoza isključuje mogućnost separacije. S druge strane, kod parcijalnog *craniopagusa* moguće je postnatalno učiniti separaciju zato što oni dijele samo kosti lubanje. Također, obojeni dopler vrlo je važna metoda pri analizi fuzije jetara. Potrebno je isključiti postojanje zajedničke portalne vene zbog toga što je ona kontraindikacija za separaciju. Kao dopuna preporučuje se učiniti 3D ultrazvuk kako bi se lakše vizualizirali spojeni fetusci i kako bi roditelji lakše razumjeli vrstu anomalije. Važno je učiniti fetalnu ehokardiografiju zbog česte pojave kongenitalne srčane bolesti. Kao dodatna dijagnostička metoda preporuča se MR da bi se razjasnila vrsta anomalije i da bi se preciznije odredile spojene anatomske strukture. U slučaju nastavljanja trudnoće MR se primjenjuje u sklopu predoperativne pripreme (11, 63, 66).

5.5. LIJEČENJE

Kada se postavi dijagnoza i utvrdi kojim su anatomskim strukturama blizanci spojeni, nastavlja se s odgovarajućom antenatalnom skrbi. Ako su blizanci tipa *thoracopagus* i prisutna je fuzija srčanog mišića ili opsežna cerebralna fuzija kod *craniopagusa*, preporuča se prekid trudnoće. Tijekom antenatalne skrbi važno je roditeljima pažljivo, točno i detaljno objasniti nastalu

anomaliju te ih informirati o rizicima kako bi mogli donijeti odluku o nastavku ili prekidu trudnoće. Upoznaje ih se s činjenicom da prognoza, tj. uspješnost separacije ovisi o stupnju fuzije organa, ponajviše srca (5).

Kada se trudnoća nastavlja, potrebno je čestim pregledima nadzirati trudnoću i isplanirati porođaj. Optimalno je vrijeme poroda između 36. i 38. tjedna gestacije, najčešće carskim rezom u terciarnom centru sa spremnim multidisciplinarnim timom za hitnu separaciju ako je ona indicirana. Postnatalno liječenje obuhvaća tri opcije: hitnu separaciju, elektivnu separaciju i neoperativno liječenje. Indikacije su za **hitnu separaciju**: smrt jednog blizanca, stanje jednog blizanca nespojivo sa životom (npr. anencefalija), ugrožavanje života blizanca od drugog blizanca (npr. složena srčana anomalija, sepsa) i postojanje kongenitalne anomalije koja se može kirurški zbrinuti (npr. ageneza rektuma, atrezija duodenuma, rupturirana omphalocela itd.) (57, 62, 67).

Ako ne postoji indikacija za hitnu separaciju, provodi se elektivni kirurški zahvat. **Elektivna separacija** izvodi se najčešće dva do četiri mjeseca od rođenja, nakon što se spojeni blizanci stabiliziraju i provede detaljna dijagnostička obrada. U sklopu predoperativne pripreme obavezno je učiniti sljedeće pretrage: MR s ciljem što preciznijeg određivanja anatomskih struktura, kompjuteriziranu tomografiju s primjenom intravenskog kontrastnog sredstva u svrhu otkrivanja unakrsne cirkulacije spojenih blizanaca i ehokardiografiju. (57, 62) Kod složene srčane anomalije i nemogućnosti provođenja separacije srčanog mišića moguće je palijativno kirurško liječenje koje uključuje ugradnju kardiopulmonalne premosnice. (63) Treća je opcija **neoperativno liječenje**. Ono obuhvaća palijativnu skrb koja se provodi u slučajevima složene fuzije srčanih mišića (64).

5.6. PROGNOZA

Ukupna je smrtnost spojenih blizanaca u prvih 24 do 48 sati nakon poroda 61 %, s naglaskom na veću smrtnost ženske djece (63). U 76 % slučajeva dolazi do prijevremenog poroda i spojeni blizanci često su niske porođajne težine što uvelike utječe na smrtnost (60). Anomalije poput kongenitalne dijafragmalne hernije i pulmonalne displazije povezane su s lošijom prognozom i većim mortalitetom (63). Za razliku od hitne separacije koja je visokorizična i preživljenje iznosi oko 30 %, pri elektivnim separacijama izgledi su bolji te preživljenje doseže do 80 % (57, 63). Najbolje izgledi za preživljenje imaju *pygopagusi* i *ischiopagusi*, dok su najlošiji rezultati postignuti pri separaciji *thoracopagusa*, *omphalopagusa* i *craniopagusa* (64).

6. SMRT JEDNOG FETUSA TIJEKOM TRUDNOĆE

Smrt jednog fetusa tijekom trudnoće (sIUFD – engl. *single intrauterine fetal demise*) češće se javlja u monokorionskim trudnoćama nego u dikorionskim (69). Do smrti fetusa može doći u bilo kojem trenutku trudnoće, a gubitak jednog blizanca sekundarno utječe na morbiditet i mortalitet drugog (70). Sindrom nestajućeg blizanca (engl. *vanishing twin syndrome*) smrt je jednog fetusa tijekom prvog tromjesečja, što je ujedno i najčešći oblik sIUFD-a (5). Do smrti jednog fetusa tijekom trudnoće dolazi u otprilike 6 % svih blizanačkih trudnoća, no ne mora biti prepoznato poglavito u ranoj trudnoći (71).

6.1. ETIOLOGIJA

Uzroci smrti jednog fetusa dijele se na fetalne, maternalne i ijtrogene. U fetalne uzroke pripadaju: intrauterina infekcija, kromosomske anomalije, anomalije pupkovine (npr. velamentozna insercija, zapetljana pupkovina) i poremećaji na razini placente (TTTS, TAPS, sIUGR). U maternalne uzroke ubrajaju se: hipertenzija (npr. preeklampsija i eklampsija), gestacijski dijabetes, trombofilija i abrupcija placente, dok ijtrogeni uzroci obuhvaćaju komplikacije nakon laserskog liječenja TTTS-a i selektivni fetucid (72).

6.2. PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziološki mehanizam ugroze drugog fetusa nastale nakon smrti njegova blizanca nije još sasvim jasan. Postoje dvije glavne teorije koje se odnose na monokorionsku trudnoću. Prva teorija temelji se hemodinamskim fluktuacijama između blizanaca, a druga kao uzrok opisuje placentarnu embolizaciju i posljedično nastalu koagulopatiju koja je srećom rijetka (72).

Prva teorija objašnjava nagli pad krvnog tlaka zbog smrti jednog blizanca i smanjenje otpora u vaskularnom "bazenu" mrtvog fetusa, što uzrokuje otjecanje krvi preko transplacentarnih anastomoza iz živog u mrtvog blizanca. U mrtvom fetusu nastaje kongestija, dok živi fetus postaje anemičan i hipovolemičan (72 – 74). Pri naglom padu tlaka smrt drugog blizanca nastat će u 15 % slučajeva. Ako je pad tlaka sporiji, preživjeli će bliznac u 26 % slučajeva razviti ishemične ozljede zbog smanjenja krvne opskrbe. Ne dođe li do pada tlaka ili je on minimalan, smrt jednog blizanca neće utjecati na drugog (75).

Druga teorija utemeljena je na premisi da zadržani mrtvi fetus otpušta u krvotok tromboplastične tvari koje kroz transplacentarne anastomoze dopiru u živi fetus i uzrokuju diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK). Posljedično tomu dolazi do infarkta i cističnih promjena organskih sustava i placente (74).

6.3. KLINIČKI ZNAČAJ

Glavni su čimbenici o kojima ovisi perinatalni ishod preživjelog fetusa: vrijeme nastanka sIUFD-a i korionicitet. Ako dođe do smrti blizanca u prvom tromjesečju (sindrom nestalog blizanca), prognoza je bolja. Nastane li sIUFD kasnije, u drugom ili trećem tromjesečju, vjerojatnost nastanka komplikacija kod živog fetusa veće su, a ishod je lošiji. Prognoza u monokorionske trudnoće lošija je nego u dikorionske zbog prisutnosti transplacentarnih anastomoza (72).

6.4. SINDROM NESTAJUĆEG BLIZANCA

Sindrom nestajućeg blizanca stanje je u kojem jedan od više embrija umire intrauterino, biva parcijalno ili kompletno resorbiran, odnosno inkorporiran u placentu (69, 75). Kao što je i ranije navedeno, ovaj sindrom isključivo je vezan uz prvo tromjesečje trudnoće i pojavljuje se u 36 % svih blizanačkih trudnoća i vrlo često ostaje neprepoznat (77). Rizikni je čimbenik za razvoj sindroma nestalog blizanca medicinski potpomognuta oplodnja. Prema istraživanjima sindrom nestajućeg blizanca pojavljuje se u 12 – 30 % svih trudnoća nastalih IVF-om ili ICSI-om (69, 76 – 78). Sljedeći je rizikni čimbenik monokorionicitet (5).

Blizanačka trudnoća ultrazvučno se dijagnosticira u ranom prvom tromjesečju, no ponovljenim ultrazvučnim pregledom nakon nekoliko tjedana detektira se često samo jedan blizanac (72). Sindrom nestajućeg blizanca prezentira se točkastim ili blagim vaginalnim krvarenjem, a često prođe klinički nezapaženo (5). Radi li se o dikorionskoj trudnoći, nestanak blizanca neće utjecati na ishod drugog blizanca (80).

6.5. SMRT JEDNOG FETUSA NAKON PRVOG TROMJESEČJA

Nastupi li smrt jednog fetusa tijekom drugog ili trećeg tromjesečja, život drugog blizanca može biti ugrožen i prijeti prijevremeni porod (5, 71). Smrt jednog fetusa može biti povezana s multiorganskim ishemijskim oštećenjem drugog fetusa (69, 73). Dominantna su neurološka oštećenja u vidu multicistične encefalomalacije obilježene pojavom cističnih lezija bijele tvari u području opskrbe prednje i srednje moždane arterije (74). Ostale su strukturne anomalije zapažene kod preživjelog blizanca: mikrocefalija, porencefalija, hemoragijske lezije bijele tvari i posthemoragijski hidrocefalus, hipoplazija optičkog živca, gastroschiza, atrezija gastrointestinalnog trakta, hemifacijalna mikrosomija, bilateralna renalna nekroza, unilateralna ageneza bubrega te aplazija kosti glave, trupa i udova (69, 74). Također je kod preživjelog blizanca zabilježena veća incidencija cerebralne paralize (81).

Prijevremeni porođaj najčešći je nepovoljan ishod koji zahvaća 58 – 67 % trudnoća kompliciranih sIUFD-om. Isti može biti spontani i ijtrogeni. Nije nađena statistički značajna razlika između incidencije prijevremenog poroda u monokorionskim i dikorionskim

trudnoćama (82). sIUFD koji nastaje između 18. i 24. tjedna gestacije češće je povezan s koegzistencijom dodatne patologije u vidu TTTS-a i TAPS-a (72).

6.6. DIJAGNOSTIKA I PRISTUP LIJEČENJU

Klinički pristup liječenju ovisi o gestacijskoj dobi fetusa, zrelosti fetalnih pluća i nalazu kompromitiranosti preživjelog fetusa. Glavni je cilj liječenja optimizacija vremena poroda živog blizanca kako bi se izbjegli rizici nedonošenosti i njezine potencijalne komplikacije, ali i prevenirale moguće komplikacije nastavka trudnoće. Pristup ovisi o vijabilnosti fetusa, odnosno o tome radi li se o trudnoći kompliciranoj sIUFD-om prije nego što fetus može preživjeti izvan maternice ili o trudnoći kompliciranoj sIUFD-om u kojoj je fetus dovoljno star da preživi izvan maternice (74). Dogovorena granica nakon koje je moguće preživljenje fetusa izvan maternice navršenih je 22 tjedana gestacije, odnosno 500 g porođajne mase (18).

Tijekom trudnoće neophodno je učiniti dodatne pretrage majke i fetusa, poput određivanja Rhesus faktora majke te primjene anti-D imunoglobulina ako je ona Rh-negativna. Postoji mogućnost razvoja DIK-a, no taj slučaj izuzetno je rijedak te se u literaturi opisuje samo u obliku prikaza slučaja. Iz predostrožnosti predlaže se praćenje majčina koagulograma i broja trombocita te apliciranje heparina u slučaju razvoja DIK-a (70). Korisna je invazivna ili neinvazivna analiza fetalne krvi, ali samo kada se učini u razdoblju od 24 do 48 sati nakon nastupa sIUFD-a. Utvrdi li se analizom pad hematokrita i anemija živog fetusa, indicirana je intrauterina transfuzija. Intrauterina transfuzija može se primijeniti neovisno o gestacijskoj dobi kad je ona tehnički izvediva, ali ima smisla jedino u reverzibilnoj fazi, odnosno prije nastupanja ishemijskih oštećenja organskih sustava (69, 74).

U slučaju nastanka sIUFD-a prije navršenog 22. tjedna gestacije u dikorionske trudnoće preporuča se konzervativni pristup. Pristup obuhvaća fetalni nadzor i primjenu kortikosteroida između 24. i 34. tjedna gestacije te indukciju poroda između 34. i 37. tjedna. Ako se radi o monokorionskoj trudnoći, situacija je mnogo složenija zbog većeg rizika nastanka multiorganskog oštećenja. Neophodno je učiniti MR fetusa, utvrditi ili isključiti neurološka oštećenja i defekte drugih organa (73, 74). Potrebno je uzeti u obzir činjenicu da se neurološke promjene na MR-u uočavaju najranije sedmi dan od nastalog sIUFD-a. Ipak, preporuka je studija učiniti MR tri tjedna nakon smrti jednog fetusa. Sljedeći je korak u antenatalnoj skrbi odluka o nastavku ili prekidu trudnoće. Odluče li informirani roditelji nastaviti trudnoću, postupa se isto kao kod sIUFD-a nastalog nakon 22. tjedna gestacije (69, 74).

Nastupi li smrt jednog fetusa nakon navršenog 22. tjedna gestacije, opstetričar odlučuje o prijevremenom porodu ili konzervativnom pristupu liječenju (71, 74). U većini slučajeva donosi se odluka o konzervativnom pristupu s ciljem izbjegavanja rizika prijevremenog poroda i

njegovih komplikacija. Konzervativni pristup uključuje intenzivno praćenje, kontinuirane ultrazvučne kontrole s analizom biofizikalnog profila ploda. MR se upotrebljava u svrhu otkrivanja multiorganskih oštećenja. Odluči li se za konzervativni pristup, potrebno je uzeti u obzir da u 90 % slučajeva spontano dolazi do prijevremenog poroda unutar tri tjedna od nastalog sIUFD-a. Zbog toga je nužno provesti terapiju kortikosteroidima između 24. i 34. tjedna gestacije u cilju maturacije fetalnih pluća. U literaturi postoje određena neslaganja o optimalnom vremenu porođaja, no najčešće se porod inducira između 34. i 37. tjedna gestacije (75). Za promptni porođaj odlučuje se ako se u podlozi smrti jednog fetusa nalazi stanje koje može ugroziti drugi fetus ili je do sIUFD-a došlo u terminu porođaja. U dikorionskim trudnoćama uvijek se daje prednost konzervativnom pristupu. Smatra se da ne treba inducirati prijevremeni porođaj, već da je terminski porođaj najbolja opcija. Iznimka je situacija u kojoj uzrok sIUGR-a potencijalno ugrožava opstanak drugog blizanca (npr. preekplamspija ili sepsa) te je tada nužno što prije poroditi blizance (2, 74). Prednost ima vaginalni porod, dok je carski rez opcija u slučaju pojave indikacije za njega ili kada je prezentirajući blizanac mrtav i na taj način opstruira porođajni kanal (5, 73, 74).

Postpartalno preporuča se obdukcija mrtvorodenčadi i patohistološka analiza placente. Bitno je intenzivno neonatalno praćenje preživjelog blizanca, posebice nakon monokorionskih trudnoća s naglaskom na otkrivanje znakova i simptoma koji upućuju na neurološko oštećenje (74).

6.7. PROGNOZA

Prema epidemiološkim studijama smrtnost je drugog blizanca zbog sIUFD-a u monokorionskim trudnoćama 12 %, a u dikorionskim 4 %. Incidencija je neuroloških anomalija preživjelog blizanca 18 %, s češćom pojavom u monokorionskim trudnoćama. Rizik je od prijevremenog porođaja od 57 % do 68 % i ne ovisi o korionicitetu (82).

7. SELEKTIVNI INTRAUTERINI ZASTOJ U RASTU

Selektivni intrauterini zastoj u rastu (sIUGR – engl. *selective intrauterine growth restriction*) definira se procijenjenom masom jednog fetusa manjom od 10. centile za gestacijsku dob i razlici u procijenjenim masama fetusa ≥ 25 %. Pritom ne smiju biti prisutni kriteriji za TTTS, poglavito razlike u količini plodove vode. Selektivni intrauterini zastoj u rastu komplikacija je koja se može pojaviti u svim trudnoćama, neovisno o korionicitetu. Češći je kod monokorionskih trudnoća, oko 10 – 15 % svih monokorionskih blizanaca zahvaćeno ovom komplikacijom (5, 82).

7.1. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Glavni razlozi razvoja sIUGR-a su postojanje marginalne ili velamentozne insercije pupkovine ili pupkovine koja sadrži samo dvije krvne žile te deficijentna placentacija i/ili placentna deficijencija (5, 83). Kod deficijentne placentacije dolazi do neravnomjerne raspodjele placente te neujednačene krvne opskrbe i selektivnog zastoja u rastu. Placente koje su neravnomjerno raspodijeljene imaju veći broj AA anastomoza što je u ovom slučaju zaštitni čimbenik jer njima blizanac urednog rasta opskrbljuje zaostalog blizanca kisikom i hranjivim tvarima (82 – 84).

7.2. KLINIČKI ZNAČAJ

Prema vremenu nastanka u monokorionskim trudnoćama sIUGR dijeli se na rani (< 26. tjedna gestacije) i kasni (> 26. tjedna gestacije). Za rani sIUGR karakteristična je neravnomjerna podjela placente s velikim fetofetalnim anastomozama. U teškim slučajevima obilježen je abnormalnim doplerskim nalazom, odnosno negativnim protokom u umbilikalnoj arteriji na kraju diastole fetusa zaostalog u rastu. S druge strane, sIUGR nastao nakon 26. tjedna gestacije obilježen je manjom diskrepancijom u podjeli placente i manjim brojem anastomoza. Pri kasnije nastalom sIUGR-u uvijek se mora imati u vidu mogući TAPS u podlozi, zbog čega je nužno mjerenje vršnog sistoličkog protoka u srednjoj moždanoj arteriji. Kasnije nastali sIUGR ima mnogo bolju prognozu, štoviše preživljenje je i 100 %. Prosječno je vrijeme porođaja 35. tjedan gestacije (83 – 86).

Prema doplerskom nalazu fetusi zahvaćeni sIUGR-om mogu se kategorizirati u tri skupine. Svaka skupina, osim ultrazvučnih, ima i specifična klinička obilježja. **Tip I** benigni je oblik sIUGR-a, s manjim nesrazmjerom podjele placente, nižim stupnjem razlike u masi i velikim brojem transplacentarnih fetofetalnih anastomoza. Obilježen je dobrom prognozom s daljnjim linearnim rastom obaju fetusa te niskim rizikom od nastanka neuroloških oštećenja ili nastupa sIUFD-a. Prosječno je vrijeme porođaja 34. tjedan gestacije (82, 84, 87). **Tip II** najrjeđi je, ali i najteži oblik sIUGR-a. Obilježen je visokim rizikom od nastanka sIUFD-a, neuroloških posljedica te prijevremenim porodom, najčešće oko 29. tjedna gestacije. Pretpostavlja se da je uzrok nastanka insuficijentna placentacija uz nedostatak velikih kompenzatornih AA-anastomoza. **Tip III** najmanje je predvidljiv oblik sIUGR-a. Nosi manji rizik od nastanka komplikacija od tipa II, ali porođaj nerijetko nastupa prije 32. tjedna gestacije. Glavno obilježje sIUGR-a tipa III postojanje je velikih (> 2 mm) AA-anastomoza za koje se smatra da su dvosjekli mač. S jedne strane doprinose boljem ishodu manjeg blizanca, a s druge strane povećavanju rizik od nastanka TAPS-a i neuroloških oštećenja većeg blizanca. Naime, ako dođe do bradikardije ili hipotenzije fetusa zaostalog u rastu, zbog velikih AA-anastomoza dolazi do obilnog prebačaja krvi iz cirkulacijskog "bazena" većeg fetusa u manji fetus pri čemu se

povećava rizik od ishemijskih neuroloških oštećenja većeg fetusa, tj. fetusa normalnog rasta (83, 84). Posljedično tome zbog opsežnog toka krvi kroz anastomoze srčani mišić većeg blizanca opterećen je te nastaje hipertrofična kardiomiopatija. No, kardiomiopatija samo je reaktivnog oblika, ne zaostaje nakon rođenja i nema utjecaja na prognozu (86, 88). Tip III sIUGR-a povezuje se s češćim nastankom pulmonalne stenoze kod većeg blizanca i koarktacije aorte kod manjeg (84).

Prema prognozi sIUGR se dijeli u dvije skupine. U skupinu s dobrom prognozom pripada tip I, dok se u skupinu s lošom prognozom ubrajaju tip II i III (83).

Kao posljedica sIUGR-a, fetus koji nije zaostao u rastu može razviti neurološka oštećenja poput periventrikularne leukomalacije. Najteža je komplikacija intrauterina smrt fetusa zaostalog u rastu, a s njom su povezane ranije opisane neurološke i druge multiorganske komplikacije drugog blizanca (82, 89).

7.3. DIJAGNOSTIKA

Kao što je ranije navedeno, dijagnoza sIUGR-a postavlja se ako je procijenjena masa jednog fetusa ispod 10. centile za gestacijsku dob, a razlika u masama fetusa $\geq 25\%$ (83). Dijagnoza se najčešće postavlja oko 20. tjedna gestacije (87). Temeljno je u dijagnostičkom postupku ultrazvučno određivanje korioniciteta. Osim toga, u ranoj trudnoći ultrazvučno mjere se CRL (engl. *crown-rump length*) i opseg abdomena (AC – engl. *abdominal circumference*). U prvom tromjesečju međusobno se uspoređuju CRL, a u drugom i trećem tromjesečju AC. Omjer $AC > 1.3$ znak je selektivnog zaostatka u rastu (11). Obojenim doplerom utvrđuje se ishodište pupkovine i vrsta protoka u krvnim žilama. Na temelju doplerskog nalaza umbilikalnih arterija blizanca zaostalog u rastu razlikuju se ranije spomenuta tri tipa sIUGR-a. Tip I karakteriziran je normalnim doplerskim nalazom ili kontinuiranim pozitivnim protokom na kraju dijastole kod fetusa zaostalog u rastu, što upućuje na prožetost placente anastomozama. Tip II obilježen je perzistentnim odsutnim ili reverznim protokom na kraju dijastole. Takav nalaz sugerira nedostatak ili prisutnost malih AA-anastomoza. Ovaj tip ima najlošiju prognozu i sukladno s tim dolazi do pogoršanja kliničkog stanja u 90 % slučajeva. Nalaz tipa III karakterizira intermitentni odsutan ili reverzni protok na kraju dijastole u umbilikalnim arterijama. Taj nalaz implicira na disproporciju u podjeli placente, uz postojanje velikih AA-anastomoza s opsežnim fetofetalnim tokom krvi (84, 90, 91). Također, doplerski se evaluira protok u srednjoj moždanoj arteriji i u *ductus venosus*. Nadalje, u sklopu antenatalne skrbi neophodno je procijeniti volumen amnijske tekućine, provoditi kontinuiranu kardiografiju, napraviti biofizikalni profil i *non-stress test* (88).

Diferencijalno dijagnostički uzima se u obzir TTTS. Naime, TTTS može biti obilježen selektivnim zastojem u rastu, ali nije pravilo. U TTTS-u blizanac s oligohidramnionom i manjim rastom je donor dok je pri sIUGR-u obrnuto (11). U diferencijalnu dijagnozu pripada i TAPS koji je potrebno isključiti mjerenjem protoka u srednjoj moždanoj arteriji (84).

7.4. LIJEČENJE

Smjernice za liječenje sIUGR-a u monokorionskim trudnoćama nisu još potpuno definirane. Najblaži oblik sIUGR-a, tip I, u monokorionskim trudnoćama podliježe samo kontinuiranom praćenju. Preporučljive su tjedne kontrole i doplerska evaluacija. Doplerski nalaz najčešće ostaje uredan tijekom cijele trudnoće i rijetko dolazi do progresije u tip II. Elektivni carski rez zakazuje se nakon navršenog 34. ili 35. tjedana gestacije (87). Za sIUGR tip II i III u monokorionskim trudnoćama definirane su tri terapijske opcije: intenzivno praćenje, ligacija pupkovine i laserska fotokoagulacija (5). Temelj je kliničkog pristupa ovakvoj trudnoći intenzivno praćenje i elektivni porođaj. Preporučuje se doplerski pregled sIUGR-a tipa II i III najmanje jednom tjedno do 28. tjedna gestacije, a kasnije najmanje dva puta tjedno, sa svrhom pravovremenog uočavanja eventualne progresije sIUGR-a u TTTS i/ili pravovremenog uočavanja znakova hipoksije koji također indiciraju prijevremeni porod. Razvije li se TTTS, on se zbrinjava prema ranije navedenim smjernicama. Ako se uoči rizik neposredne smrti manjeg blizanca (što je rijetko, ali ne i nemoguće), moguća je ligacija pupkovine s ciljem zaštite većeg blizanca i sprečavanja nastanka neuroloških oštećenja do kojih može doći nakon intrauterine smrti manjeg. Izgledi su za preživljavanje većeg blizanca nakon ligacije od 80 % do 90 % (83, 86, 92). Preporuka je hospitalizacija trudnice nakon 28. tjedna gestacije, kardiokografski nadzor, izrada biofizikalnog profila, aplikacija kortikosteroida u cilju sazrijevanja fetalnih pluća te elektivni carski rez u 32. ili 33. tjednu gestacije, a u nekim slučajevima tipa II već i nakon navršenih 30 tjedana gestacije (83, 86). U svim slučajevima presudna je procjena prematuriteta u usporedbu s rizikom nastavka trudnoće te fetalnih oštećenja i smrti. Fetoskopska laserska koagulacija placentarnih krvnih žila također je opcija liječenja. Njome se prekidaju fetofetalne anastomoze da bi se zaštitio veći blizanac u slučaju intrauterine smrti manjeg blizanca, TTTS-a ili TAPS-a. No, u odsutnosti TTTS-a i TAPS-a prednost se daje ekspektativnom kliničkom pristupu (90, 93). Opstetrički je rizik veći kod terapije laserom jer kod sIUGR-a placenta nije razvučena polihidramnionom i nije moguće adekvatno vizualizirati vaskularni ekvator kao u slučaju TTTS-a (87).

Ako je sIUGR nastupio nakon 26. tjedna, a doplerski je nalaz uredan, pristup je liječenju ekspektativan. Preporuča se praćenje i mjerenje protoka u srednjoj moždanoj arteriji kako bi se isključilo postojanje TAPS-a. Porod se zakazuje za 33. ili 34. tjedan gestacije uz prethodnu terapiju kortikosteroidima. Ukoliko postoji indikacija, porod se može odviti i ranije (84).

7.5. PROGNOZA

Ishod ovisi o stupnju nesrazmjera podjele placente i postojanju fetofetalnih anastomoza (83). Preživljenje je blizanaca kod tipa I 90 %, kod tipa II 60 %, a kod tipa III 80 % (11).

8. ZAKLJUČAK

Blizanačka trudnoća jedno je od najčešćih visokorizičnih stanja u opstetriciji. Perinatalni morbiditet i mortalitet u blizanačke trudnoće značajno su viši nego u jednoplodnim trudnoćama. Osim što predstavljaju veći rizik od razvoja maternalnih, fetalnih i porođajnih komplikacija, u monokorionskim blizanačkim trudnoćama pojavljuju se specifične komplikacije kao što su TTTS, TAPS, TRAP, spojeni blizanci, sIUFD i sIUGR. Zbog toga je važno učiniti što raniji ultrazvučni pregled u blizanačkoj trudnoći u cilju određivanja korioniciteta radi pružanja pravovremene i adekvatne antenatalne skrbi (2, 5).

Blizanačke trudnoće zahtijevaju specijaliziranu skrb u vidu kontinuiranih pregleda, intenzivnog praćenja fetalne mase i znakova prijevremenog porođaja, doplerskog nadzora i kardiokografije (5). Blizanačke trudnoće, posebice monokorionske, treba kontrolirati i pratiti u specijaliziranim ustanovama druge ili treće razine. Postoje dvojbe o primjeni specifičnog liječenja pojedinih komplikacija i elektivnog porođaja ili konzervativnog pristupa liječenju. Odluka se donosi individualno, ovisno o komplikacijama, tjednu gestacije i kompromitiranosti fetusa. Svaki pristup ima svoje prednosti i nedostatke. Elektivni prijevremeni porod povećava neonatalni mortalitet i morbiditet zbog nedonošenosti. Ekspektativnim pristupom može se odgoditi prijevremeni porod, ali se povećava rizik od intrauterine smrti. S druge strane, invazivne metode liječenja predstavljaju opasnost od prijevremenog puknuća plodovih ovoja i također prijevremenog porođaja (95). Povijesno, blizanačka trudnoća nastojala se produljiti i održati strogim mirovanjem, profilaksom tokoliticima i serklažom. Ali, prema podacima iz literature navedene metode nemaju veliko značenje pri produljenju blizanačkih trudnoća. Međutim, vaginalni progesteron sve se više nameće kao dobra metoda izbora pri produljenju blizanačke trudnoće. Optimalno je vrijeme poroda dikorionskih blizanaca između 37. i 38. tjedna gestacije, monokorionskih diamnijskih blizanaca između 36. i 37. tjedna, a monoamnijskih blizanaca između 32. i 34. tjedna gestacije, uz antenatalnu profilaksu kortikosteroidima (5).

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ratku Matijeviću na strpljenju, savjetima te uloženom trudu i vremenu pri izradi ovog rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i kolegama na bezuvjetnoj podršci i motivaciji tijekom svih šest godina studija.

10. LITERATURA

1. Smith RP. Multiple gestation U: Netter's Obstetrics & Gynecology. Treće izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. str. 482–484.
2. Walker S. Multiple pregnancy U: Permezel M, Walker S, Kyprianou K. Beischer & MacKay's obstetrics, gynaecology and the newborn. Četvrto izdanje. Chatswood, Australia: Elsevier Inc.; 2016. str. 111–119.
3. Hobel CJ. Multifetal Gestation and Malpresentation. U: Hacker NF, urednik. Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. Šesto izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; str. 170–182.
4. Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity TT - Gestação múltipla: epidemiologia e associação com morbidade materna e perinatal. Rev bras ginecol Obs [Internet]. 2018;40(9):554–62. Dostupno na: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032018000900554 (pristupljeno: 21.02.2021.)
5. Newman RB, Ramsey Unal E. Multiple Gestations U: Gabbe SG, urednik. Obstetrics: normal and problem pregnancies. Sedmo izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. str. 706–733.
6. Madan, A., Kaur, J., Meena, S., Puri A. Maternal and Fetal outcome in Multiple pregnancy. Int J Heal Clin Res [Internet]. 2020;12(3):221–6. Dostupno na: <https://ijhcr.com/index.php/ijhcr/article/view/594> (pristupljeno: 21.02.2021.)
7. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: Prevalence, problems, and preterm births. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2010;203(4):305–15. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.031> (pristupljeno: 21.02.2021.)
8. Morin L, Lim K, Bly S, Butt K, Cargill YM, Davies G, et al. Ultrasound in Twin Pregnancies. J Obstet Gynaecol Canada [Internet]. 2011;33(6):643–56.0 Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34916-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34916-7) (pristupljeno: 21.02.2021.)
9. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. Obstet Gynecol. 2014 May;123(5):1118-1132. doi: 10.1097/01.AOG.0000446856.51061.3e.
10. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2015;(7).

11. Multiple gestations. U: Woodward PJ, Kennedy A, Sohaey R, Byrne JLB, Oh KY, Puchalski MD. Diagnostic Imaging Obstetrics. Treće izdanje. Salt Lake City, Utah: Elsevier Inc.; 2016. str. 840–884.
12. Monteagudo A, Roman AS. Ultrasound in multiple gestations: Twins and other multifetal pregnancies. Clin Perinatol. 2005;32(2):329–54.
13. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, Napolitano R, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(5):530–2.
14. Chasen ST CF. up to date [Internet]. 2017. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-prenatal-issues> (pristupljeno: 25.02.2021.)
15. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2012;26(1):3–24. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010> (pristupljeno: 25.02.2021.)
16. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. Am J Obstet Gynecol. 2000;182(4):938–42.
17. Hayes EJ, Hayes MR. Multiple gestations. In: Berghella V, urednik. Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines. Treće izdanje. Philadelphia: CRC Press; 2017. str. 398.-411.
18. Škrablin S. Višeploidne trudnoće. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur. Porodništvo. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 336–350.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice Committee Opinion. Obs Gynecol [Internet]. 2002;99(1):171–3. Dostupno na: https://tdfitness.net/ACOG-Exercise_During_Pregnancy_and_the_Postpartum_Period.pdf (pristupljeno: 26.02.2021.)
20. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(2):247–63.
21. Simpson LL. Ultrasound in twins: Dichorionic and monochorionic. Semin Perinatol. 2013;37(5):348–58.

22. D'Alton M, Breslin N. Management of multiple gestations. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150(1):3–9.
23. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(6):734–42.
24. Feng B, Zhai J, Cai Y. Effect of twin pregnancy chorionic properties on maternal and fetal outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;57(3):351–4. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.03.002> (pristupljeno: 27.02.2021.)
25. Fox NS, Rebarber A, Klauser CK, Peress D, Gutierrez C V., Saltzman DH. Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies using the change in cervical length over time. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;202(2):155.e1–155.e4. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.004> (pristupljeno: 27.02.2021.)
26. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):445–51.
27. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9680):2034–40. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60947-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60947-8) (pristupljeno: 27.02.2021.)
28. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, i sur. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):303-314. doi: 10.1002/uog.17397.
29. Quintana E, Burgos J, Eguiguren N, Melchor JC, Fernández-Llebarez L, Martínez-Astorquiza T. Influence of chorionicity in intra-partum management of twin deliveries. *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(4):407–11.
30. Kontopoulos E, Chmait RH, Quintero RA. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19(3):175–83.
31. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019;58:55–65. Dostupno na:

- <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011> (pristupljeno: 01.03.2021.)
32. Zhao DP, De Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta* [Internet]. 2013;34(7):589–93. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2013.04.005> (pristupljeno: 01.03.2021.)
 33. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(1):3–18. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.880> (pristupljeno: 01.03.2021.)
 34. Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic twin pregnancies: Twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010;15(6):349–56. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.09.003> (pristupljeno: 01.03.2021.)
 35. Quintero, R., Morales, W., Allen M. i sur. Staging of Twin-Twin Transfusion Syndrome. *J Perinatol* 19, 550–555 (1999). <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200292>
 36. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1).
 37. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Middeldorp JM, Klumper FJ, Vandenbussche FPHA, i sur. TAPS and TOPS: Two distinct forms of fetofetal transfusion in monochorionic twins. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2009;213(6):248–54.
 38. Senat M-V, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(2):136–44.
 39. Rossi AC, D’Addario V. Umbilical cord occlusion for selective fetocide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;200(2):123–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.039>
 40. Crombleholme TM, Lim FY, Habli M, Polzin W, Jaekle R, Michelfelder E, i sur. Improved recipient survival with maternal nifedipine in twin-twin transfusion syndrome complicated by TTTS cardiomyopathy undergoing selective fetoscopic laser photocoagulation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):397.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.032.
 41. Pfeiffer KA, Plath H, Reinsberg J, Fahnenstich H, Schmolling J. Maternale und fetale Digoxinspiegel bei fetofetalem Transfusionssyndrom (FFTS) [Maternal and fetal

- digoxin level in fetofetal transfusion syndrome (FFTS)]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000 Jan-F.
42. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Colmant C, Lanna M, Weingertner AS, et al. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021;224(2):213.e1–213.e11. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.041> (pristupljeno: 11.03.2021.)
 43. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(4):181–90.
 44. De Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta.* 2013;34(5):456–9.
 45. Ivanišević M, Đelmiš J. Sindromi fetofetalne transfuzije i fetalne anemije-policitemije. *Gynaecol Perinatol J Gynaecol Perinatol Reprod Med Ultrason diagnostics.* 2017;26(1):26–9.
 46. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, i sur. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):796–803.
 47. Perinatalna policitemija i sindrom hiperviskoznosti [Internet]. Dostupno: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/bolesti-krvi-u-perinatalnom-razdoblju/perinatalna-policitemija-i-sindrom-hiperviskoznosti> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 48. Perinatalna anemija [Internet]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/bolesti-krvi-u-perinatalnom-razdoblju/perinatalna-anemija> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 49. Lopriore E, Hecher K, Vandebussche FPHA, van den Wijngaard JPHM, Klumper FJ, Oepkes D. Fetoscopic laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome followed by severe twin anemia-polycythemia sequence with spontaneous resolution. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):e4.
 50. E. Lopriore, F. Slaghekke2, D. Oepkes 2, J. M. Middeldorp 2 FPHAV 2 and FJW. Hematological characteristics in neonates with twin anemia–polycythemia sequence

- (TAPS). *Prenat Diagn.* 2010;30:251–5.
51. De Groot R, Van Den Wijngaard JPHM, Umur A, Beek JF, Nikkels PGJ, Van Gemert MJC. Modeling acardiac twin pregnancies. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1101:235–49.
 52. Vitucci A, Fichera A, Fratelli N, Sartori E, Prefumo F. Twin reversed arterial perfusion sequence: current treatment options. *Int J Womens Health.* 2020;12:435–43.
 53. Mone F, Devaseelan P, Ong S. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: A systematic review. *J Perinat Med.* 2016;44(6):619–29.
 54. Tavares de Sousa M, Glosemeyer P, Diemert A, Bamberg C, Hecher K. First-trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(1):47–9.
 55. Pagani G, D’Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: Cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):6–14.
 56. Jelin E, Hirose S, Rand L, Curran P, Feldstein V, Guevara-Gallardo S, i sur. Perinatal outcome of conservative management versus fetal intervention for twin reversed arterial perfusion sequence with a small acardiac twin. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27(3):138–41.
 57. Cabassa P, Fichera A, Prefumo F, Taddei F, Gandolfi S, Maroldi R, i sur. The use of radiofrequency in the treatment of twin reversed arterial perfusion sequence: A case series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet].* 2013;166(2):127–32. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.10.009> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 58. Spitz L. Conjoined twins. *Prenat Diagn.* 2005;25(9):814–9.
 59. Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2010;15(6):313–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.06.002> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 60. Mutchinick OM, Luna-Muñoz L, Amar E, Bakker MK, Clementi M, Cocchi G, et al. Conjoined twins: A worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2011;157(4):274–87.
 61. Kaufman MH. The embryology of conjoined twins. *Child’s Nerv Syst.* 2004;20(8-

- 9):508–25.
62. Chen CP, Hsu CY, Su JW, Cindy Chen HE, Hwa-Ruey Hsieh A, Hwa-Jiun Hsieh A, et al. Conjoined twins detected in the first trimester: A review. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;50(4):424–31. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2011.10.005> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 63. Frawley G. Conjoined twins in 2020 - state of the art and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(3):381–7.
 64. Quigley C. Conjoined Twins. *Encycl Appl Ethics*. 2012;289(10):587–93.
 65. Stahr N, Guggenberger R, Kellenberger CJ, Wisser J, Subotic U. In utero and postnatal imaging findings of parasitic conjoined twins (ischiopagus parasiticus tetrapus). *Pediatr Radiol*. 2015;45(5):767–70.
 66. C. Sager E, Thomas A, C. Sundgren N. Conjoined twins: Pre-birth management, changes to NRP, and transport. *Semin Perinatol* [Internet]. 2018;42(6):321–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.07.008> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 67. Pajkrt E, Jauniaux E. First-trimester diagnosis of conjoined twins. *Prenat Diagn*. 2005;25(9):820–6.
 68. Grizelj R, Sindičić Dessardo N, Bulić K, Luetić T, Mikulić D, Antabak A, et al. Successful separation of xypho-omphalopagus conjoined twins with extrauterine twin-twin transfusion syndrome: a case report. *Croat Med J*. 2019;60(4):301–8.
 69. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354.
 70. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Single twin demise: Consequence for survivors. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2010;15(6):319–26. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.05.004> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 71. Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2019;126(5):569–78.
 72. Shek NWM, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: Pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;28(2):249–63. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.11.003> (pristupljeno: 12.03.2021.)
 73. Blickstein I. [SINGLE FETAL DEMISE IN MONOCHORIONIC TWINS]. *Harefuah*.

- 2017 Jun;156(6):377-379. Hebrew. PMID: 28661110.
74. Cleary-Goldman J, D'Alton M. Management of Single Fetal Demise in a Multiple Gestation. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(4):285–98.
 75. Blickstein I, Perlman S. Single fetal death in twin gestations. *J Perinat Med.* 2013;41(1):65–9.
 76. Zamani Z, Parekh U. Vanishing Twin Syndrome. 2021 Jan 5. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085367/> (pristupljeno: 20.03.2021.)
 77. Magnus MC, Ghaderi S, Morken NH, Magnus P, Romundstad LB, Skjærven R, et al. Vanishing twin syndrome among ART singletons and pregnancy outcomes. *Hum Reprod.* 2017;32(11):2298–304.
 78. Segal NL. Oliver Sacks: Our Correspondence about Twins/Twin Research: Vanishing Twins Syndrome; Discordant Sex in MZ Twins; Pregnancy Outcomes in IVF and ICSI Conceived Twins/Print and Media: Superfetated Twins; Twins Discordant for Smoking; Twins in Fashion; Yale . *Twin Res Hum Genet.* 2017;20(4):363–9.
 79. Gjerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):350–9.
 80. Suzuki S. Single Fetal Demise at 10 - 14 Weeks of Monochorionic and Dichorionic Twin Pregnancy. *J Clin Med Res.* 2016;8(4):331–3.
 81. Luu TM, Vohr B. Twinning on the brain: The effect on neurodevelopmental outcomes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2009;151(2):142–7.
 82. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(9):992–8.
 83. Bennasar M, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(6):376–82.
 84. Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. Growth discordance. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet].* 2014;28(2):295–303. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.12.003> (pristupljeno: 20.03.2021.)
 85. Gratacós E, Ortiz JU, Martinez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn*

- Ther. 2012;32(3):145–55.
86. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, i sur. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):511.e1–511.e7.
 87. Valsky D V., Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: Pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2010;15(6):342–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2010.07.002> (pristupljeno: 20.03.2021.)
 88. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):28–34.
 89. Muñoz-Abellana B, Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Ferrer Q, Acosta-Rojas R, Cabero L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy-like changes in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent/reversed end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(7):977–82.
 90. Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, i sur. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(2):159–63.
 91. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction [Internet] Dostupno na: <https://losangelesfetalsurgery.org/conditions/monochorionic-twins-with-selective-intrauterine-growth-restriction/>. (pristupljeno: 30.03.2021.)
 92. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2009;26(3):157–61.
 93. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):782–9.
 94. Gratacós E, Antolin E, Lewi L, Martínez JM, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, et al. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent

absent or reversed end-diastolic flow (Type III): Feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):669–75.

95. Lopriore E, Sluimers C, Pasmán SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant monochorionic twins: Comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(4):541–6.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. kolovoza 1996. u Čakovcu. Od 2003. do 2011. godine pohađala sam I. osnovnu školu Čakovec. Nakon toga, 2011. godine, upisala sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec koju sam završila 2015. godine s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2015. godine i od tada ga redovito pohađam.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. Članica sam vodstva Studentske sekcije za pedijatriju te aktivni član Studentske sekcije za dermatovenerologiju. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.