

# Komplikacije monokorijalne blizanačke trudnoće

---

Kovačić, Trpimir

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:642582>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Trpimir Kovačić**

**Komplikacije monokorijalne blizanačke trudnoće**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Trpimira Goluže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis i objašnjenja kratica

AA – arterio-arterijske

AV – arterio-venske

AREDF – odsutan / reverzni završni dijastolički tok

DV – *ductus venosus*

Hb – hemoglobin

IFL – intrafetalna laserska ablacija

IUGR – intrauterini zastoj rasta

IUT – intrauterina transfuzija

IVF – *in vitro* fertilizacija

MCA-PSV – vršni sistolički protok u srednjoj cerebralnoj arteriji

MVP – maksimalni okomiti džepovi

PROM – prijevremeno puknuće plodovih ovoja

RFA – radiofrekventna ablacija

TAPS – sindrom anemije i policitemije blizanaca

TRAP – povratna arterijska blizanačka perfuzija

TTTS – sindrom blizanačke transfuzije

UA – umbilikalna arterija

## Sadržaj

Sažetak

*Summary*

1. Uvod .....	1
1.1. Incidencija i etiologija .....	2
2. Sindrom blizanačke transfuzije .....	3
2.1. Etiologija i patofiziologija.....	4
2.2. Klinička slika .....	5
2.3. Dijagnostika i klasifikacija .....	6
2.4. Liječenje .....	9
3. Povratna arterijska perfuzija blizanaca .....	11
3.1. Etiologija i patofiziologija.....	11
3.2. Klinička slika.....	13
3.3. Dijagnostika i klasifikacija.....	14
3.4. Liječenje .....	15
4. Sindrom anemije i policitemije blizanaca .....	18
4.1. Etiologija i patofiziologija .....	19

4.2. Klinička slika.....	20
4.3. Dijagnostika i klasifikacija .....	20
4.4. Liječenje .....	23
5. Zaključak .....	24
6. Zahvala .....	27
7. Literatura.....	28
8. Životopis.....	33

## Sažetak

### Komplikacije monokorijalne blizanačke trudnoće

Trpimir Kovačić

Blizanačka trudnoća označava prisutnost dvaju fetusa tijekom iste trudnoće i predstavlja stanja više stope neonatalnog mortaliteta i morbiditeta u odnosu na jednoplodne trudnoće.

Blizanačke trudnoće dijele se prema korionicitetu na dva tipa: bikorionske i monokorionske.

Monokorijalne trudnoće stanja su povećane učestalosti specifičnih komplikacija u odnosu na bikorionske trudnoće. Komplikacije monokorijalne trudnoće nastaju kao posljedica jedinstvene vaskularizacije monokorijalne placente i prisutnosti vaskularnih anastomoza preko kojih se ostvaruje izmjena krvi između blizanaca. Sindromi jedinstveni navedenom tipu trudnoća su sindrom blizanačke transfuzije (TTTS), povratna arterijska perfuzija blizanaca (TRAP) i sindrom anemije i policitemije blizanaca (TAPS). Najčešća među navedenim komplikacijama je TTTS - stanje neuravnoteženoga protoka između blizanaca s visokom stopom mortaliteta bez liječenja. TRAP je najteža komplikacija monokorijalne trudnoće, a očituje se postojanjem nevijabilnoga akardijskog fetusa i morfološki normalno razvijenog „pumpajućeg“ fetusa.

TAPS je prepoznatljiv kao kronična anemija u „darivatelja“ i policitemija u „primatelja“ . Iako za svaki od sindroma ne postoji optimalan terapijski pristup, pravovremena dijagnoza i provedba preporučenih postupaka liječenja ključni su za sprečavanje intrauterine smrti jednog ili obaju fetusa.

**Ključne riječi:** monokorijalna trudnoća, sindrom blizanačke transfuzije, povratna arterijska perfuzija blizanaca, sindrom anemije i policitemije blizanaca

## Summary

### Complications of monochorionic twins pregnancy

Trpimir Kovačić

Twin pregnancy is a state that represents coexistence of two fetuses during the same pregnancy and is connected with a higher rate of neonatal mortality and morbidity compared to singleton pregnancy. By the chorionicity, twin pregnancies are divided into two types: monochorionic and dichorionic. Monochorionic twin pregnancy is a condition of higher risk for specific complications than in dichorionic ones. Complications of monochorionic twin pregnancy occur due to unique vascularization of monochorionic placenta and presence of vascular anastomosis which allow blood transfer between two fetuses. Syndromes that are specific for those pregnancies are: Twin to Twin Transfusion Syndrome (TTTS), Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) and Twin Anemia Polycythemia Syndrome (TAPS). TTTS is the most common complication. It is a condition of unbalanced blood flow between twins and if left untreated mortality rate is high. TRAP is the most severe condition of all monochorionic complications. It presents as presence of unviable acardiac fetus and morphologically developed pumping twin. TAPS manifests as chronic anemia in donor twin and polycythemia in recipient. Although, a perfect therapeutic approach does not exist, timely diagnosis and intervention are crucial for prevention of intrauterine demise of one or both twins.

**Key words:** monochorionic pregnancy, Twin to Twin Transfusion Syndrome, Twin Reversed Arterial Perfusion, Twin Anemia Polycythemia Syndrome



# 1.Uvod

Blizanačka trudnoća označava prisutnost dvaju fetusa tijekom iste trudnoće (1). Prema etiologiji blizanačke trudnoće blizanci se mogu podijeliti na dvojajčane ili dizigotne te na jednojajčane ili monozigotne (2). Dizigotni blizanci nastaju oplodnjom dviju jajnih stanica te predstavljaju 70 % svih blizanačkih trudnoća dok monozigotni blizanci nastaju kao posljedica odvajanja već oplođene jajne stanice u dvije odvojene cjeline i čine 30 % blizanačkih trudnoća (2). Ovisno o trenutku diobe oplođene jajne stanice, monozigotni blizanci dijele se na diamnijske, dikorionske monozigote kada se dioba dogodi u prva 72 sata nakon oplodnje; monokorionske, diamnijske monozigote gdje se dioba dogodila tijekom četvrtoga do osmoga dana nakon oplodnje i monokorionske, monoamnijske monozigotne blizance koji nastaju diobom nakon osam dana od oplodnje (2). Također, u slučaju diobe nakon diferencijacije embrionalnoga štita dolazi do nastajanja nepotpuno odvojenih blizanaca, tj. sijamskih blizanaca.

Diamnijski, dikorionski blizanci nastaju zbog diobe tijekom dvostaničnoga stadija te se dvije odvojene blastociste implantiraju zasebno i svaka ima vlastitu placentu i korionsku šupljinu. Međutim, najčešća je podjela u ranom stadiju blastociste kada se stanice embrionalnoga čvorića podjele u dvije odvojene skupine stanica unutar iste šupljine blastociste te kasnije, tijekom trudnoće, dijele posteljicu i korionsku šupljinu: Međutim, postoje odvojene amnijske šupljine i tada govorimo o monokorionskim, diamnijskim monozigotima. Nadalje, u slučaju podjele u stadiju dvoslojnoga zametnoga štita nastat će monokorionski, monoamnijski monozigoti. Radi se o izuzetno rijetkom stanju (3). Blizanačke trudnoće predstavljaju značajan rizik za majku i dijete, a postoji i veća razlika u riziku između monozigotnih i dizigotnih blizanaca gdje

monozigoti imaju veći rizik za razvojne anomalije, nisku porođajnu masu, prijevremeni porod i intrauterinu smrt (4).

Tablica 1. Placentacija monozigotnih blizanaca(4)

Vrijeme diobe jajne stanice	Placentacija	Incidencija (%)
manje od 72 sata	diamnijski, dikorionski	25 – 30
4. – 8. dan	diamnijski, monokorionski	70 – 75
8. – 12. dan	monoamnijski, monokorionski	1 – 2
13. dan	nepotpuno podijeljeni	Izrazito rijetko

### 1.1. Incidencija i etiologija

Broj blizanačkih trudnoća u stalnom je porastu u svijetu primarno kao posljedica povećanoga korištenja gonadotropina, posebice folikul stimulirajućega hormona, i *in vitro* fertilizacije (IVF). Smatra se da je pojavnost monozigotnih blizanaca 3 do 4 na 1000 porođaja dok je pojavnost dizigotnih blizanaca 7 do 11 na 1000 porođaja (3). Ipak, postoji značajno geografsko odstupanje

po broju blizanačkih trudnoća zbog rasnih i etničkih razloga gdje je manji broj blizanačkih trudnoća u žute rase (u Japanu incidencija iznosi samo 1,3 dizigotnih blizanaca na 1000 poroda), a veći u crne rase (u Nigeriji pojavnost iznosi 50 dizigotnih blizanaca na 1000 poroda) (5). U Republici Hrvatskoj 2020. godine zabilježeno je u blizanačkim porodima 1.273 živorođenih i 11 mrtvorodenih od ukupno 35.658 poroda (44).

Povećana incidencija, povezana je i s prekomjernom tjelesnom težinom ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), starijom dobi majke i neredovitim uzimanjem kontracepcijskih pilula, što dovodi do ponovnog skoka FSH-a (4). Etiologija monozigotnih blizanačkih trudnoća nije razjašnjena te postoji više teorija, međutim smatra se da nastaju kao posljedica oplodnje starije jajne stanice sa slabijom zonom *pellucidom* čije oštećenje dovodi do diobe oplodene jajne stanice. Kao potencijalni dokaz uzima se deset puta viša incidencija monozigotnih trudnoća nakon postupaka medicinski potpomognute oplodnje nego u općoj populaciji (4).

## **2. Sindrom blizanačke transfuzije**

Sindrom blizanačke transfuzije (feto–fetalna transfuzija, *twin–to–twin transfusion syndrome*, TTTS) komplikacija je specifična za monokorijalne diamnijske blizanačke trudnoće, a nastaje posljedično poremećaju protoka krvi između fetusa kroz hemodinamički neuravnotežene anastomoze (6). Iako u svim monokorionskim, diamnijskim blizanačkim trudnoćama postoje anastomoze između fetalnih krvotoka, samo u 10 do 15 % slučajeva razvije se TTTS (4). TTTS može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom trudnoće, međutim najčešće je dijagnosticiran između 16. i 26. tjedna gestacije (7). Važno je napomenuti da je ranija pojavnost sindroma povezana s težom prognozom i češćim komplikacijama te smrtnim ishodom jednog ili obaju plodova (4).

## 2.1. Etiologija i patofiziologija

Etiologija TTTS-a nije u potpunosti poznata zbog nepotpuno objašnjene angiogeneze placentarnih krvnih žila, ali smatra se da ključnu ulogu u nastajanju sindroma imaju tip, broj i veličina placentarnih anastomoza između krvotoka monokorionskih blizanaca (6). U monokorionskoj placenti postoje tri tipa anastomoza: vensko-venska (VV), arterio-arterijska (AA) i arterio-venska (AV), gdje su AA i VV površinske, dvosmjerne anastomoze, a AV dubinska i jednosmjerna. Iako su sve anastomoze vidljive na površini placente, kod AV anastomoza izmjena krvi između fetusa događa se jednosmjerno, dubinski preko kapilarne mreže u zajedničkom kotilodonu. Jednosmjerni protok krvi između blizanaca AV anastomozama potencijalno uzrokuje prekomjerni protok krvi od jednoga blizanca prema drugomu ukoliko ne postoje anastomoze koje uravnotežuju krvotok u oba smjera (8). AA anastomoze ključne su u onemogućavanju nastanka TTTS-a jer dvosmjernim kretanjem krvi održavaju hemodinamičku stabilnost placentarnoga krvotoka te tako sprečavaju pretjeran protok krvi jednosmjerno od blizanca „darivatelja“ prema „primatelju“ (8). Njihova važnost dokazana je istraživanjima koja su pokazala da se u monokorionskim bliznačkim trudnoćama uz nepostojanja AA anastomoza u 43 do 78 % slučajeva javlja TTTS dok prisutnost samo jedne AA anastomoze smanjuje rizik za nastanak sindroma na 14 % (9). Također, osim broja, vrsta i veličine protoka kroz anastomoze, smatra se da su u patofiziologiji poremećaja prisutni i drugi faktori poput renin-angiotenzin-aldosteron sustava, vaskularnog endotelnog čimbenika rasta ili hipoksijom induciranih čimbenika. Dokazane su povećane količine renina i u blizanca „darivatelja“, a i paradoksalno u „primatelja“ (10). Navedene promjene kod hipovolemičnoga blizanca kompenzatorni su mehanizmi,

međutim posljedično povećanju antidiuretskog hormona i renina u plazmi dolazi i do aktivacije angiotenzina II koji uzrokuje vazokonstrikciju, smanjuje bubrežnu perfuziju i pogoršava već oslabljenu bubrežnu funkciju te se smatra da doprinosi nastajanju oligurije, hipovolemije, oligohidramnija i intrauterinog zastoja u rastu (IUGR-a) (11,12). Kod hipervolemičnoga blizanca povišena koncentracija renina vidljiva je kroz morfološke promjene bubrega, a doprinosi povećanom afterloadu i poremećaju dijastoličke srčane funkcije (11). Na kraju TTTS razvija se kad su nadvladani svi placentarni kompenzatorni mehanizmi u održavanju hemodinamičke ravnoteže protoka te nastane neravnomjerna distribucija kisika i hranjivih tvari između blizanaca (9,10).

## **2.2. Klinička slika**

Poremećaj perfuzije u TTTS-u prvenstveno dovodi do nesklada u količini amnijske tekućine. U blizanca „darivatelja“ dolazi do oligohidramnija, oligurije, hipovolemije, hipotenzije, a polihidramnija, poliurije i hipervolemije u blizanca „primatelja“. Također, kod „darivatelja“ u teškim slučajevima moguć je IUGR, hipoksemija, odsutan / reverzni završni dijastolički tok (AREDF) u umbilikalnoj arteriji (UA) kao znak insuficijencije posteljice dok je kod „primatelja“ izražena kardiomegalija, AREDF u *duktusu venosusu* (DV) i hidrops (9). Uz navedeno kod „darivatelja“ prisutna je i anemija i posljedična srčana insuficijencija koja je prisutna i kod „primatelja“, ali kao posljedica pletoričnosti, hipervolumnoga opterećenja i sistemske hipertenzije. U oba česte su i nepovratne ozljede poput cerebralne dječje paralize i encefalomalacije (2). TTTS nerijetko je povezan i s preranim puknućem plodovih ovoja i prijevremenim porodom uslijed polihidramnija koji uzrokuje povećanje intrauterinog tlaka i cervikalne distenzije (4).

### 2.3. Dijagnostika i klasifikacija

TTTS klinički je entitet definiran isključivo ultrazvučnim nalazom (13). Trenutačna ultrazvučna definicija TTTS-a zahtijeva dokazan monokorionicitet i nesrazmjer volumena amnijske tekućine. Kao dokaz nesrazmjera amnijske tekućine, polihidramnija kod „primatelja“ i oligohidramnija kod „darivatelja“, uzimaju se mjere maksimalnih okomitih džepova (MVP). MVP iznosi više od 8 centimetara kod polihidramnija te manje od dvaju centimetara u oligohidramniju (8). Navedene mjere uzete su jer označavaju odstupanja vrijednosti MVP-a koja se nalaze iznad 95. centila, tj. ispod 5. centila u odnosu na vrijednosti u normalnim trudnoćama (13). Monokorionicitet se također dokazuje ultrazvučno, a vidljiv je kao prisutnost jedne placente i odsutnost lambda znaka, tj. vidljiva je tanka membrana između fetusa (T-znak) kod diamnijskih monozigota. Određivanje monokorioniciteta odsudstvom lambda znaka najbolje je provesti tijekom prvoga trimestra kada je najveća osjetljivost i specifičnost postupka (13). Međutim, određivanje monokorioniciteta u TTTS-u značajno je otežano zbog oligohidramnija ili anhidramnija jer za određivanje lambda znaka potrebna je određena količina amnijske tekućine s obje strane koja je u TTTS-u nerijetko nedovoljna. Prije prihvaćanja ultrazvučnoga nalaza kao zlatni standard i definiranja jasnih kriterija za postavljanje dijagnoze, koristili su se drugi parametri kao pokazatelji mogućega postojanja TTTS-a. Prijašnji kriteriji uključivali su razlike vrijednosti fetalnoga hemoglobina u blizanaca ili novorođenčeta, diskordantni rast i patološke promjene placentarnih žila vidljive nakon poroda. Međutim, zbog heterogenosti sindroma navedeni pokazatelji nisu se pokazali zadovoljavajućima. Kao primjer može se uzeti diskordantni rast veći od 20 %, koji je smatran kriterijem za postavljanje dijagnoze sindroma, ali postoji tek u 70 %

slučajeva TTTS-a te zbog toga više nije korišten kao kriterij za postavljanje dijagnoze (13,14). Nakon postavljene dijagnoze TTTS-a ultrazvučna kontrola provodi se svaka dva tjedna zbog moguće brze progresije stanja tijekom nekoliko dana, što dovodi do brzoga pogoršanja općega stanja fetusa (8). Također, pravovremena dijagnoza ključna je za bolji perinatalni ishod (6).

Heterogenost ultrazvučnoga prikaza TTTS-a, očituje se postojanjem ili odsutnošću hidropsa, abnormalnim ili normalnim arterijskim ili venskim doplerom i nalazima nesklada volumena amnijske tekućine. Zbog navedenih različitosti ultrazvučnih nalaza zaključeno je da različite slike predstavljaju druge stupnjeve sindroma te da je potrebna objektivna klasifikacija stadija prema ultrazvučnom nalazu (13). Iz navedenih razloga 1999. godine uveden je *Quintero Staging System* koji razlikuje pet razina (označeno rimskim brojevima od I do V) TTTS-a na temelju ultrazvučnog nalaza.

Stadij I označava blagu kliničku sliku, a ultrazvučno označava vidljiv mokraćni mjehur blizanca „darivatelja“.

Stadij II definira se kao nemogućnost vizualizacije mokraćnoga mjehura blizanca „darivatelja“ tijekom 60 minuta kontinuiranoga ultrazvučnog pregleda (13).

U stadiju III prisutni su stalni poremećaji u doplerskome nalazu, a glavne promjene su povišen otpor u UA „darivatelja“ vidljiv kao AREDF, povišen indeks pulsatilnosti u *DV*, inverzija ili odsutnost toka kroz *DV* pri kontrakciji atrijske (12). Konstantnost doplerskih promjena ključna je jer povremene promjene poput intermitentnoga AREDF-a prikaz su postojanja AA anastomoza, a ne pogoršanja kliničke slike blizanaca (13).

Stadij IV označava hidrops jednoga od fetusa dok krajnji V stupanj predstavlja smrt jednoga ili obaju fetusa (15). Prema podacima tercijarnih centara specijaliziranih za fetalnu medicinu 11 do 15 % slučajeva pri postavljanju dijagnoze nalazilo se u stadiju I; 20 do 40 % u stadiju II; 38 do 60 % u stadiju III; 6 do 7 % u stadiju IV te 2 % u V. stadiju(8).

Iako TTTS predstavlja nepredvidljivo stanje s potencijalnom brzom progresijom u viši stadij, Quinterova klasifikacija pokazala se kao dobar sustav za prognozu ishoda trudnoće i pruža bolju preciznost u usporedbi različitih terapijskih postupaka za svaki stadij (12).

Tablica 2. *Quintero* klasifikacija (6)

<b>Stadij</b>	<b>Poli/oligohidramnij</b>	<b>Nevidljiv mokraćni mjehur</b>	<b>Abnormalan dopplerski nalaz u UA I DV</b>	<b>Hidrops</b>	<b>Smrt</b>
<b>I</b>	+	-	-	-	-
<b>II</b>	+	+	-	-	-
<b>III</b>	+	+	+	-	-
<b>IV</b>	+	+	+	+	-
<b>V</b>	+	+	+	+	+



## 2.4. Liječenje

Iako postoji velik broj terapijskih opcija za liječenje TTTS-a, ne postoji univerzalno prihvaćena metoda za liječenje svih stadija sindroma (6). Korištene terapijske metode su opservacija, serijska amnioredukcija, septostomija, fetoskopska laserska ablacija i selektivni fetucid.

Opservacija je metoda korištena isključivo u *Quintero* stadiju I te u slučaju progresije stanja u viši stadij potreban je drugi modalitet liječenja kako bi se spriječila dodatna progresija i eventualna smrt jednog ili obaju fetusa. Opservacija se provodi ultrazvučnim pregledima svakih 7 dana i ima izrazito povoljne rezultate u liječenju stadija *Quintero* I (12).

Serijska amnioredukcija paliјativna je terapijska metoda kojom se, ponavljajućim amniocentezama, uklanja višak amnijske tekućine. Uklonjena amnijska tekućina smanjuje distenziju uterusa i smanjuje tlak u amnijskoj šupljini. Posljedica smanjenja distenzije je manja mogućnost za prijevremeni porod dok smanjenje tlaka dovodi do dekompresije placentalnih krvnih žila i posljedično bolje perfuzije blizanca „darivatelja“ (16). Amniocenteza provodi se pod kontrolom ultrazvuka do smanjenja MVP-a na 8cm te se može ponavljati koliko je puta potrebno s ciljem očuvanja željenoga volumena amnijske tekućine (12).

Septostomija je danas opsolentna metoda zbog značajnih komplikacija koje nastaju nakon zahvata. Cilj zahvata je pod kontrolom ultrazvuka stvoriti komunikaciju između dvaju amnija blizanaca te približno izjednačiti volumen amnijske tekućine. Međutim, zbog značajnoga rizika za potpunom perforacijom amnijske membrane i pretvaranja biamnijata u monoamnijate, metoda se danas uglavnom ne koristi (12).

Fetoskopska laserska ablacija zlatni je standard u liječenju uznapredovalih stadija TTTS-a (6). Jedini je postupak liječenja koji djeluje na patofiziološki uzrok sindroma te se smatra najboljom metodom za liječenja *Quintero* stadija II, III i IV. Cilj fetoskopske laserske ablacije uklanjanje je postojećih placentarnih anastomoza između blizanaca i prekid protoka krvi od „darivatelja” prema „primatelju” (7). Prije provođenja samoga postupka potrebno je napraviti detaljno ultrazvučno mapiranje placente s ciljem otkrivanja njezina položaja, veličine i granica, lokacije anastomoza (prvenstveno AV anastomoza), lokacije pupčanih vrpca i međusobne udaljenosti između obje te položaj oba fetusa (13). Zahvat se provodi u lokalnoj anesteziji te se daje profilaktička antibiotska terapija. Tijekom zahvata laserskom ablacijom uklanjaju se vaskularne komunikacije između blizanaca te se, nakon završetku zahvata po cijeloj dužini placente, prolazi laserom. Takav postupak naziva se Solomonovom tehnikom, a cilj je ukloniti rezidualne vaskularne anastomoze maloga promjera koje bi dovele do nastajanja postlaserskog TAPS-a (12). Fetoskopsku lasersku ablaciju najbolje je provesti do 26. tjedna gestacije jer kasnija ablacija otežano se provodi te je veća mogućnost za nastanak komplikacija. Otežana provedba posljedica je teže lokalizacija anastomoza u kasnijim tjednima trudnoće, većeg broja potrebnih ablacija i razvijenih žila većega promjera koje mogu uzrokovat krvarenje (12).

Selektivni fetucid pristup je koji se koristi isključivo kod najtežih slučajeva (*Quintero* stadij III i IV) s ciljem poboljšanja izgleda za preživljenje jednog fetusa. Provodi se ijtrogenim prekidom protoka krvi kroz pupčanu vrpcu jednog od fetusa (12). Selektivni fetucid nedozvoljena je metoda u mnogim državama.

### **3. Povratna arterijska perfuzija blizanca**

Povratna arterijska perfuzija blizanaca (TRAP) rijetka je kompleksna kongenitalna anomalija prisutna isključivo u monokorionskim višeplođnim trudnoćama te predstavlja najteži oblik fetofetalnog transfuzijskog sindroma (17). To je stanje u u kojem fetus s rudimentarnim ili bez srca (akardijski fetus) prima krv drugoga blizanca kroz placentalne anastomose (18). Incidencija TRAP-a iznosi 2,6 % u svim monokorionskim trudnoćama, tj. 1/9500 do 11000 trudnoća (19). Također, učestalost raste s većim brojem fetusa tijekom iste trudnoće te je poznato da je sindrom tri puta češći u monokorionskim trudnoćama s tri ploda u odnosu na monokorionske blizanačke trudnoće, a učestalost je veća i u monokorionskih monoamnijata (20).

#### **3.1. Etiologija i patofiziologija**

Iako je patogeneza TRAP-a još uvijek nepoznata, smatra se da su za nastajanje navedenoga poremećaja potrebna dva jednakovrijedna čimbenika: postojanje vaskularnih anastomoza koje omogućuju reverznu arterijsku perfuziju akardijskoga fetusa i razvojne anomalije koje dovode do razvoja jednoga fetusa te zastoja u razvoju drugoga (20). Stoga je potrebno da tijekom razvoja placentalnih krvnih žila iste budu u neposrednoj blizini te tako omogućuju nastajanje anastomoza tijekom angiogeneze između 18. i 21. dana. Da bi drugi uvjet za nastajanje TRAP-a bio zadovoljen, neophodna je prisutnost faktora koji dovode do inhibicije razvoja jednoga od fetusa i uzrokuju asimetrični rast između blizanaca. Posljedično normalnom razvoju jednoga od fetusa i inhibiciji drugoga, dolazi do porasta tlaka u cirkulaciji normalno razvijajućega i promjene smjera arterijskoga krvotoka i perfuzije drugoga fetusa (20). Uzroci asimetričnoga rasta blizanaca mogu biti kromosomski poremećaji ili bivaskularna pupčana vrpca. Iz navedenoga vidljivo je da je za

nastajanje TRAP-a potrebna trijada čimbenika: monokorijalna višeploidna trudnoća, postojanje anastomoza između fetusa, asimetričan rast fetusa.

Za normalan razvoj fetusa izrazito je bitna pravilna perfuzija. Reverzna perfuzija vidljiva u TRAP-u razlog je poremećaja u akardijskome fetusu i posljedičnih komplikacija blizanca „darivatelja“. Promjena smjera krvi, gdje deoksigenirana krv blizanca „darivatelja“ iz umbilikalne arterije preko AA anastomoza ulazi putem umbilikalne arterije u „primatelj“, dovodi do nedovoljne opskrbe proksimalnih dijelova tijela krvlju i posljedične deformacije. Navedena promjena perfuzije proksimalnih dijelova tijela fetusa uzrokuje prestanak srčane funkcije i posljedičnu atrofiju srčanoga tkiva (20). Kaudalni dio fetusa „primatelj“, zbog bolje opskrbe krvlju, direktno reverznim tokom preko umbilikalne arterije, razvija se relativno normalno. Krv, koja je prošla fetusom primateljem preko VV anastomoza, vraća se u blizanca „darivatelja“ te dovodi do hipoksije. Hipoksija fetusa „primatelj“ uzrokuje pojačanu angiogenezu i povećanje broja kapilara, što smanjuje vaskularni otpor, ali povećava minutni udarni volumen „pumpajućega“ fetusa te uzrokuje pogoršanje hipoksije. Hipoksija fetusa „darivatelja“ uzrokuje dodatnu hipoksiju akardijskoga blizanca te se stvara začarani krug koji može dovesti do smrti „darivatelja“ (21). Osim što „primatelj“ nije održiv na životu, on predstavlja i značajnu prijetnju „darivatelju“ trima mehanizmima; prvenstveno kongestivnim srčanim zatajanjem i polihidramnijom kao posljedicom povećanoga srčanog rada i volumnoga opterećenja. Drugi način ugroze predstavlja prijevremeni porod zbog prekomjerne distenzije uterusa i prijevremenoga pucanja plodovih ovoja (PROM), a treći uzrok su hipoksija i posljedični IUGR kao rezultat protoka deoksigenirane krvi kroz VV u „darivatelja“ (22). Također, poznati su čimbenici koji označavaju lošu prognozu za „pumpajućega“ blizanca: *hydrops* ili polihidramnij, dobro razvijeni gornji ekstremiteti akardijusa, veliki akardijus

definiran kao omjer mase akardijus / „pumpajući“ bliznac >70 %, porod prije 32. tjedna, odstupanje u „pumpajući“ bliznac / akardijus omjeru promjera umbilikalne vene (22).

### 3.2. Klinička slika

Specifičnost TRAP-a je da ne postoje morfološki identične kliničke slike blizanaca „primatelja“, međutim postoje uvijek prisutne karakteristike. U većini slučajeva ne postoje anatomske razvijene strukture srca već samo ponekad rudimentarni ostatci srca. Također, fetus „primatelj“ nema razvijen mozak iako u nekim slučajevima moguće je postojanje nerazvijenoga oblika mozga. Kralježnična moždina razvijena je osim u proksimalnome dijelu, kralježnica i rebra u fragmentima sa značajnim suženjem vertebralnoga kanala, a lubanja i kosti udova nisu razvijene. Distalno od dijafragme, tijelo i organi relativno su dobro razvijeni u odnosu na proksimalnije strukture (20). U slučaju nepostojanja bubrežnoga tkiva, u akardijskoga blizanca prisutni su oligohidramniji i *amnion nodosum*. Iako je u većini slučajeva bliznac „primatelj“ manje tjelesne mase od „darivatelja“, moguća su velika odstupanja u masi „primatelja“ te su mogući slučajevi u kojima je akardijski fetus teži ili jednako težak kao i „pumpajući“ bliznac(20). Navedene razlike u masi posljedica su hidropsa primatelja te ovisno o težini hidropsa, razlikuje se i veličina akardijskoga fetusa (21).

Iako je razvoj „darivatelja“ u početku normalan, razvoj komplikacija je rapidan (21).

Komplikacije prisutne u „pumpajućega“ blizanca vezane su uz kardiovaskularni sustav, a nastaju kao posljedica „dvostrukoga korištenja“ već deoksigenirane krvi i promjena u udarnome minutnom volumenu srca. Stoga, u „pumpajućega“ blizanca najčešći poremećaji su povećanje srca (čak i do tri puta veće od očekivanoga za gestacijsku dob), hipertrofija desnoga ventrikla, hepatosplenomegalija i edemi (20). Edemi „pumpajućega“ blizanca posljedica su kongestivnoga

srčanog zatajenja, ali i hipoproteinemije nastale posljedično jetrenom oštećenju i nemogućnošću sinteze proteina.

### 3.3. Dijagnostika i klasifikacija

Dijagnoza TRAP-a postavlja se ultrazvučno. Potrebno je posumnjati na sindrom kod monokorionskih trudnoća u kojima su očite morfološke anomalije jednoga od fetusa (23). Za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti sljedeće kriterije: monokorionska trudnoća, obrnuti tok krvi u pupčanoj vrpici i descendentnoj aorti, postojanje AA anastomoza i abnormalna morfologija srca. Osim navedenih kriterija, nalaz ultrazvučnoga pregleda uključuje i razliku u opsegu abdomena blizanaca, malformaciji glave, toraksa, gornjih i donjih ekstremiteta, subkutanoga edema u „primatelja“ (22). Međutim, od svih navedenih znakova patognomoničan znak je paradoksalni krvotok akardijskoga blizanca, dokazan dopler ultrazvukom, gdje arterijska krv protječe prema blizancu umjesto od njega i kaudo-kranijanom smjeru. Navedeni nalaz vidljiv je već tijekom prvoga trimestra (24).

Sindrom je podijeljen u dvije kategorije prema prisutnosti srčanoga tkiva u akardijskoga fetusa: prva kategorija bez prisutnosti ikakvog srčanoga tkiva, tj holoakardijusi dok je u drugoj kategoriji prisutna neka vrsta rudimentarne aktivnosti srca, hemiakardijusi (19). Daljnja klasifikacija svrstava sindrom u dodatne četiri grupe: *acardius acephalus*, *acardius amorphus*, *acardius acormus* i *acardius anceps*. Najčešći oblik sindroma je *acardius acephalus*, označen nedostatkom glave, gornjih ekstremiteta i torakalnih organa uz relativno dobro razvijene donje udove i zdjelicu.

*Acardius amorphus* stanje je u kojem je fetus u potpunosti nerazvijen i izgleda amorfne mase dok je kod *acardius acormusa* prisutna samo glava i pupčane žile te je to i najrjeđi oblik sindroma i predstavlja tek 5 % svih slučajeva TRAP-a (22). Posljednju grupu čine *acardius anceps*, stanje najbolje razvijene morfologije fetusa u kojem su glava, lice, gornji i donji ekstremiteti djelomično razvijeni (19).

Navedena klasifikacija opisuje morfologiju akardijusa, međutim ne daje prognostičke podatke niti olakšava odabir odgovarajućega terapijskog postupka (22), stoga je izrađena druga klasifikacija koja se temelji na omjeru abdominalnoga opsega blizanaca kao parametra veličine akardijskoga blizanca za koji je dokazano da predstavlja prognostički čimbenik. Navedena klasifikacija razlikuje dva tipa akardijusa: tip I mali ili srednje velik akardijski blizanac kada je omjer opsega abdomena blizanaca <50 %, tip i II veliki akardijski blizanac gdje je omjer opsega abdomena blizanaca >50 %. Dodatno svaki tip moguće je podijeliti na dva dodatna podtipa na temelju prisutstva ultrazvučnoga nalaza srčanoga zatajivanja blizanca „darivatelja“. Razlikuju se tip *a* gdje ne postoji srčano zatajivanje i tip *b* gdje je prisutan nalaz srčanoga zatajivanja (22).

Rana dijagnoza TRAP-a i prepoznavanje tipa sindroma ključna je za provođenje potrebnih terapijskih postupaka.

### 3.4. Liječenje

Cilj liječenja TRAP-a prevencija je komplikacija i smrtnoga ishoda blizanca „darivatelja“ te dostizanje terminskoga poroda. Prema gore navedenoj klasifikaciji, tip *Ia* akardijskoga blizanca ne zahtijeva terapijske postupke, već se provodi konzervativno zbrinjavanje i redovita ultrazvučna kontrola. Ishodi ovakve vrste liječenja kod tipa *Ia* izrazito su zadovoljavajući te u 88

% slučajeva „pumpajući“ bliznac preživi (25). U slučaju tipa **Ib** potrebna su češće ultrazvučne kontrole s ciljem pravovremenoga otkrivanja pogoršanja stanja „pumpajućeg“ blizanca i provedbe potrebnoga postupka liječenja (22). Tip **Ila**, zbog povećane mase akardijskoga fetusa i samim time visokoga rizika za prijevremeni porod, zahtijeva prenatalne terapijske postupke, jednako kao i kod novotkrivenoga tipa **Iib** koji zahtijeva hitnu intervenciju (22).

Odabir optimalnoga trenutka provedbe metode liječenja još nije uvijek utvrđen (26). Prijašnji standard u odabiru trenutka za provođenje terapijskih postupaka bio je između 16. i 18. tjedna gestacije. Međutim, napretkom ultrazvučne dijagnostike i mogućnošću otkrića sindroma u prvome trimestru, moguće su i ranije medicinske intervencije. Stoga se postavlja pitanje kada je najbolje provesti potrebne postupke te u kojem trenutku terapijski zahvati omogućavaju veću šansu za preživljenje. Predložena su dva načina liječenja: terapija između 16. i 18. tjedna gestacije ako je došlo do pogoršanja „pumpajućega“ blizanca ili intervencija u 12. tjednu neovisno o ultrazvučnome nalazu s ciljem sprječavanja smrti „pumpajućeg“ blizanca između 12. i 16. tjedna gestacije (22). U prilog odabiru prvoga vremena liječenja govori činjenica da svaki invazivni zahvat može dovesti do pobačaja dok se raniji postupak može smatrati boljim zbog sprječavanja smrti „darivatelja“. Spontana smrt „darivatelja“, od postavljanja dijagnoze u prvome trimestru do 16. tjedna gestacije, česta je komplikacija TRAP-a, a iznosi 33 % (8/24) te pokazuje opasnost odgađanja terapijske intervencije (27).

Različita istraživanja pokazuju značajne razlike u stopama preživljenja „pumpajućeg“ blizanca ovisno o odabiru trenutka provođenja postupaka liječenja. Navedene razlike u stopama posljedice su maloga broja slučajeva u istraživanjima, stoga u tijeku je veliko multicentrično



istraživanje koje uspoređuje stope preživljenja za provedenu terapiju od 13. do 15. tjedna i terapiju od 16. tjedna (22).

Sve do otkrića patofiziologije u podlozi TRAP-a terapija odabira bila je usmjerena na smanjivanje komplikacija „pumpajućeg“ blizanca. Za smanjivanje kardiovaskularnih komplikacija koristio se digoksin i drugi inotropni lijekovi (28) dok u sprečavanju preranoga poroda i ublažavanju polihdramniosa koristio se indometacin (29). Nakon otkrića patofiziologije poremećaja utvrđeno je da jedina prikladna terapija poremećaja jeste sprječavanje transfuzije krvi između blizanaca (22).

Najučinkovitije metode koje se danas koriste su okluzija pupkovine i intrafetalna ablacija (30). Okluzija pupkovine provodi se elektrokoagulacijom mono ili bipolarnim elektrodama i laserskom koagulacijom za vrijeme fetoskopije. Ipak, danas je češća korištena intrafetalna ablacija, koja pokazuje i bolje rezultate (30). Intrafetalna ablacija postupak je kojim se postiže ablacija abdominalne aorte ili zdjeličnih krvnih žila akardijskoga blizanca te zaustavlja protok krvi između blizanaca (22). Prednosti ablacijskih postupaka u tome su što izvedba zahvata ne ovisi o poziciji placente, pupkovine ili volumena amnijske tekućine.

Najčešće korišteni ablacijski postupak je intrafetalna laserska ablacija (IFL) pod kontrolom ultrazvuka. IFL se provodi u lokalnoj anesteziji uz antibiotsku profilaksu i pod ultrazvučnom kontrolom *18 Gauge* iglom. Igla se stavlja u zdjelicu akardijskoga blizanca, izbjegavajući ovojnice „pumpajućeg“ blizanca, potom se kroz iglu uvodi 400-nm *Nd:YAG* laser i postavlja uz intraabdominalnu aortu ili umbilikalnu arteriju (22). Ablacija krvnih žila postiže se ponavljajućim kratkim 5-sekundnim djelovanjem lasera. Maksimalna ukupna energija koju je dozvoljeno koristiti iznosi 1000 J što se najčešće postiže u 10 ponavljanja. Viša energija od

navedene dozvoljene energije dovela bi do pretjeranoga termalnog oštećenja okolnog tkiva i posljedičnih komplikacija u blizanca „darivatelja“ (31). Kao dokaz uspješnosti postupka smatra se prekid reverznoga toka krvi iz „pumpajućega“ blizanca u „primatelja“, što je vidljivo intraoperativnim kolordoplerskim ultrazvučnim nalazom (31).

Radiofrekventna ablacija (RFA) najnovija je ablacijska metoda koja koristi radiofrekventni generator i *14 Gauge* iglu sa zupcima na vrhu koji se otvaraju poput kišobrana. Metoda se provodi pod ultrazvučnom kontrolom te se igla postavlja u abdomen akardijskoga fetusa nakon čega se otvaraju zupci, potom putem radiofrekventnoga generatora otpušta se željena energija. Kada uređaj zamijeti promjenu u impedanciji tkiva kao rezultat nekroze, otpuštanje energije prestaje (22). Potvrda o prestanku protoka krvi prema blizancu „primatelju“, dokazana doplerskim ultrazvučnim mjerenjima, smatra se dokazom uspješnosti zahvata (32). Prednost RFA-a je u tome da je smanjena mogućnost nastajanja komplikacija u drugoga blizanca jer do otpuštanja energije dolazi tek nakon direktnoga, preciznoga postavljanja igle nad ciljanim tkivom akardijskoga blizanca (22). Iako se RFA smatra pouzdanom i sigurnom metodom, ipak prisutne su i značajne postproceduralne komplikacije poput PROM-a čija incidencija nakon RFA-a iznosi 22 % (32).

#### **4. Sindrom anemije i policitemije blizanaca**

Sindrom anemije i policitemije blizanaca (TAPS) stanje je specifično monokorionskim trudnoćama, a okarakterizirano je fetofetalnom izmjenom krvi između blizanaca te razvojem kronične anemije u „darivatelja“ i policitemije u „primatelja“ (33). Osim navedenih razlika u hemoglobinu, TAPS je okarakteriziran i odsutnošću poremećaja volumena amnijske tekućine, što ga razlikuje od TTTS-a (34). Poremećaj nastaje spontano kao posljedica izmjene eritrocita

između blizanaca kroz placentalne anastomoze ili nakon nepotpune fetoskopske laserske ablacije anastomoza u sklopu liječenja TTTS-a (35). Incidencija spontano nastalog TAPS-a iznosi 3 do 5 % u svim monokorionskim trudnoćama dok učestalost postlaserskoga TAPS-a iznosi 3 do 12 % uz značajne razlike ovisno o korištenom postupku ablacije anastomoza (36,37).

#### **4.1. Etiologija i patofiziologija**

TAPS nastaje kao posljedica specifičnosti vaskularizacije placente u monokorionskim trudnoćama te prisutnosti anastomoza koje omogućuju izmjenu krvi između blizanaca. Izmjena krvi kroz anastomoze u navedenom sindromu specifična je zbog sporoga protoka, otprilike oko 5 do 15ml/24 h. Izmjena krvi između blizanaca odvija se kroz 3 do 4 izrazito male, unidirekcijske AV anastomoze promjera manjega od jednog milimetra uz odsutnost dovoljnoga broja kompenzacijskih, obostranih AA anastomoza, također promjera manjeg od jednoga milimetra (35). Zaštitni učinak AA anastomoza u razvoju TAPS-a vidljiv je po tome što u trudnoćama kompliciranim TAPS-om samo u 19 % slučajeva postoje AA anastomoze dok u nekompliciranim monokorionskim trudnoćama u 80 % slučajeva prisutne su AA anastomoze (38). Također, drugi etiološki važan čimbenik navedenoga sindroma mogućnost je aktivacije hematoloških kompenzatornih mehanizama. Anemični fetus pojačano počinje sintetizirati eritropoetin koji aktivira ekstramedularnu hematopoezu dok policitemični fetus suprimira sintezu eritropoetina i posljedičnu sintezu eritrocita (33). Povećanje eritropoeze dovodi do povećanoga broja retikulocita u „darivatelja“, a smanjenje sinteze eritrocita u „primatelja“ uzrokuje nisku količinu retikulocita, što je važan dijagnostički čimbenik. Također, važno je napomenuti da u sklopu TAPS-a ne dolazi do poremećaja volumena amnijske tekućine, i to, pretpostavlja se, zbog sporoga protoka krvi između blizanaca koji omogućuje hemodinamsku prilagodbu (39).

## 4.2. Klinička slika

Klinička slika TAPS-a posljedica je razlike u vrijednostima hemoglobina (Hb) blizanaca. U blizanca „darivatelja“ svi simptomi nastaju zbog anemije. Intrafetalno bliznac „darivatelj“ očituje se hiperdinamičnom cirkulacijom, tahikardijom, srčanim zatajivanjem, organomegalijom sekundarnih eritropoetskih organa, IUGR-om zbog hipolbuminemije i hipoproteinemije nastale gubitkom proteina i hranjivih tvari kroz anastomoze (33,39). Kod „primatelja“ simptomi su posljedica policitemije i hiperviskoznosti krvi; kao posljedica hiperviskoznosti krvi dolazi do usporjenja krvotoka, vaskularne okluzije, nekroze kože, ishemije udova, cerebralne lezije (33).

## 4.3. Dijagnostika i klasifikacija

TAPS se može dijagnosticirati prije ili nakon rođenja (35). Antenatalna dijagnoza postavlja se na temelju ultrazvučnoga doplerskog nalaza povišenoga vršnog sistoličkog protoka u srednjoj cerebralnoj arteriji MCA-PSV „darivatelja“ i snižene MCA-PSV u „primatelja“.

Povišena vrijednost, MCA-PSV  $>1,5$  MoM, označava fetalnu anemiju dok snižena vrijednost, MCA-PSV  $<1,0$  MoM, predstavlja policitemiju. Medijan gestacijske dobi pri postavljanju dijagnoze je 23. tjedan gestacije, ali moguće je dijagnosticirati sindrom već i u prvome trimestru (34).

Postlaserski TAPS može se dijagnosticirati i do sedamnaest tjedna nakon zahvata (33). Međutim, za pravovremenu dijagnozu i, u slučaju potrebe te pravovremenoga provođenja terapijskoga postupka, preporuča se svaka dva tjedna redovita ultrazvučna kontrola svih monokorionskih višeplođnih trudnoća (35).

Postnatalna dijagnoza TAPS-a potrebna je jer 40 do 63 % slučajeva TAPS-a nije prepoznato sve do rođenja te je dijagnosticirano tek nakon poroda (39). Postnatalna dijagnostika temelji se na nalazu anemije i policitemije u uzorcima krvi blizanaca, tj. za dijagnozu navedenoga sindroma potrebna je razlika u vrijednostima Hb blizanaca  $>8,0$  g/dl (40). Također, potrebno je zadovoljiti jedan od dodatnih kriterija kako bi se razlikovala kronična anemija, tj. TAPS od akutne fetofetalne transfuzije. Dodatni dijagnostički kriteriji su međublizanački omjer broja retikulocita (broj retikulocita „darivatelja“/ broj retikulocita „primatelja“)  $>1,7$  i prisutnost placentarnih anastomoza promjera manjega od jednoga milimetra (36). Provjera postojanja placentarnih anastomoza provodi se injekcijom boje u placentarne krvne žile nakon poroda (35).

Tablica 3. Antenatalni i postnatalni kriteriji za dijagnozu TAPS-a (35)

<b>Antenatalni kriteriji</b>	<b>Postnatalni kriteriji</b>
MCA-PSV $>1,5$ MoM u „darivatelja“	međublizanačka razlika u Hb $>8,0$
MCA-PSV $>1,0$ MoM u „primatelja“	omjer retikulocita između blizanaca $>1,7$  ili  placentarne anastomoze promjera $<1$ mm

Klasifikacija TAPS-a potrebna je zbog heterogenosti kliničke slike različitih stadija sindroma.

Klasifikacija omogućava standardizaciju multicentričnih analiza slučajeva TAPS-a i

uspoređivanja učinkovitosti različitih metoda liječenja. Kao i u dijagnostici, razlikuju se

antenatalna i postnatalna klasifikacija. Dok se postnatalna klasifikacija temelji isključivo na

razlici vrijednosti Hb između blizanaca, antenatalna klasifikacija napravljena je prema nalazima

ultrazvuka. Različiti ultrazvučni nalazi predstavljaju različite stadije sindroma, tj. teže oblike anemije i policitemije fetusa (35).

Tablica 4. Postnatalna klasifikacija TAPS-a (35)

<b>Postnatalni stadij</b>	<b>Medublizanačka razlika Hb, g/dl</b>
stadij 1	>8,0
stadij 2	>11,0
stadij 3	>14,0
stadij 4	>17,0
stadij 5	>20,0

Tablica 5. Antenatalna klasifikacija TAPS-a (35)

<b>Antenatalni stadij</b>	<b>Ultrazvučni nalaz</b>
stadij 1	MCA-PSV „darivatelja“ >1,5 MoM MCA-PSV „primatelja“ <1,0 MoM, bez drugih znakova fetalne kompromitiranosti
stadij 2	MCA-PSV „darivatelja“ >1,7 MoM MCA-PSV „primatelja“ <1,0 MoM, bez drugih znakova fetalne kompromitiranosti
stadij 3	MCA-PSV vrijednosti kao u stadiju 1 i 2 uz znakove srčane kompromitiranosti vidljive kao abnormalni protok*
stadij 4	fetalni hidrops
stadij 5	intrauterina smrt jednoga ili obaju fetusa
* AREDF u UA pulsatilni protok u umbilikalnoj veni, povećani indeks ili reverzni protok u DV	

#### 4.4. Liječenje

Jedinstvena, optimalna terapija za liječenje TAPS-a ne postoji s obzirom na to da su za različite gestacijske dobi, stadije sindroma i način nastajanja sindroma, prikladne različite metode liječenja (33). Najčešće korišteni medicinski postupci su opservacija, intrauterina transfuzija krvi (IUT), indukcija poroda, fetoskopska laserska ablacija. Opservacija može biti terapijski postupak u manje kompliciranim slučajevima, poput stadija 1 i 2 (39). Opservacija se provodi ultrazvučnim kontrolama svaka dva tjedana s ciljem postizanja što kasnije gestacijske dobi i kasnoga prijevremenog poroda. U slučaju progresije TAPS-a nužni su drugi medicinski postupci (33).

IUT terapijska je metoda koja služi kao privremeno simptomatska terapija s obzirom na to da transfuzija ne liječi patofiziološke procese u podlozi TRAP-a. Razlikuju se intravaskularna i intraperitonealna transfuzija, a zbog sporije apsorpcije eritrocita u krv i samim time izbjegavanja brzoga gubitka transfudirane krvi, preferira se intraperitonealna metoda (39). Osim toga što ne djeluje na patofiziologiju sindroma, IUT također potencijalno dovodi do pogoršanja policitemije i hiperviskoznosti krvi „primatelja“ (35).

Jedini vid liječenja koji djeluje na patofiziološki uzrok sindroma je laserska fotokoagulacija placentarnih anastomoza. Laserskom fotokoagulacijom sprječava se daljnja izmjena krvi između blizanaca. Iako je navedeni postupak jedini kurativni zahvat, provođenje istoga značajno je otežano zbog maloga broja anastomoza koje su i maloga promjera te nepostojanja polihidramnija koji olakšava fetoskopsku vizualizaciju placente i anastomoza(35). Postojanje samo jedne

anastomoze nakon provedenoga zahvata može dovesti do ubrzanoga pogoršanja stanja obaju blizanaca(33). Međutim, u slučaju nepotpune primarne fotokoagulacije postupak se može ponoviti te spriječiti daljnja progresija sindroma i eventualne komplikacije. Također, zabilježene su i spontane regresije TAPS-a (41).

## **5. Zaključak**

Monokorijalne trudnoće stanja su povećanoga perinatalnog mortaliteta i morbiditeta kao posljedica specifičnih komplikacija (42). Uzroci većeg perinatalnog mortaliteta i morbiditeta MC trudnoća specifične su komplikacije TTTS, TRAP i TAPS.

TTTS najčešća je komplikacija MC trudnoća te se smatra uzrokom 17 % perinatalnih smrti u svim blizanačkim trudnoćama te pola svih perinatalnih smrti u monokorijalnim trudnoćama (8). Zbog visoke stope smrtnosti i velike učestalosti progresije sindroma, primjećena je 60-postotna progresija iz stadija I tijekom konzervativnoga liječenja (43), stoga je nužna pravovremena dijagnoza i odabir odgovarajućega postupka liječenja. Međutim, ne postoji univerzalno prihvaćeni postupak ni vrijeme za liječenje svih oblika TTTS-a, ali prema dosadašnjim studijama fetoskopska laserska ablacija pokazuje najbolje rezultate. Centri s velikim brojem izvršenih fetoskopskih laserskih postupaka postigli su 70 % preživljenje obaju blizanca i 90 % barem jednoga blizanca nakon fetoskopske laserske ablacije. S obzirom na to da su rezultati navedenih centara značajno bolji od onih s manjim brojem zahvata godišnje, preporuka je da se u budućnosti laserski terapijski postupci izvode isključivo u specijaliziranim centrima s najmanje 20 zahvata po kirurgu godišnje (6).

TRAP predstavlja najteži oblik komplikacija monokorijalnih blizanačkih trudnoća s obzirom na to da već pri postavljanju dijagnoze akardijski pacijent nije vijabilan, već isključivo predstavlja



prijetnju „pumpajućemu“ blizancu. Stoga je potrebna redovita antenatalna skrb u specijaliziranim ustanovama treće razine. U slučaju pogoršanja kliničke slike, koje nastupa rapidno ili prisutnosti većeg broja rizičnih faktora, potrebna je intervencija u vidu IFL-a i RFA-a. Iako je stopa preživljenja nakon obaju zahvata približno podjednaka (IFL – 85 % / RFA – 82 %), prednost se daje IFL-u zbog rjeđeg pojavljivanja PROM-a kao komplikacije zahvata (IFL – 7 % / RFA – 22 %) (22). Ipak, odluka o trenutku i idealnom terapijskom postupku još nije definirana te svaki slučaj zahtijeva individualno vođenje i procjenu o odgovarajućeme obliku liječenja.

TAPS je jedna od specifičnih komplikacija monokorijalne blizanačke trudnoća koja se očituje heterogenom kliničkom slikom. Posljedično heterogenosti stanja raspon ishoda trudnoće širok je te je moguće da TAPS ostane neprepoznat uz rođenje dvoje zdrave djece, ali moguća je i intrauterina smrt jednog ili obaju fetusa (39). Stoga, nakon postavljanja dijagnoze ključno je započeti redovitu kontrolu trudnoće te prema gestacijskoj dobi i težini anemije započeti jedan od terapijskih postupaka (33). Iako stope neonatalnoga mortaliteta i morbiditeta nisu poznate, neka istraživanja pokazuju perinatalnu smrtnost od 15 % s razlikom između blizanaca „darivatelja“, čija stopa smrtnosti iznosi 22 %, i „primatelja“, stopa smrtnosti je 7 % (34). Također, isto istraživanje ističe i četiri puta veću šansu za neurološke komplikacije blizanca „darivatelja“ u odnosu na „primatelja“ (34).

Monokorijalne trudnoće zbog specifičnih komplikacija i često nepovoljnoga ishoda kompromitiranih trudnoća u prirodnom tijeku zahtijevaju specijaliziranu skrb. Također, na temelju istraživanja dokazano je da bi se komplikacijama zahvaćene monokorijalne trudnoće trebale liječiti isključivo u specijaliziranim ustanovama jer su perinatalni mortalitet i morbiditet niži u navedenim ustanovama. Cilj vođenja monokorijalnih trudnoća spriječiti je nastanak ili

pravovremeno otkriti postojanje komplikacija i po potrebi odabrati jednu od metoda liječenja te pokušati postići što kasniju gestacijsku dob kada je moguć porod. Optimalno vrijeme poroda monokorijalnih blizanačkih trudnoća je između 32. i 37. tjedna gestacije, ovisno o tome radi li se o biamnijatima (36. – 37. tjedan gestacije) ili monoamnijatima (32. – 34. tjedan gestacije) (4).

## **6. Zahvala**

Zahvaljujem svojemu mentoru, doc. dr. sc. Trpimiru Goluži, na mentorstvu prilikom pisanja diplomskoga rada. Velika zahvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija.

## 7. Literatura

1. Smith RS. Multiple gestation. U: Netter's Obstetrics & Gynecology. treće izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. str. 482–4.
2. Đelmiš J, Orešković S, i suradnici. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
3. Townsend R, Khalil A. Fetal growth restriction in twins. Sv. 49, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2018. str. 79–88.
4. Newman RB, Ramsey Unal E. Multiple Gestations. U: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. sedmo izdanje. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2017. str. 706–33.
5. Gill P, Lende MN, Van Hook JW. Twin Births. Treasure Island (FL); 2023.
6. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. Sv. 58, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2019. str. 55–65.
7. Bamberg C, Hecher K. Twin-to-twin transfusion syndrome: Controversies in the diagnosis and management. Sv. 84, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. Bailliere Tindall Ltd; 2022. str. 143–54.
8. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2013.;208(1):3–18.
9. Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MHF. The Basic and Clinical Science of Twin-Twin Transfusion Syndrome. Placenta. svibanj 2009.;30(5):379–90.
10. Kajiwara K, Ozawa K, Wada S, Samura O. Molecular Mechanisms Underlying Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. Sv. 11, Cells. MDPI; 2022.
11. Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL, Lacoste M, Cai Y, Narcy F, i ostali. Twin-to-twin transfusion syndrome: Role of the fetal renin-angiotensin system. American Journal of Pathology. 2000.;156(2):629–36.
12. Sa Filho MEV de, Lima RLS, Gomes FG. Síndrome de Transfusão Feto-Fetal: Revisão de Literatura. Revista Médica de Minas Gerais. 2022.;32.

13. Kontopoulos E, Chmait RH, Quintero RA. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment. *Twin Research and Human Genetics*. 01. lipanj 2016.;19(3):175–83.
14. Chmait RH, Kontopoulos E V., Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twintwin transfusion syndrome treated with laser surgery: The USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2011.;204(5):393.e1-393.e6.
15. Rossi AC, D'Addario V. The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: A systematic review with meta-analysis. Sv. 26, *American Journal of Perinatology*. 2009. str. 537–44.
16. Glennon CL, Shemer SA, Palma-Dias R, Umstad MP. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet*. lipanj 2016.;19(3):168–74.
17. Schwärzler P, Ville Y, Moscosco G, Tennstedt C, Bollmann R, Chaoui R. Diagnosis of twin reversed arterial perfusion sequence in the first trimester by transvaginal color Doppler ultrasound.
18. Hans P. Twin Reversed Arterial Perfusion. *Cureus*. studeni 2022.;14(11):e31116.
19. Dhanju G, Breddam A. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: A case report and a brief literature review. *Radiol Case Rep*. 01. svibanj 2022.;17(5):1682–91.
20. Malinowski W, Wierzba W. Twin Reversed Arterial Perfusion Syndrome. Sv. 47, *Acta Genet Med Gemellol*. 1998.
21. De Groot R, Van Den Wijngaard JPHM, Umur A, Beek JF, Nikkels PGJ, Van Gemert MJC. Modeling acardiac twin pregnancies. U: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2007. str. 235–49.
22. 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.
23. Geraldo J, Trippia CR, Caboclo MFFS, de Lima RR, Nicolodi GC. Prenatal diagnosis of an acardiac twin. *Radiol Bras*. 2018.;51(2):125–6.
24. Shalev E, Zalel Y, Ben-Am1 M, Welner E. FIRST-TRIMESTER ULTRASONIC DIAGNOSIS OF TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION SEQUENCE. Sv. 12, *PRENATAL DIAGNOSIS*. 1992.

25. Jelin E, Hirose S, Rand L, Curran P, Feldstein V, Guevara-Gallardo S, i ostali. 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.
26. Tavares de Sousa M, Glosemeyer P, Diemert A, Bamberg C, Hecher K. First-trimester intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 01. siječanj 2020.;55(1):47–9.
27. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* rujan 2010.;203(3):213.e1-4.
28. Simpson PC, Trudinger BJ, Walker A, Baird PJ. The intrauterine treatment of fetal cardiac failure in a twin pregnancy with an acardiac, acephalic monster. *Am J Obstet Gynecol.* 01. prosinac 1983.;147(7):842–4.
29. Ash K, Harman CR, Gritter H. TRAP sequence--successful outcome with indomethacin treatment. *Obstetrics and gynecology.* studeni 1990.;76(5 Pt 2):960–2.
30. Mone F, Devaseelan P, Ong S. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: A systematic review. Sv. 44, *Journal of Perinatal Medicine.* Walter de Gruyter GmbH; 2016. str. 619–29.
31. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: Cohort study and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* srpanj 2013.;42(1):6–14.
32. Cabassa P, Fichera A, Prefumo F, Taddei F, Gandolfi S, Maroldi R, i ostali. 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.* veljača 2013.;166(2):127–32.
33. Baschat AA, Miller JL. Pathophysiology, diagnosis, and management of twin anemia polycythemia sequence in monochorionic multiple gestations. Sv. 84, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* Bailliere Tindall Ltd; 2022. str. 115–26.
34. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Colmant C, Lanna M, Weingertner AS, i ostali. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management,

- and outcome in an international cohort of 249 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 01. veljača 2021.;224(2):213.e1-213.e11.
35. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, i ostali. Twin anemia-polycythemia sequence: Diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. Sv. 27, *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2010. str. 181–90.
  36. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, i ostali. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 21. lipanj 2014.;383(9935):2144–51.
  37. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, i ostali. 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.* ožujak 2006.;194(3):796–803.
  38. 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.* svibanj 2013.;34(5):456–9.
  39. Tollenaar LSA, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, i ostali. Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome. Sv. 19, *Twin Research and Human Genetics.* Cambridge University Press; 2016. str. 222–33.
  40. Moaddab A, Nassr AA, Espinoza J, Ruano R, Bateni ZH, Shamshirsaz AA, i ostali. Twin anemia polycythemia sequence: a single center experience and literature review. Sv. 205, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* Elsevier Ireland Ltd; 2016. str. 158–64.
  41. Couck I, Valenzuela I, Russo F, Lewi L. Spontaneous regression of twin anemia–polycythemia sequence presenting in first trimester. Sv. 55, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* John Wiley and Sons Ltd; 2020. str. 839–40.
  42. Feldstein VA, Filly RA. Complications of monochorionic twins. Sv. 41, *Radiologic Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2003. str. 709–27.
  43. Emery SP, Hasley SK, Catov JM, Miller RS, Moon-Grady AJ, Baschat AA, i ostali. North American Fetal Therapy Network: intervention vs expectant management for stage I twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* rujanj 2016.;215(3):346.e1-7.

44. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2020. godine [internet]. Rodin U, Cerovečki I, Jezdić D, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [pristupljeno 18.6.2023.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/07/PORODI\\_2020.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/07/PORODI_2020.pdf)



## **Životopis**

Rođen sam 10. kolovoza 1998. godine u Koprivnici u kojoj sam pohađao Osnovnu školu „Antun Nemčić Gostovinski“ od 2005. do 2013. godine. Gimnaziju „Fran Galović“ (prirodoslovno-matematička gimnazija) upisao sam 2013. godine i završio ju 2017. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2017. godine. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.