

Sindrom fetofetalne transfuzije

Bublić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:722823>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lucija Bublíc

SINDROM FETO-FETALNE TRANSFUZIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lucija Bublíc

SINDROM FETO-FETALNE TRANSFUZIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Aleks Finderle, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 15. lipnja 2022. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Tea Štimac, dr. med.
2. prof. dr. sc. Oleg Petrović, dr. med.
3. doc. dr. sc. Ozren Mamula, dr. med.

Rad sadrži 45 stranica, 2 tablice, 57 literaturnih navoda.

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD | 7 |
| 2. SVRHA RADA | 7 |
| PREGLED LITERATURE | 7 |
| 1. ZIGOTNOST I KORIONICITET | 7 |
| 2. ULTRAZVUČNO ODREĐIVANJE ZIGOTNOSTI, KORIONICITETA I AMNIONICITETA | 9 |
| 3. ANTENATALNI NADZOR OVISNO O KORIONICITETU I AMNIONICITETU | 10 |
| 3.1. Nadzor nad dikorionskim blizanačkim trudnoćama | 10 |
| 3.2. Nadzor nad monokorionskim blizanačkim trudnoćama | 10 |
| 4. PATOFIZIOLOGIJA TTTS-A | 11 |
| 4.1. Vrste vaskularnih anastomoza monokorionskih blizanaca | 11 |
| 4.2. Patofiziologija vazoaktivnih medijatora | 12 |
| 5. DIJAGNOSTIKA | 13 |
| 6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA | 16 |
| 7. KLASIFIKACIJA TTTS-A | 17 |
| 8. KLINIČKE MANIFESTACIJE MAJKE | 20 |
| 9. LIJEČENJE | 21 |
| 9.1.1. Stadij I | 21 |
| 9.1.2. Stadij II do IV | 24 |
| 9.1.3. Stadij V | 25 |
| 9.2. Fetoskopska laserska fotokoagulacija krvožilnih anastomoza posteljice | 25 |
| 9.3. Amnioredukcija | 30 |
| 10. RASPRAVA | 31 |
| 11. ZAKLJUČAK | 31 |

| | |
|------------------------|-----------|
| 12. SAŽETAK | 32 |
| 13. SUMMARY | 33 |
| 14. LITERATURA: | 35 |
| 15. ŽIVOTOPIS | 45 |

Popis skraćenica i akronima

AA – arterioarterijske

ACOG (engl. *American Collage of Obstetricians and Gynecologists*) – Američko udruženje opstetričara i ginekologa

AV – arteriovenske

CVPS (engl. *cardiovascular profile score*) – rezultat kardiovaskularnog profila

DV – lat. ductus venosus

ISUOG (engl. *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) – Međunarodno udruženje za ultrazvuk u opstetriciji i ginekologiji

MCA-PSV (engl. *middle cerebral artery-peak systolic velocity*) – vršna brzina sistoličkog protoka srednje moždane arterije

MoM – višekratnik medijana

MPI (engl. *myocardial performance index*) – indeks rada miokarda

PPROM (engl. *preterm premature rupture of membranes*) – spontano prijevremeno prijeterninsko prsnuće plodovih ovoja

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

sFGR (engl. *selective fetal growth restriction*) – selektivni zastoj rasta fetusa

TAPS (*twin anemia-polycythemia sequence*) – sindrom blizanačke anemije i policitemije

TTTS (engl. *twin-to-twin transfusion syndrome*) – sindrom feto-fetalne transfuzije

UA (engl. *umbilical artery*) – pupčana arterija

UV (engl. *umbilical vein*) – pupčana vena

VA – venoarterijske

VV – venovenske

1. Uvod

Sindrom fetofetalne transfuzije komplikacija je koja se javlja u 10-15% monokorionskih blizanačkih trudnoća. Posljedica je postojećih anastomoza koje su uzrok neuravnoteženom toku krvi iz blizanca donora u blizanca primatelja. Kod monokorionskih blizanaca jedan od najčešćih uzroka smrti upravo je sindrom fetofetalne transfuzije. Rano ultrazvučno određivanje monokorionske blizanačke trudnoće u prvom tromjesečju i intenzivan antenatalni nadzor omogućuju rano postavljanje dijagnoze ovog sindroma i mogućnost liječenja fetoskopskom laserskom fotokoagulacijom krvožilnih anastomoza. Ovaj način liječenja značajno doprinosi većem postotku preživljenja barem jednog od blizanaca.

2. Svrha rada

Svrha ovog diplomskog rada je dati pregledni uvid u dosadašnja saznanja vezana uz sindrom fetofetalne transfuzije. Kroz pregled dostupne literature objasniti će se patofiziologija sindroma, njegove posljedice, kako za fetuse tako i za majku te će se na kraju navesti dostupne mogućnosti liječenja ovisno o stadijima bolesti i moguće komplikacije.

Pregled literature

1. Zigotnost i korionicitet

Blizanačke trudnoće dijele se na monozigotne i dizigotne. Ako se prilikom oplodnje oplode dvije jajne stanice, nastaju dizigotni diamnijski dikorionski blizanci od kojih se svaki razvija zasebno u materištu. Ako se prilikom oplodnje oplodi jedna jajna stanica koja se podijeli na dva ploda, nastaju monozigotni blizanci. Korionicitet i amnionicitet

monozigotnih blizanaca ovisi o vremenu koje je proteklo od oplodnje do diobe. Ukoliko od oplodnje do diobe prođe manje od 72 h, nastat će diamnijski dikorionski blizanci što znači da svaki plod ima svoj amniji i korion i zajedno čine četveroslojnu pregradu između plodova. Dioba između četvrtog i osmog dana rezultirat će monokorionskim diamnijskim blizancima odvojenim samo dvoslojnom pregradom amnija. Ako do diobe dođe između osmog i dvanaestog dana, blizanci će imati zajednički amniji i korion i razvijati će se bez pregrade među njima. Nastat će monokorionski monoamnijski blizanci. Dioba do koje dođe nakon više od trinaest dana od oplodnje rezultirat će nepotpuno odvojenim, spojenim blizancima i statistički je vrlo rijetka. Trećina svih blizanačkih trudnoća je monozigotna, dok je u dvije trećine riječ o dizigotnim blizancima. Od trećine monozigotnih 70-75% čine diamnijski monokorionski blizanci, 25-30% diamnijski dikorionski, a tek 1-2% monoamnijski monokorionski blizanci. (1)

Tablica 1.: Vrsta placentacije monozigotnih blizanaca

| Vrijeme proteklo od oplodnje do diobe jajne stanice | Vrsta placentacije | Incidencija (%) |
|--|---------------------------|------------------------|
| < 72 h | Diamnijski | 25 – 30 |
| | Dikorionski | |
| 4 – 8 dana | Diamnijski | 70 – 75 |
| | Monokorionski | |
| 8 – 12 dana | Monoamnijski | 1 – 2 |
| | Monokorionski | |
| ≥ 13 dana | Nepotpuno podijeljeni | Vrlo rijetko |

2. Ultrazvučno određivanje zigotnosti, korioniciteta i amnioniciteta

U ranoj dijagnostici jednoplodne i višepodne trudnoće prednost se uvijek daje transvaginalnom u odnosu na transabdominalni ultrazvuk. Već u petom tjednu gestacije moguće je odrediti postojanje dvije odvojene gestacijske vreće, a time i korionicitet. Utvrdi li se da postoji samo jedna gestacijska vreća s tankom membranom između dva ploda zaključuje se da se radi o diamnijskoj monokorionskoj blizanačkoj trudnoći. Međublizanačka membrana ultrazvučno se vidi od osmog tjedna gestacije kada se odvoji od tijela fetusa te je tada moguće govoriti o amnionicitetu blizanaca. (8) Mogućnost utvrđivanja broja gestacijskih vreća postoji do kraja 10. tjedna trudnoće, nakon čega više nije moguće utvrditi radi li se o jednoj ili više gestacijskih vreća. Određivanje korioniciteta i amnioniciteta od 11. do 14. tjedna temelji se na određivanju broja placenta, spolova fetusa i karakteristikama međublizanačke membrane. Za monokorionske blizanačke trudnoće karakteristična je jedna zajednička placenta i isti spol fetusa. Isti spol fetusa se, međutim, može naći i u dizigotnih blizanačkih trudnoća, ali se različiti spol fetusa ne može naći u monozigotnih monokorionskih blizanačkih trudnoća. Također, postoje neki karakteristični ultrazvučni znakovi koji govore u prilog monokorionicitetu, odnosno dikorionicitetu. Lambda znak govori u prilog dikorionicitetu jer nastaje spajanjem dvije membrane koriona s dvije tanke membrane amniona i vidi se kao "deblja" stijenka. T znak govori u prilog monokorionicitetu jer ga čine dvije tanke membrane amniona te se ultrazvučno vidi kao vrlo tanka stijenka između dva ploda. (7) Ultrazvučno vidljiv zaplet pupkovine patognomoničan je za monoamnijske blizance i moguće ga je uočiti već u kasnom prvom tromjesečju. Dijagnoza se temelji na vizualizaciji isprepletenih pupkovina koje imaju različite fetalne pulsacije vidljive Doppler tehnikom. (8)

3. Antenatalni nadzor ovisno o korionicitetu i amnionicitetu

Blizanačke se trudnoće ultrazvučno dijagnosticiraju tijekom prvog tromjesečja. Izuzetno je važno odrediti korionicitet blizanaca koji dalje određuje antenatalni pristup. Monokorionske blizanačke trudnoće povezane su s većom mogućnosti komplikacija, nego dizigotne blizanačke trudnoće. Upravo zbog toga protokoli za nadzor nad monokorionskim blizanačkim trudnoćama podrazumijevaju znatno intenzivniji pristup nego protokoli nadzora nad dizigotnim blizanačkim trudnoćama.

3.1. Nadzor nad dikorionskim blizanačkim trudnoćama

Dikorionske blizanačke trudnoće nose rizik zastoja u rastu fetusa, ali za razliku od monokorionskih blizanačkih trudnoća, ne postoji rizik od sindroma fetofetalne transfuzije i sindroma fetalne anemije i policitemije. Zastoj u rastu fetusa uglavnom se uoči između 20. i 28. tjedna gestacije, a često i do 24. tjedna gestacije zbog čega neki autori smatraju da su ultrazvučni pregledi potrebni svakih četiri do šest tjedana nakon 20. tjedna gestacije te da nema razloga za intenzivnijim nadzorom. (5)

Prema smjernicama Međunarodnog udruženja za ultrazvuk u opstetriciji i ginekologiji (ISUOG – engl. *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*) preporučeni su ultrazvučni pregledi svakih dva do četiri tjedna kako bi se prije uočile nepravilnosti razvoja i postojanje mogućnosti ranijeg porođaja. Međutim, intenzivniji nadzor nije povezan s povoljnijim perinatalnim ishodom. (2)

3.2. Nadzor nad monokorionskim blizanačkim trudnoćama

Kod monokorionskih blizanačkih trudnoća potrebni su češći ultrazvučni pregledi kako bi se na vrijeme ustanovio razvoj sindroma fetofetalne transfuzije, sindroma fetalne anemije i policitemije te selektivnog zastoja u rastu. Barem jedan od navedenih

sindroma pojavljuje se u 15-20% svih monokorionskih blizanačkih trudnoća, pridonosi visokoj stopi morbiditeta i mortaliteta, a podložni su intervencijama koje tu stopu značajno smanjuju.

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 trebao bi se napraviti u prvom tromjesečju, zatim u drugom tromjesečju, a nakon 16. tjedna gestacije ponavlja se svakih 14 dana kako bi se pravovremeno uočili TTTS i TAPS. (2)

4. Patofiziologija TTTS-a

U 10-15% monokorionskih blizanaca dolazi do poremećaja ravnoteže intravaskularne tekućine zbog toga što dio volumena prolazi kroz arteriovenske vaskularne anastomoze što rezultira TTTS-om (9). Tri glavna čimbenika u patogenezi TTTS-a tvore neuravnoteženi volumen protoka krvi, oslobađanje vazoaktivnih medijatora i nedostatak arterioarterijskih anastomoza.

4.1. Vrste vaskularnih anastomoza monokorionskih blizanaca

Postporođajno kod monokorionskih blizanaca identificirane su četiri vrste vaskularnih anastomoza: arteriovenske (AV), venoarterijske (VA), arterioarterijske (AA) i venovenske (VV). Nomenklatura prvo opisuje fetalnu žilu donora, a zatim fetalnu žilu primatelja. AV anastomoze nastaju kada se površinske arterijske žile korionske ploče iz jednog blizanca i površinske venske žile korionske ploče iz drugog blizanca spuštaju u parenhim posteljice i spajaju se u podložni kotiledon kako bi formirale kapilarnu mrežu (tj. kotiledon je opskrbljen arterijom jednog blizanca i krv se drenira

kroz venu drugog blizanca). Ako postoji veći protok kroz AV anastomoze nego kroz VA anastomoza, nekompensirane hidrostatske i osmotske sile dovest će do prijenosa tekućine s jednog blizanca (donora) na drugog blizanca (primatelja), što rezultira fenotipom TTTS-a . Ako je broj i veličina AV anastomoza, a time i protok krvi u jednom smjeru, isti kao broj i veličina, a time i protok krvi koji ide u suprotnom smjeru, neće se razviti TTTS. Početni razvojni proces koji dovodi do formiranja neuravnoteženog vaskularnog sustava i naknadnog TTTS fenotipa u nekim monokorionskim blizanačkim trudnoćama, ali ne i u drugim, nije određen (10). Dikorionski blizanci ne razvijaju TTTS jer svaki od njih ima svoju posteljicu bez postojanja međublizanačkih anastomoza, čak i kada posteljica ima spojeni izgled. AA i VV anastomoze se vrlo razlikuju od AV i VA anastomoze jer se javljaju isključivo na površini posteljice, anastomoze su potpune i omogućuju dvosmjerni protok krvi. Dakle, ne uzrokuju TTTS. Smatra se da AA anastomoze štite od razvoja TTTS-a tako što ispravljaju neravnotežu volumena između blizanaca uzrokovanu AV anastomozama. Opažanje da su AA anastomoze rijetke ili nepostojeće u TTTS-u podržava ovu teoriju. (11)

4.2. Patofiziologija vazoaktivnih medijatora

Kronični prijenos volumena i vazoaktivnih tvari s jednog blizanca na drugog dovodi do abnormalnog statusa intravaskularnog volumena i kompenzacijskog odgovora oba blizanca. Uočljivi nalazi na ultrazvuku uključuju nesklad u amnijskoj tekućini, punjenju mjehura i kardiovaskularnim manifestacijama. Blizanac primatelj ima povećano predopterećenje što se dokazuje većim protokom kroz umbilikalnu venu. (12). Povećano rastezanje srčanih komora izaziva oslobađanje atrijskog natriuretskog peptida i moždanog natriuretskog peptida što stimulira diurezu koja

dovodi do polihidramnija. Također, pojačano je izlučivanje vazokonstriktora endotelina što pridonosi hipertenziji blizanca primatelja i posljedično srčanoj hipertrofiji i valvularnoj regurgitaciji (13). Nasuprot tome, blizanac donor je hipovolemičan i njegovi su bubrezi u kroničnoj hipoperfuziji zbog čega se aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS) i posljedično smanji se proizvodnja urina kako bi se održao krvi tlak, a to rezultira oligohidramnijem i minimalnim ili nimalo vidljivim punjenjem mjehura. Kompenzacijski dolazi do još intenzivnije regulacije RAAS-a koji kroz aretriovenske anastomoze prelazi do hipervolemijskog primatelja pojačavajući njegovu hipertenziju i kardiomiopatiju (14). Hemodinamski učinci TTTS-a mogu doprinijeti funkcionalnoj i konačno strukturnoj bolesti srca oba fetusa. Promjene u srčanoj funkciji blizanca primatelja mogu se uočiti prije razvoja očitog TTTS-a i mogu uključivati proširenje srca, biventrikularnu hipertrofiju, valvularnu regurgitaciju te poremećenu kontraktilnost. Hipertrofija desne klijetke i hipertenzija zajedno s trikuspidalnom regurgitacijom mogu dovesti do stvaranja funkcionalne subvalvularne opstrukcije u do 9% primatelja (15). Strukturna bolest srca i srčana disfunkcija manje su vjerojatna dijagnoza blizanca donora, međutim, smanjen protok kroz aortu zbog hipovolemije, smanjen venski protok i veći otpor placente mogu biti uzrokom koarktacije (16). Venska hipertenzija kasna je faza TTTS-a i rezultira kretanjem intravaskularne tekućine u intersticijske prostore s funkcionalnom limfnom opstrukcijom, što dovodi do hidropsa fetusa (17).

5. Dijagnostika

Standardni način dijagnostike TTTS-a ultrazvučni je pregled. Dijagnoza se najčešće postavlja u ranom drugom tromjesečju. Prenatalna dijagnoza TTTS-a temelji se na ultrazvučnom dokazu jedne monokorionske posteljice blizanaca od kojih je kod

jednog vidljiv oligohidramnij, dok je kod drugog vidljiv polihidramnij. Važno je isključiti druge moguće uzroke poremećaja plodove vode. Maksimalni vertikalni džepovi plodove vode za oligohidramnij i polihidramnij obično su definirani kao < 2 cm, odnosno > 8 cm. Neki stručnjaci koriste kriterije polihidramnija temeljene na gestacijskoj dobi (≥ 6 cm za 15-17 tjedana, ≥ 8 cm za 18-20 tjedana i > 10 cm za ≥ 20 tjedana) (18). Ako je oligohidramnij darivatelja značajan, dovodi do izgleda "zaglavljenog blizanca": fetus izgleda zalijepljen za stijenku maternice jer unutar plodovih ovoja nema ili ima minimalno tekućine i amnijska je membrana priljubljena uz fetus. Nasuprot tome, bliznac primatelj slobodno se kreće unutar velikog volumena amnijske tekućine, koja također komprimira blizanca davatelja. Ovi kriteriji odražavaju karakteristike poremećaja u njegovom klasičnom obliku. Međutim, dijagnoza može biti izazovna jer TAPS, TTTS i selektivna restrikcija fetalnog rasta (sFGR) nisu nužno međusobno isključivi i mogu biti prisutni zajedno u bilo kojoj kombinaciji.

Nakon što se postavi dijagnoza TTTS-a na temelju identifikacije diskordancije amnijske tekućine, potrebno je provesti detaljne procjene oba blizanca kako bi se isključili drugi poremećaji. Također, potrebno je potražiti i druge znakove koji bi potencijalno mogli biti povezani s pretpostavljenom dijagnozom. TTTS nije povezan s povećanim rizikom za kromosomske abnormalnosti ili genetske sindrome pa nije potrebno raditi dodatna genetska testiranja. Između 16. i 18. tjedna gestacije potrebno je napraviti Doppler mjerenja protoka kroz krvne žile fetusa, detaljno pregledati anatomiju oba fetusa, napraviti procjenu hidropsa fetusa i procjenu veličine mokraćnog mjehura, napraviti biometrijska mjerenja fetusa te ehokardiogram srca oba fetusa. Doppler mjerenja protoka kroz pupčane arterije (UA), pupčane vene (UV) i ductus venosus (DV) potrebne su za klasifikaciju težine bolesti, dok su vršne brzine

sistolickog protoka srednje moždane arterije (MCA-PSV) značajnije za procjenu TAPS-a, koji ponekad postoji zajedno s TTTS-om. Također, biometrijskim mjerenjima važno je uočiti zastoj rasta fetusa koji može biti posljedica TTTS-a uočen kod više od 50% blizanaca donora, ali je i ključna komponenta sFGR-a (19). Blizanci kojima je dijagnosticiran TTTS pod povećanim su rizikom za kongenitalne anomalije, a monokorionski blizanci sami po sebi imaju povećan rizikom u usporedbi s dikorionskim blizancima. Anomalije koje mogu dovesti do poremećaja rasta ili oligohidramnija od posebne su važnosti jer mogu utjecati na krivo postavljenu dijagnozu TTTS-a. Zbog neravnomjerne raspodjele tekućine kroz artriovenske anastomoze, jedan ili oba fetusa mogu pokazati znakove hidropsa (kombinacija ascitesa, pleuralnog ili perikardijalnog izljeva i edema kože). Ako je jedan blizanac hidropičan, obično je to blizanac primatelj. Hidrops je jedan od čimbenika u klasifikaciji težine bolesti. Drugi važan čimbenik u klasifikaciji težine bolesti veličina je mokraćnog mjehura fetusa. Veličina mjehura donora može biti normalna ili smanjena, dok primateljev mjehur može biti normalan ili povećan. Abnormalnosti izlaznog trakta desne klijetke, uključujući funkcionalnu ili anatomsku plućnu atreziju/stenozu, uočene su u približno 10% blizanaca primatelja (20). Hipertrofija se može razviti u jednoj ili obje srčane klijetke fetusa, a mjeri se ultrazvukom i definira kao debljina ventrikularne stijenke ili intraventrikularnog septuma veća od dvije standardne devijacije za gestacijsku dob. Desnostrana disfunkcija miokarda dva do tri puta je češća od disfunkcije lijeve strane, iako su ehokardiografske studije otkrile da se u ranim stadijima TTTS-a tlak punjenja lijeve klijetke može povisiti, a sistolička funkcija smanjiti prije nego što funkcija desne klijetke postane abnormalna (21). Disfunkcija desne strane ne iznenađuje budući da je desna klijetka dominantna klijetka u srcu fetusa. Depresivna kontraktilnost miokarda i teška trikuspidna regurgitacija mogu se

identificirati uz obrnuti a-val na Doppler mjerenju protoka kroz DV. Funkcionalna opstrukcija plućne arterije označena je obrnutim punjenjem ductus arteriosus-a iz luka aorte (22). Blizanac donor uglavnom ima normalan ehokardiogram, osim u uznapredovalim stadijima kada može imati zatajenje srca s niskim izlaznim volumenom.

6. Diferencijalna dijagnoza

Prije postavljanja dijagnoze TTTS-a potrebno je razmotriti kakvo je stanje nakon postavljene sumnje, ali kada nalazi još uvijek ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za TTTS. Monokorionske trudnoće koje se u drugom tromjesečju prezentiraju polihidramnijem jednog blizanca i normalnim volumenom plodove vode drugog blizanca ili neskladom volumena amnijske tekućine koji ne ispunjava dijagnostičke kriterije za TTTS imaju povećan rizik od napredovanja u TTTS, osobito ako jedan blizanac zaostaje u rastu (23). U takvim slučajevima savjetuje se provoditi tjedne ultrazvučne preglede kako bi se odredio maksimalni vertikalni džepo plodove vode sve dok prisutnost ili odsutnost TTTS-a ne postane jasna. Spontano prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (PPROM) jednog fetusa može uzrokovati nesklad amnijske tekućine blizanca. PPRM se lako potvrđuje ili isključuje testiranjem na amnijsku tekućinu u rodnici. Urođene anomalije mogu, također, rezultirati neskladom amnijske tekućine (npr. ageneza bubrega kod sumnjivog blizanca donora može uzrokovati oligohidramnij, opstrukcija gornjeg gastrointestinalnog trakta kod sumnjivog primatelja može uzrokovati polihidramnij). Bubrežne anomalije mogu se relativno lako potvrditi ili isključiti ultrazvučnim pregledom orijentiranim na anatomiju fetusa, ali dijagnoza gastrointestinalnih anomalija postavlja se malo teže. Kongenitalna infekcija fetusa još je jedan od čimbenika koji može biti uzrokom zastoja u rastu fetusa s ili

bez abnormalnosti amnijske tekućine. Izraz selektivni zastoj rasta fetusa (sFGR) koristi se kada je nesklad u procijenjenoj težini fetusa između blizanaca >25 posto, a procijenjena težina manjeg blizanca je <10. percentile, s ili bez smanjenog volumena plodove vode. Postojanje nesklada amnijske tekućine povećava mogućnost TTTS-a. Gandhi M. i suradnici uočili su da od 324 slučaja upućena u specijalizirani centar zbog sumnje na TTTS, dijagnoza je potvrđena u 77 posto (n = 249), a preostali pacijenti imali su ili neskladan volumen amnijske tekućine koji nije zadovoljavao kriterije za TTTS (56 posto) ili sFGR (44 posto) (24). Razlikovanje TTTS-a kompliciranog zastojem u rastu blizanca donora od sFGR-a može biti vrlo izazivno jer u oba slučaja fetus može imati oligohidramnij. Uspjeh u razlikovanju dva entiteta temelji se na ultrazvučnim nalazima blizanca normalne veličine: u trudnoćama sa sFGR, biometrijske mjere blizanca odgovaraju gestacijskoj dobi te je prisutan prikladan volumen amnijske tekućine (definiran kao maksimalni vertikalni džep >2 cm i <8 cm), dok kod zastoja u rastu koji je dio TTTS-a, blizanac čija biometrijska mjerenja odgovaraju gestacijskoj dobi uglavnom ima polihidramnij (maksimalni vertikalni džep >8 cm) (18).

7. Klasifikacija TTTS-a

Postoji više sustava klasifikacije TTTS-a, ali najpoznatiji i u najširoj upotrebi je onaj iz 1999. godine kojeg je objavio opstetričar Ruben Quintero te se naziva po njemu. Quintero navodi pet klasičnih stadija bolesti temeljenih na ultrazvučnim nalazima. U temeljnoj objavi oligohidramnij je definiran kao maksimalni vertikalni džep ≤ 2 cm, a polihidramnij kao maksimalni vertikalni džep ≥ 8 cm. Stadij I TTTS-a podrazumijeva oligohidramnij jednog blizanca i polihidramnij drugog blizanca, treba se vidjeti mjehur blizanca donora, a Doppler indeksi (UA, UV, DV) u oba blizanca su uredni. Stadij II,

također, podrazumijeva oligohidramnij jednog i polihidramnij drugog blizanca, ali se mokraćni mjehur donora ultrazvučno ne prikazuje. Doppler indeksi (UA, UV, DV) u oba blizanca su uredni. Stadij III podrazumijeva oligohidramnij jednog i polihidramnij drugog blizanca uz abnormalne indekse Dopplera. Najmanje jedno od navedenog mora biti prisutno u jednom od blizanca: odsutna ili obrnuta krajnja dijasolička brzina u UA, obrnuti protok u a-valu DV ili pulsirajući tok u UV. Stadij IV podrazumijeva oligohidramnij jednog i polihidramnij drugog blizanca, ali jedan ili oba fetusa pokazuju znakove hidropsa. Stadij V podrazumijeva oligohidramnij jednog i polihidramnij drugog blizanca uz smrt jednog ili oba (25). Iako ova klasifikacija predstavlja jednu od metoda standardizacije, postoji nekoliko važnih ograničenja. Moguća je pojava atipičnih prezentacija; blizanac donor može imati i trajno vidljiv mjehur i abnormalni umbilikalni Doppler protok. Osim toga, iako su viši stupnjevi općenito povezani s pogoršanjem perinatalne prognoze, klinička slika određenog slučaja ne mora nužno napredovati prema navedenim stadijima. Slučaj stadija I može u nekoliko dana napredovati do stadija III, ali suprotno tome, regresija bolesti može se dogoditi u čak 15% slučajeva stadija I i 60% slučajeva stadija II (26).

Tablica 2. Klasifikacija TTTS-a po Quinteru

| | |
|-------------------|---|
| Stadij I | Oligohidramnij, polihidramnij Vidljiv je mjehur blizanca donora |
| Stadij II | Oligohidramnij, poliidramnij Nije vidljiv mjehur blizanca donora |
| Stadij III | Oligohidramnij, polihidramnij Abnormalni Doppler indeksi |
| Stadij IV | Hidrops jednog ili oba fetusa |
| Stadij V | Smrt jednog ili oba fetusa |

S obzirom na ograničenje klasifikacije po Quinteru u svrhu predviđanja progresije bolesti, neki su stručnjaci predložili korištenje fetalne ehokardiografske procjene (kardiovaskularni rezultat), uglavnom blizanca primatelja, kako bi se pružile informacije potrebne za razlikovanje trudnoća u kojima se razvija teški TTTS prema onima koji imaju stabilan rani TTTS koji je pogodan za liječenje. Rezultat kardiovaskularnog profila (CVPS) izvorno je razvijen za korištenje u hidropičnih fetusa kako bi se moglo predvidjeti kongestivno zatajenja srca i fetalni ishod. Uključuje procjenu veličine srca, srčane funkcije i Doppler mjerenja protoka krvi za UA, UV i DV. Za svaku kategoriju dodjeljuju se 2 boda za normalne nalaze i 1 ili 0 bodova za abnormalne nalaze (27). Dječja bolnica u Philadelphiji razvila je kardiovaskularni sustav bodovanja (CHOP score) koji se temelji na ehokardiografskim i nalazima perifernih Doppler mjerenja na 150 fetusa davatelja i primatelja. Kada su četiri stupnja progresivno pogoršanih kardiovaskularnih abnormalnosti uspoređena s klasičnim stadijima, uočene su značajne razlike (28). Međutim, naknadna procjena 158 slučajeva TTTS-a prije laserske terapije u drugim

centrima nije uspjela pronaći povezanost između povećanja CHOP rezultata i perinatalnog preživljenja (29). Postoji još jedna modifikacija klasičnog sustava klasifikacije temeljena na kardiovaskularnom statusu blizanca primatelja. Cincinnati sustav dijeli stupanj III na A, B i C na temelju progresivno pogoršanih ehokardiografskih nalaza triju parametara u fetusa primatelja (prisutnost i težina atrioventrikularne valvularne inkompetentnosti, zadebljanje stijenke ventrikula i ventrikularna funkcija procijenjena indeksom rada miokarda (MPI). Iako je procjena kardiovaskularnog sustava pružila bolji uvid u patofiziologiju i težinu TTTS-a, čini se da dostupne sheme profiliranja ne predviđaju napredovanje bolesti i perinatalni ishod nakon laserske fotokoagulacije. Mnoge od predloženih komponenti fetalne ehokardiografske procjene tehnički je teško izvesti, kao što je MPI koji se koristi za procjenu ventrikularne funkcije, što izaziva zabrinutost u smislu izvedbe i učinkovitosti kardiovaskularnih sustava klasifikacije kao potencijalnih testova probira u široko rasprostranjenoj kliničkoj populaciji (30).

8. Kliničke manifestacije majke

Na TTTS se uglavnom prvo posumnja zbog karakterističnih fetalnih nalaza na ultrazvučnom pregledu, a majka je asimptomatska. Međutim, mogu se pojaviti simptomi povezani s jakom distenzijom maternice, uključujući nelagodu kada majka leži na leđima, nesanicu, ranu sitost, bol u donjem dijelu trbuha, ortopneju i pritisak u zdjelici koji se posebno javlja kod trudnica s uznapredovalom promjenom cerviksa (31). Generalizirani majčin edem, obično povezan s hipertenzijom, zabilježen je u slučajevima s hidropičnim fetusom te se naziva "sindrom zrcala" (32). Prijevremeno skraćivanje vrata maternice događa se u nekih trudnica, ali patogeneza nije razjašnjena. Duljina vrata maternice <28 mm prije liječenja u trudnica s TTTS-om bila

je povezana s povećanim rizikom za prijevremeni porođaj. U najvećoj kohortnoj studiji, cervikalna serklaža nije produljila trudnoću niti poboljšala perinatalno preživljenje (33). Osim toga, postoje dokazi da serklaža može smanjiti vremenjski period do porođaja u ovoj populaciji. Međutim, postoje velike razlike u definiranju cervikalne duljine koja opravdava liječenje (npr. <10, 20 ili 28 mm) u različitim centrima, ali i u izboru načina liječenja (34).

9.Liječenje

9.1.1. Stadij I

Izbor terapije za stadij I (tablica 2) TTTS-a temelji se prvenstveno na simptomima koje osjeća majka zbog distenzije maternice i ovisi o duljini cerviksa. Niti jedna randomizirana studija nije uspoređivala pristupe liječenju TTTS-a.

Za žene sa stadijem I TTTS-a koje nemaju simptome ili su oni podnošljivi, a transvaginalna duljina cerviksa je >25 mm, preporučuje se izbjegavati bilo kakvu intervenciju i pratiti TTTS tjednim ultrazvučnim pregledima kako bi se otkrila progresija bolesti. Osim morbiditeta povezanog s bilo kojom intervencijom, nepotrebna intervencija može utjecati na terapijske mogućnosti kasnije u trudnoći ako intervencija postane indicirana zbog progresivne bolesti. Na primjer, amnioredukcija izvedena kao prva linija liječenja minimalno simptomatske bolesti stadija I može rezultirati nenamjernom septostomijom ili krvavom amnijskom tekućinom, što bi otežalo naknadno lasersko liječenje indicirano zbog pogoršanja TTTS-a. Međunarodna randomizirana studija u kojoj se uspoređivalo samo praćenje bez intervencije s laserskom fotokoagulacijom kvrožilnih anastomoza posteljice u žena sa stadijem I TTTS-a koje su bile asimptomatske i imale duljinu cerviksa >15 mm nije pokazalo razliku u ukupnom preživljenju nakon šest mjeseci, bez intervencije

stopa preživljenja je bila 77%, dok je u slučajevima s laserskom fotokoagulacijom stopa preživljenja bila 78%. Međutim, 60% slučajeva bez intervencije napredovalo je do teške bolesti i zahtijevalo je kiruršku intervenciju (35). Ako se TTTS stadij i simptomi majke ne pogoršavaju, prema smjernicama Američkog udruženja opstetričara i ginekologa (ACOG – *American Collage of Obstetricians and Gynecologists*) i ISUOG-a predlaže se dovršavanje trudnoće u razdoblju od 34+0 do 37+6 tjedana trudnoće ako ne postoje komplikacije koje bi zahtijevale raniji porođaj (2,36).

Za žene sa stadijem I TTTS-a u trajanju gestacije od 16 do 26 tjedana koje imaju iscrpljujuće simptomime (npr. značajan respiratorni distres i/ili prijevremene kontrakcije) ili postoji skraćenje vrata maternice (≤ 25 mm) zbog teškog polihidramnija, preporučeno je napraviti fetoskopsku lasersku fotokoagulaciju krvožilnih anastomoza posteljice. Fetoskopska laserska fotokoagulacija krvožilnih anastomoza posteljice učinkovito je liječenje TTTS-a i, za razliku od amnioredukcije, malo je vjerojatno da će zahtijevati ponavljajuće postupke. U jednom preglednom radu u kojem je procijenjeno napredovanje stupnja I TTTS-a s različitim intervencijama, niti jedna trudnoća liječena laserskom fotokoagulacijom nije napredovala u uznapredovali stadij, dok je 30% trudnoća liječenih amnioredukcijom napredovalo u više stadije (37). Rutinski nadzor fetusa nakon laserske fotokoagulacije uključuje tjedne ultrazvučne preglede prva dva tjedna, zatim svaki drugi tjedan nakon laserske terapije do 30. tjedna trudnoće, kako bi se procijenile komplikacije i odgovor na terapiju (2). Amnijska tekućina i fetalne membrane procjenjuju se radi otkrivanja znakova odvajanja membrane, nenamjerne septostomije, rupture membrane, neočekivanih promjena u volumenu plodove vode i dokaza o terapijskom odgovoru. Normalizacija volumena plodove vode događa se do

5. tjedna u amnijskoj vrećici donora i do 8. tjedna u amnijskoj vrećici primatelja u više od 95% slučajeva (38). MCA-PSV se mjeri radi otkrivanja TAPS-a zbog rezidualnih anastomoza posteljice. TAPS se uglavnom javlja u prvih šest tjedana nakon laserske terapije, a dijagnosticira se kada je MCA-PSV $>1,5$ MoM u jednom fetusu u kombinaciji s vrijednošću od $<1,0$ MoM u drugom. Težina fetusa procjenjuje se svaka tri do četiri tjedna kako bi se utvrdilo značajno zaostajanje u rastu, jedan fetus s procijenjenom težinom fetusa $<10.$ percentila, što se obično vidi kod blizanca donora. Mjerenja protoka umbilikalne arterije u fetusu s ograničenim rastom izvode se tjedno. Ako se u umbilikalnoj arteriji primijeti odsutan ili obrnuti dijasbolički protok, praćenju se dodaju Doppler mjerenja protoka ductus venosus-a. Donorski blizanci s ograničenim rastom često pokazuju nadolazeći rast nakon laserske fotokoagulacije. U slučaju smrti jednog blizanca nakon laserske fotokoagulacije preporučeno je napraviti magnetnu rezonancu. U teoriji, sve vaskularne komunikacije između blizanca trebale bi biti zatvorene tako da preživjeli blizanc ne bi trebao biti izložen riziku od hipotenzije/embolije u vrijeme smrti drugog, ali budući da je ponovni TTTS moguć, ISUOG smjernice predlažu razmatranje snimanja magnetne rezonance 4 do 6 tjedana nakon smrti jednog od blizanaca. Porođaj bi trebalo planirati do 37+0 tjedana trudnoće, ako ne postoje komplikacije koje zahtijevaju raniji porođaj (2). U trudnica sa stadijem I TTTS-a u >26 tjedana trudnoće s iscrpljujućim simptomima (npr. značajan respiratorni distress i/ili prijevremene kontrakcije) ili kratkim vratom maternice (≤ 25 mm) zbog teškog polihidramnija, radi se amnioredukcija kako bi se smanjilo preopterećenje maternice i time ublažili simptomi majke (39). Laserska fotokoagulacija u naprednijoj gestacijskoj dobi ima nekoliko tehničkih ograničenja: fetalni verniks u amnijskoj tekućini smanjuje optimalnu vizualizaciju, krvne žile posteljice su većeg kalibra i teže se uspješno koaguliraju. Međutim, neki centri rade

lasersku fotokoagulaciju nakon 26. tjedana gestacije, a sve je više dokaza da postupci izvedeni u kasnijoj gestacijskoj dobi mogu rezultirati ishodima usporedivim s onima koji se izvode u razdoblju od 16. do 26. tjedna (40,41). Nakon amnioredukcije, ultrazvučni pregledi fetusa provode se tjedno kako bi se procijenile komplikacije, progresija TTTS-a i odgovor na terapiju. Amnioredukcija se ponavlja ako trudnica ponovno postane simptomatska zbog ponavljajućih polihidramnija. Rast fetusa procjenjuje se svaka tri do četiri tjedna.

9.1.2. Stadij II do IV

U stadiju II do IV indiciran je aktivan pristup liječenju TTTS-a jer je ukupno perinatalno preživljenje sa stadijem II ili više, u pregledu literature od 28 studija koje su uključivale ukupno 68 trudnoća s neliječenim TTTS-om između 1966. i 1991., bilo samo oko 30% (42). Za usporedbu, perinatalno preživljenje bilo je približno 60% u dvije velike skupine s terapijskom intervencijom (43). Fetoskopska laserska fotokoagulacija krvožilnih anastomoza posteljice postupak je izbora za liječenje TTTS-a stadija II do IV između 16. i 26. tjedna gestacije (44). Perinatalni nadzor i njega identični su onima u stadiju I TTTS-a liječenih laserskom fotokoagulacijom. Za liječenje stadija II do IV TTTS-a u >26 tjedana gestacije amnioredukcija je terapija izbora. Kao i u stadiju I, laserska fotokoagulacija u naprednijoj gestacijskoj dobi ima tehnička ograničenja zbog čega se prednost daje amnioredukciji (40,41). Perinatalni nadzor i planiranje porođaja identični su onima u trudnica stadija I TTTS-a liječenih amnioredukcijom.

9.1.3. Stadij V

U slučaju smrti jednog blizanca, rizik od smrti drugog blizanca iznosi 10%, a rizik za neurološko oštećenje 10-30% zbog postojanja zajedničke cirkulacije (44). Liječenje je isto kao i kod monohorionske blizanačke trudnoće bez TTTS-a. U tim slučajevima, ni laserska terapija ni amnioredukcija ne mogu spriječiti cerebralno oštećenje preživjelog blizanca jer se inzult javlja u trenutku smrti drugog blizanca. Cilj je optimizirati ishod za preživjelog blizanca i izbjeći komplikacije nedonošenosti. Potrebno je provesti temeljiti ultrazvučni pregled preživjelog blizanca uključujući Doppler mjerenja MCA-PSV. Isključivanje fetalne anemije preživjelog blizanca u uvjetima akutne smrti drugog blizanca uklanja mogućnost da je došlo do većeg iskrvarenja i najvjerojatnije ukazuje na povoljniju prognozu (45). Provode se serijski ultrazvučni pregledi fetusa svaka tri do četiri tjedna kako bi se pratio fetalni rast i razvoj središnjeg živčanog sustava. Magnetska rezonanca tri do četiri tjedna nakon smrti jednog fetusa indicirana je za otkrivanje intrakranijalne ozljede drugog. Hitni prijevremeni porođaj ne poboljšava ishod preživjelog blizanca. U nekim centrima radi se in utero transfuzija za ispravljanje fetalne anemije unutar 24 sata od intrauterine smrti fetusa. Transfuzija se radi nakon akutne smrti jednog fetusa, ali kada je fetalna anemija drugog potvrđena Doppler mjerenjima MCA-PSV. Istovremeno se uzima uzorak krvi fetusa za određivanje hemoglobina/hematokrita i započinje s transfuzijom. Dobivene vrijednosti hemoglobina/hematokrita koriste se za određivanje potrebnog volumena transfuzije (46).

9.2. Fetoskopska laserska fotokoagulacija krvožilnih anastomoza posteljice

Fetoskopska laserska fotokoagulacija postupak je u kojem se laser uvodi kroz fetoskop i koristi se za fotokoagulaciju površinskih krvnih žila posteljice koje prolaze

kroz membranu blizanaca. Iako anastomoze postoje duboko u posteljici, njihove su aferentne i eferentne grane površinske. Teoretski, koagulacija površinskih žila trebala bi prekinuti neuravnoteženu transfuziju blizanaca. Kontraindikacije su specifične za centar u kojem se terapijski postupak izvodi i mogu uključivati PPRM, sumnju na abrupciju, značajno odvajanje membrane, smrt jednog blizanca, fetalne kromosomske ili kongenitalne abnormalnosti i prethodnu amnioredukciju (41).

Fetoskopska laserska fotokoagulacija izvodi se kao ambulantni zahvat u lokalnoj anesteziji s intravenskom sedacijom, iako neki kliničari koriste regionalnu anesteziju. Opća anestezija s endotrahealnom intubacijom može biti potrebna u iznimnim slučajevima respiratornog distresa majke zbog ekstremnog polihidramnija.

Cefalosporin prve generacije daje se unutar jednog sata od početka postupka, a nifedipin 10 mg neposredno prije zahvata za suzbijanje kontrakcija maternice. Nakon 24. tjedna gestacije, u slučaju prijevremenog porođaja primjenjuju se kortikosteroidi.

Prije zahvata provodi se temeljiti opstetrički ultrazvučni pregled koji uključuje određivanje udaljenosti između dvije insercije pupkovine. Ako su mjesta preblizu jedno drugom (definirano kao <2 cm), vaskularne anastomoze može biti teško vizualizirati i koagulirati te postoji mogućnost alternativne intervencije. Međutim, bliska insercija dvije pupkovine nije uobičajena, a javlja se samo u 1-2% slučajeva TTTS-a. Vaskularni ekvator između blizanaca nalazi se u području između insercija dvije pupkovine u posteljicu. Mjesto za ulazak u amnijsku vrećicu primatelja nalazi se na 90 stupnjeva prema ekvatoru. Doppler se koristi za određivanje avaskularnog područja zida maternice. Perkutani ulazak može biti Seldingerovom tehnikom ili oštrim trokarom. Zatim se kroz kanilu umeće fetoskop promjera 2 do 3 mm. Ako je posteljica sprijeda i centralno smještena, ulazak u maternicu iz ekstremnog bočnog pristupa može rezultirati punkcijom ruba posteljice ili proširenog adneksalnog

vaskularnog kompleksa. U rijetkim slučajevima kada perkutani pristup nije moguć zbog adneksalne vaskulature, može se koristiti laparoskopski pristup. Ova metoda usmjerava fetoskop kroz stražnju bočnu stijenku maternice pod izravnom vizualizacijom. Potrebno je pokušati vizualizirati sva četiri distalna ekstremiteta oba fetusa. To je osobito važno u slučajevima TTTS-a kompliciranog TAPS-om gdje pletorični blizanac može pokazati znakove tromboze ekstremiteta (47). Najčešće korištena tehnika je tehnika ekvatorijalne dikorionizacije (Solomon) koja ima tri komponente. Prva je identificiranje vaskularnog ekvatora i mapiranje anastomoza. Vrsta anastomoze određuje se na temelju nekoliko značajki koje se vizualiziraju kroz fetoskop. Arteriovenske ili venoarterijske anastomoze pojavljuju se kao jedna žila koja potječe od davatelja ili primatelja, nestaje u placentnoj masi, a druga žila u neposrednoj blizini može se pratiti do drugog blizanca. Arterijska komponenta anastomoze je tamnocrveno-plava (deoksigenirana krv), dok je venska komponenta svijetlocrvena (oksigenirana krv). Ako se diferencijacija boja ne može lako razaznati, krvna žila se može pratiti do mjesta gdje se spaja s pupkovinom. Zabilježeno je da arterije posteljice prelaze preko vena posteljice. Arterioarterijske anastomoze pojavljuju se kao tamne vijugave žile koje povezuju blizanačke cirkulacije na površini posteljice. Venovenske anastomoze su rijetke. Kada su prisutne vizualiziraju se kao relativno ravne žile koje se kreću između dvije fetalne cirkulacije na površini posteljice. Anastomotske žile se zatim koaguliraju u određenom sekvencijskom slijedu (sekvencijska selektivna laserska fotokoagulacija): arteriovenske (AV, donor arterija u venu primatelja), zatim venskoarterijske (VA, vena donora u arteriju primatelja) i na kraju arterioarterijske (AA) i venskovenske (VV) anastomoze. Sekvencijska selektivna fotokoagulacija povezana je sa 40-50% smanjenim rizikom od intrauterine smrti blizanca darivatelja ili primatelja u usporedbi sa selektivnom

ablacijom, starijom standardnom tehnikom. Sekvencijska selektivna tehnika zahtijeva specifičan redoslijed fotokoagulacije anastomoza, dok se fotokoagulacija anastomoza selektivnom tehnikom ne radi posebnim redoslijedom (43,48). Nakon koagulacije svih vidljivih anastomoza, koagulira se tanka linija površine posteljice na vaskularnom ekvatoru. Ova linija se proteže od jednog ruba posteljice do drugog i povezuje bijela područja koja su nastala koagulacijom pojedinih anastomoza. Dva dijela korionske površine posteljice postaju potpuno odvojena. Fetoskop se zatim uklanja i provodi se amnioredukcija sve dok volumen amnijske tekućine primatelja ne postane normalan (maksimalni vertikalni džep <8 cm). PPRROM, TAPS i ruptura membrane među blizancima najčešće su komplikacije opisanog postupka. Također, može doći do intraamnijskog krvarenja koje, zbog loše vizualizacije, može onemogućiti završetak terapijskog postupka. Ostale rijetke komplikacije koje su prijavljene uključuju rekurentni TTTS i curenje amnijske tekućine u peritonealnu šupljinu majke (48). Intraperitonealno curenje je samoograničavajuće, ali često uzrokuje nelagodu majke, koja se može suzbiti analgeticima. Prosječna gestacijska dob pri porođaju nakon fetoskopske laserske operacije otprilike je 31 do 33 tjedana. Glavni čimbenici rizika uključuju PPRROM, kratki vrat maternice, amnioinfuziju tijekom laserskog zahvata i povećan broj anastomoza. Najčešće je prijevremeni porođaj spontani (48%), zatim indicirani (32%) i najrjeđe planirani (20%) (49). Smrt fetusa povezana sa zahvatom prijavljena je u 10-30% slučajeva (44). Čimbenici rizika za smrt fetusa uključuju ozbiljni nesklad rasta ili ograničenje rasta jednog blizanca, obrnuti krajnji dijastolički protok u umbilikalnoj arteriji, hidrops fetusa te MCA-PSV >1,5 MoM-a. Glavni čimbenici rizika za smrt darivatelja, koji se javlja u 13%, nakon laserske fotokoagulacije uključuju nesklad rasta između blizanaca >30 posto i obrnuti krajnji dijastolički protok donorske umbilikalne arterije (50).

Rezidualne anastomoze mogu dovesti do perzistentnog ili rekurentnog TTTS-a. Mogu biti propuštene u vrijeme laserske fotokoagulacije ili revaskularizirane nakon zahvata. Mjere za smanjenje rizika od rezidualnih anastomoza uključuju pažljiviji pregled rubova posteljice (gdje je pronađena većina rezidualnih anastomoza) i korištenje Solomonove tehnike. Perzistentni ili rekurentni TTTS mogu se liječiti ponovljenom fetoskopskom laserskom fotokoagulacijom, amnioredukcijom ili samo intenzivno nadzirati, ovisno o stadiju i gestacijskoj dobi. Obrnuti TTTS rijetka je pojava nakon fetoskopske laserske fotokoagulacije u kojoj svaki blizanac preuzima prijašnji fenotip sublizanca (npr. bivši darivatelj razvija polihidramnij, a bivši primatelj oligohidramnij). Nije jasno kako dolazi do prividnog preokreta transfuzijskog gradijenta, ali kada je prisutan, ishodi su ugroženi s ukupnim stopama preživljavanja <50 posto (51).

U meta-analizi iz 2020. koja je uključivala 610 stadija I, 692 stadija II, 1146 stadija III, 247 stadija IV i 4 stadija V TTTS-a učestalost preživljenja najmanje jednog blizanca po stadiju bila je za stadij I 86,9%, za stadij II 85%, za stadij III 81,5%, za stadij IV 82,8% te za stadij V 54,6%, dok je učestalost smrti oba blizanca za stadij I bila 11,8%, za stadij II 15%, za stadij III 18,6%, za stadij IV 17,2% te za stadij V 45,4% (52). Prema dosadašnjim istraživanjima utvrđeno je da se ukupni rizik od neuroloških oštećenja nakon laserske terapije ne razlikuje značajno od osnovnog rizika u monokorionskih blizanaca bez TTTS-a ili u dikorionskih blizanaca koji odgovaraju gestacijskoj dobi pri porodu. Gotovo sav rizik neuroloških oštećenja u preživjelih posljedica je komplikacija povezanih s prijevremenim porođajem, a nije izravna posljedica TTTS-a ili laserske terapije (53). U najvećoj studiji dugoročnih pedijatrijskih ishoda kod blizanaca liječenih fetoskopskom laserskom terapijom TTTS-a (n=417), incidencija problema u ponašanju nije bila veća nego među djecom u općoj populaciji

u dobi od dvije godine (54), ali povećana stopa blagog do umjerenog kognitivnog oštećenja i teškog neurološkog oštećenja uočena je u 73 djece koja su praćena do dobi od 5 godina, što sugerira da se odsutnost oštećenja ne može pouzdano isključiti prije školske dobi (55).

9.3 Amnioredukcija

Amnioredukcija smanjuje pretjeranu distenziju maternice, što je čimbenik rizika za prijevremeni porođaj i PPRM. Također smanjuje tlak unutar amnijske šupljine i tako može poboljšati uteroplacentarnu perfuziju. Opisane su razne tehnike amnioredukcije, ali nije procijenjeno je li jedna sigurnija ili učinkovitija od drugih. Ne postoji standard koliko tekućine treba ukloniti, koliko brzo ukloniti tekućinu, kao niti smjernice o korištenju tokolitičkih lijekova ili antibiotika. Pod nadzorom ultrazvuka duga spinalna igla od 18 gaugea uvodi se u amnijsku vrećicu s polihidramnjem, izbjegavajući rub posteljice, ako je moguće. Posteljica može biti izrazito stanjena na ultrazvučnoj snimci zbog prevelike količine amnijske tekućine te posljedično distenzije maternice. Neki autori preporučuju uklanjanje tekućine sve dok polihidramnij više nije prisutan (maksimalni vertikalni džep <8 cm), drugi predlažu da se ne bi smjelo ukloniti više od 5 litara amnijske tekućine tijekom jednog sata (56). Dekompresija maternice s brzim uklanjanjem velikog volumena tekućine može uzrokovati abrupciju placente ili fetalnu bradikardiju zbog čega postoji preporuka da se ne uklanja više od 3 litre tekućine kod teškog TTTS-a. Prema Međunarodnom Registru Amnioredukcija ukupno 223 blizanačke trudnoće iz 20 jedinica fetalne medicine, kojima je dijagnosticiran TTTS prije 28. tjedna gestacije, liječene su sa 760 amnioredukcija. Komplikacije povezane sa zahvatom uključivale su PPRM unutar 48 sati od zahvata (6%), spontani porođaj (3%), fetalni distres (2%), smrt fetusa

(2%), abrupciju posteljice (1,3%) i korioamnionitis (1%). Oba blizanca su živorođena u 55% trudnoća, jedan je blizanac živorođen u 31%, a oba su blizanca mrtvorodena u preostalim 14%. Tijekom prva četiri tjedna neonatalnog života, dodatnih 30% živorođenih blizanaca je umrlo. Intrakranijalne abnormalnosti uočene su na neonatalnom ultrazvuku mozga u 24% blizanaca primatelja i 25% blizanaca donora koji su preživjeli do četiri tjedna starosti (57).

10. Rasprava

Iako je liječenje TTTS-a fetoskopskom laserskom fotokoagulacijom krvožilnih anastomoza dostupnije nego prije, s prihvatljivim fetalnim i majčnim ishodima, ovo stanje i dalje značajno doprinosi morbiditetu i mortalitetu monokorionskih blizanaca. Potrebno je i dalje usavršavati tehnike kako bi se poboljšao postotak povoljnog preinatalnog ishoda i smanjio postotak prijevremenih porođaja što uključuje i usavršavanje potrebne opreme, koja se do danas minimalno promijenila. Točna dijagnoza i upućivanje u referentni centar za lasersku kirurgiju nužni su za napredak u liječenju ovog sindroma. Nužna je standardizacija potrebnih mjera koje doprinose povoljnijem ishodu u određenom stadiju kako bi bilo moguće dugoročno praćenje i usavršavanje tehnika liječenja sindroma fetofetalne transfuzije.

11. Zaključak

Sindrom fetofetalne transfuzije rezultat je neuravnoteženog protoka kroz međublizanačke krvožilne anastomoze posteljice koje dovode do hipovolemije jednog blizanca i hipervolemije drugog. Javlja se isključivo kod monokorionskih blizanačkih trudnoća koje je potrebno intenzivno nadzirati uz detaljne ultrazvučne preglede kako bi se na vrijeme uočio nastanak ovoga sindroma, TAPS-a i sFGR-a.

Međutim, postavljanje konačne dijagnoze može biti izazovno jer navedeni poremećaji imaju slične nalaze te se mogu zajedno manifestirati u bilo kojoj kombinaciji. Pet klasičnih stadija TTTS-a temelje se na nalazima dvodimenzionalnog ultrazvuka i Doppler mjerenja protoka pupčane arterije, pupčane vene i ductus venosus-a. Viši stadiji, koji su obilježeni abnormalnim Dopplerom s ili bez hidropsa, uglavnom su povezani s pogoršanjem perinatalne prognoze, ali klinička slika određenog slučaja ne napreduje uvijek prema određenim stadijima. Današnje mogućnosti liječenja TTTS-a poboljšale su prognoze blizanaca s ovim sindromom, ali ih je potrebno i dalje usavršavati.

12. Sažetak

Sindrom fetu-fetalne transfuzije (TTTS) česta je komplikacija monokorionskih blizanačkih trudnoća zbog prijenosa volumena i hormonski aktivnih tvari s jednog blizanca na drugog preko krvožilnih anastomoza posteljice. Bez prepoznavanja i liječenja, uznapredovali TTTS značajno doprinosi smrti fetusa. Ultrazvučna dijagnoza monokorionske placente najpouzdanija je u prvom tromjesečju i određuje intenzitet praćenja trudnoće. Dijagnoza TTTS-a postavlja se ne temelju ultrazvučnog nalaza koji govori u prilog polihidramnija jednog blizanca i oligohidramnija drugog blizanca. Procjena punjenja mokraćnog mjehura, kao i Doppler mjerenja protoka pupčane arterije i vene, potrebni su za utvrđivanje stadija bolesti. Procjena fetalne srčane funkcije pruža dodatni uvid u ozbiljnost stanja fetusa, ali i pomaže izdvojiti fetuse kojima bi mogla biti potrebna postnatalna skrb i liječenje. Fetoskopska laserska fotokoagulacija krvožilnih anastomoza posteljice standardni je tretman za TTTS. Cilj je prekinuti vezu između blizanačkih cirkulacija kako bi se uklonila neravnoteža intravaskularnog volumena. Međutim, prijevremeni porođaj, usprkos liječenju, i dalje

značajno doprinosi postnatalnom morbiditetu i mortalitetu. Dugoročni ishodi pokazuju da djeca nakon liječenja fetoskopskom laserskom fotokoagulacijom mogu pokazivati znakove neurološkog oštećenja. Strategije za smanjenje broja prijevremenog porođaja nakon liječenja i standardizirani izvještaji referentnih centara za fetoskopsku lasersku kirurgiju važni su za poboljšanje ukupnih ishoda i razumijevanje dugoročnih učinaka TTTS-a.

Ključne riječi: blizanačka trudnoća, antenatalna skrb, amnioredukcija, fetoskopska laserska fotokoagulacija

13. Summary

Twin to twin transfusion syndrome (TTTS) is common complication of monochorionic twin pregnancies due to the transfer of volume and hormonally active substances from one twin to another via vascular anastomoses on the placenta. Without recognition and treatment, TTTS has significant contribution to fetal death.

Ultrasound diagnosis of monochorionic placenta is the most reliable in the first trimester and determines the intensity of pregnancy monitoring. The diagnosis of TTTS is based on an ultrasound findings of polyhydramnios of one twin and oligohydramnios of the other twin. Assessment of bladder filling, as well as Doppler measurements of umbilical artery and vein flow, are needed to determine the stage of the disease. Assessment of fetal cardiac function provides additional insight into the severity of the fetal condition, but also helps to isolate fetuses that may need postnatal care. Fetoscopic laser ablation of vascular anastomoses between twins is the standard treatment for TTTS. The goal is to break the connection between the twin circulations in order to eliminate the imbalance of vascular volume. Despite the

treatment, preterm birth still contributes to postnatal morbidity and mortality. Long-term outcomes indicate that children may show signs of neurological damage after treatment. Strategies of reducing preterm delivery after treatment and standardized reports from reference centers for fetoscopic laser surgery are important to improve overall outcomes and understand the long-term effects of TTTS.

Key words: twin pregnancy, antenatal care, amnioreduction, fetoscopic laser ablation

14. Literatura:

1. 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
2. Miller JL. Twin to twin transfusion syndrome. *Transl Pediatr.* 2021 May;10(5):1518-1529. doi: 10.21037/tp-20-264. PMID: 34189110; PMCID: PMC8193008.
3. Khalil, A., Rodgers, M., Baschat, A., Bhide, A., Gratacos, E., Hecher, K., Kilby, M.D., Lewi, L., Nicolaides, K.H., Oepkes, D., Raine-Fenning, N., Reed, K., Salomon, L.J., Sotiriadis, A., Thilaganathan, B. and Ville, Y. (2016), ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 47: 247-263.
4. Murgano D, Khalil A, Prefumo F, Miegheem TV, Rizzo G, Heyborne KD, Melchiorre K, Peeters S, Lewi L, Familiari A, Lopriore E, Oepkes D, Murata M, Anselem O, Buca D, Liberati M, Hack K, Nappi L, Baxi LV, Scambia G, Acharya G, D'antonio F. Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Mar;55(3):310-317. doi: 10.1002/uog.21889. PMID: 31595578.
5. González-Quintero VH, Luke B, O'sullivan MJ, Misiunas R, Anderson E, Nugent C, Witter F, Mauldin J, Newman R, D'alton M, Grainger D, Saade G, Hankins G, Macones G. Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Sep;189(3):813-7. doi: 10.1067/s0002-9378(03)00658-6. PMID: 14526320.

6. Tannirandorn Y, Phaosavasdi S. Accuracy of ultrasonographic criteria for the prenatal diagnosis of placental amnionicity and chorionicity in twin gestations. *J Med Assoc Thai.* 1993 Apr;76(4):190-5. PMID: 8113638.
7. Sokol Karadjole V., Ivanišević M. Ultrazvučna dijagnostika i malformacije blizanačkih trudnoća. *Gynaecol Perinatol* 2017;26(1):6-13 Pristupljeno: 10.05.2022. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/365653>
8. Lockwood JC, Odibo A, Levine D, Simpson LL, Barss VA. Monoamniotic twin pregnancy (including conjoined twins). *UpToDate*; 2021. Pristupljeno: 10.05.2022. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/monoamniotic-twin-pregnancy-including-conjoined-twins?search=twin%20pregnancy%20routine%20prenatal%20care&topicRef=130561&source=see_link#H9
9. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov;199(5):514.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.050. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18533114.
10. Diehl W, Hecher K, Zikulnig L, Vetter M, Hackelöer BJ. Placental vascular anastomoses visualized during fetoscopic laser surgery in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2001 Nov;22(10):876-81. doi: 10.1053/plac.2001.0710. PMID: 11718576.
11. Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG, Ross MG. Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses. *Placenta.* 2002 Feb-Mar;23(2-3):201-9. doi: 10.1053/plac.2001.0758. PMID: 11945087.

12. Yamamoto M, Nasr B, Ortqvist L, Bernard JP, Takahashi Y, Ville Y. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: a reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Mar;29(3):317-20. doi: 10.1002/uog.3959. PMID: 17323309.
13. Habli M, Cnota J, Michelfelder E, Salisbury S, Schnell B, Polzin W, Lim FY, Crombleholme TM. The relationship between amniotic fluid levels of brain-type natriuretic peptide and recipient cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Oct;203(4):404.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.070. Epub 2010 Aug 16. PMID: 20719292.
14. Galea P, Barigye O, Wee L, Jain V, Sullivan M, Fisk NM. The placenta contributes to activation of the renin angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome. *Placenta.* 2008 Aug;29(8):734-42. doi: 10.1016/j.placenta.2008.04.010. Epub 2008 Jun 16. PMID: 18558429.
15. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Dec;30(7):965-71. doi: 10.1002/uog.5211. PMID: 18044826.
16. Van den Boom J, Battin M, Hornung T. Twin-twin transfusion syndrome, coarctation of the aorta and hypoplastic aortic arch: a case series report. *J Paediatr Child Health.* 2010 Mar;46(3):76-9. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01641.x. Epub 2010 Jan 26. PMID: 20105260.
17. Washburn EE, Sparks TN, Gosnell KA, Rand L, Gonzalez JM, Feldstein VA. Polyhydramnios Affecting a Recipient-like Twin: Risk of Progression to Twin-Twin Transfusion Syndrome and Outcomes. *Am J Perinatol.* 2018

Mar;35(4):317-323. doi: 10.1055/s-0037-1615795. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29287298; PMCID: PMC5842126.

18. Papanna R, Bergh E, Levine D, Simpson LL, Barss VA. Twin-twin transfusion syndrome: Screening, prevalence, pathophysiology and diagnosis. UpToDate (Internet); 2022. Pristupljeno: 13.05.2022. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/twin-twin-transfusion-syndrome-screening-prevalence-pathophysiology-and-diagnosis?csi=af35a7d5-f901-4974-9e40-8f100878032c&source=contentShare#references>
19. Van Winden KR, Quintero RA, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Chmait RH. Perinatal survival in cases of twin-twin transfusion syndrome complicated by selective intrauterine growth restriction. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Sep;28(13):1549-53. doi: 10.3109/14767058.2014.960834. Epub 2014 Sep 29. PMID: 25184748.
20. Karatza AA, Wolfenden JL, Taylor MJ, Wee L, Fisk NM, Gardiner HM. Influence of twin-twin transfusion syndrome on fetal cardiovascular structure and function: prospective case-control study of 136 monochorionic twin pregnancies. Heart. 2002 Sep;88(3):271-7. doi: 10.1136/heart.88.3.271. PMID: 12181221; PMCID: PMC1767329.
21. Wohlmuth C, Boudreaux D, Moise KJ Jr, Johnson A, Papanna R, Bebbington M, Gardiner HM. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Mar;51(3):341-348. doi: 10.1002/uog.17480. Epub 2018 Feb 8. PMID: 28370497.
22. Barrea C, Alkazaleh F, Ryan G, McCrindle BW, Roberts A, Bigras JL, Barrett J, Seaward GP, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal cardiovascular

- manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Mar;192(3):892-902. doi: 10.1016/j.ajog.2004.09.015. PMID: 15746688.
23. Chon AH, Korst LM, Llanes A, Miller DA, Ouzounian JG, Chmait RH. Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;211(3):303.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.028. Epub 2014 May 23. PMID: 24858201.
24. Gandhi M, Papanna R, Teach M, Johnson A, Moise KJ Jr. Suspected twin-twin transfusion syndrome: how often is the diagnosis correct and referral timely? *J Ultrasound Med.* 2012 Jun;31(6):941-5. doi: 10.7863/jum.2012.31.6.941. PMID: 22644691.
25. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999 Dec;19(8 Pt 1):550-5. doi: 10.1038/sj.jp.7200292. PMID: 10645517.
26. Taylor MJ, Govender L, Jolly M, Wee L, Fisk NM. Validation of the Quintero staging system for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002 Dec;100(6):1257-65. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02392-x. PMID: 12468171.
27. Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Jul;19(7):407-13. doi: 10.1080/14767050600682446. PMID: 16923695.
28. Rychik J, Tian Z, Bebbington M, Xu F, McCann M, Mann S, Wilson RD, Johnson MP. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of

- disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):392.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.055. PMID: 17904973.
29. Stirnemann JJ, Nasr B, Proulx F, Essaoui M, Ville Y. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jul;36(1):52-7. doi: 10.1002/uog.7713. PMID: 20582931.
30. Fetal Heart Society. Prenatal predictors of postnatal outcome in PA/IVS. Pristupljeno:21.05.2022. Dostupno na: <http://fetalheartsociety.org/fhs/active-projects>.
31. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Oct;28(5):659-64. doi: 10.1002/uog.3819. PMID: 16969785.
32. Lockwood CJ, Julien S, Wilkins-Haug L, Levine D, Garcia-Prats J, Barss VA. Nonimmune hydrops fetalis. *UpToDate (Internet)* 2022. Pristupljeno: 21.05.2022. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/nonimmune-hydrops-fetalis?sectionName=Mirror%20syndrome&topicRef=6789&anchor=H6&source=see_link#H6
33. Papanna R, Habli M, Baschat AA, Bebbington M, Mann LK, Johnson A, Ryan G, Walker M, Lewis D, Harman C, Crombleholme T, Moise KJ Jr. Cerclage for cervical shortening at fetoscopic laser photocoagulation in twin-twin

- transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 May;206(5):425.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.022. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22444790.
34. Buskmiller C, Bergh EP, Brock C, Miller J, Baschat A, Galan H, Behrendt N, Habli M, Peiro JL, Snowise S, Fisher J, Macpherson C, Thom E, Pedroza C, Johnson A, Blackwell S, Papanna R. Interventions to prevent preterm delivery in women with short cervix before fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Feb;59(2):169-176. doi: 10.1002/uog.23708. Epub 2022 Jan 13. PMID: 34129709.
35. Stirnemann J, Slaghekke F, Khalek N, Winer N, Johnson A, Lewi L, Massoud M, Bussieres L, Aegerter P, Hecher K, Senat MV, Ville Y. Intrauterine fetoscopic laser surgery versus expectant management in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome: an international randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 May;224(5):528.e1-528.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.031. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248135.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies: ACOG Practice Bulletin, Number 231. *Obstet Gynecol.* 2021 Jun 1;137(6):e145-e162. doi: 10.1097/AOG.0000000000004397. PMID: 34011891.
37. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol.* 2013 Jan;30(1):5-10. doi: 10.1055/s-0032-1322513. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22836822.
38. Assaf SA, Korst LM, Chmait RH. Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med.* 2010 Oct;29(10):1431-6. doi: 10.7863/jum.2010.29.10.1431. PMID: 20876896.

39. Wagner MM, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D, Vandebussche FP, Middeldorp JM. Short- and long-term outcome in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Sep;201(3):286.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.034. Epub 2009 Jul 22. PMID: 19628199.
40. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandebussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG*. 2007 Jun;114(6):694-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01337.x. PMID: 17516960.
41. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, Seaward PG, Ryan G. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;208(3):197.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.027. Epub 2012 Nov 21. PMID: 23178244.
42. Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med*. 2001 May;46(5):480-4. PMID: 11396376.
43. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 May;204(5):393.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.001. Epub 2011 Mar 15. PMID: 21411051.
44. Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Jan;208(1):3-18. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.880. Epub 2012 Nov 27. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol*. 2013 May;208(5):392. PMID: 23200164.

45. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Feb;28(2):249-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.11.003. Epub 2013 Dec 3. PMID: 24361180.
46. Quarello E, Stirnemann J, Nassar M, Nasr B, Bernard JP, Leleu-Huard F, Ville Y. Outcome of anaemic monochorionic single survivors following early intrauterine rescue transfusion in cases of fetofetal transfusion syndrome. *BJOG.* 2008 Apr;115(5):595-601. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01659.x. PMID: 18333940.
47. Schrey S, Huber A, Hecher K, Quintero R, Alkazaleh F, Moise KJ Jr, Allbert JR, Schneider C, Palermo M, Yinon Y, Chmait RH, Windrim R, Ryan G. Vascular limb occlusion in twin-twin transfusion syndrome (TTTS): case series and literature review. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Aug;207(2):131.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.005. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22840724.
48. Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007 Oct;20(10):763-8. doi: 10.1080/14767050701591827. PMID: 17763279.
49. Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 2):1110-6. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.003. PMID: 16157121.
50. Snowise S, Moise KJ, Johnson A, Bebbington MW, Papanna R. Donor Death After Selective Fetoscopic Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion

- Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2015 Jul;126(1):74-80. doi:
10.1097/AOG.0000000000000858. PMID: 26241259.
51. Fox CE, Chan BC, Cox P, Gornall A, Kilby MD. Reversed twin-to-twin transfusion syndrome following successful laser therapy. *Fetal Diagn Ther.* 2009;26(2):115-8. doi: 10.1159/000238108. Epub 2009 Sep 11. PMID: 19752513.
52. Di Mascio D, Khalil A, D'Amico A, Buca D, Benedetti Panici P, Flacco ME, Manzoli L, Liberati M, Nappi L, Berghella V, D'Antonio F. Outcome of twin-twin transfusion syndrome according to Quintero stage of disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Dec;56(6):811-820. doi: 10.1002/uog.22054. Epub 2020 Nov 12. PMID: 32330342.
53. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, Lopriore E. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):15-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825b9841. PMID: 22914388.
54. Brandsma FL, Spruijt MS, Rijken M, Tan RNGB, Oepkes D, Lopriore E, van Klink JMM. Behavioural outcome in twin-twin transfusion syndrome survivors treated with laser surgery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 May;105(3):304-309. doi: 10.1136/archdischild-2019-317080. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31371433.
55. Knijnenburg PJC, Spruijt MS, Jansen L, Rijken M, Tan RNGB, Slaghekke F, Middeldorp JM, Lopriore E, van Klink JMM. Neurodevelopmental Trajectories of Preterm Born Survivors of Twin-Twin Transfusion Syndrome: From Birth to 5 Years of Age. *J Pediatr.* 2022 Jan;240:51-57.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.002. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34506853.

56. Leung WC, Jouannic JM, Hyett J, Rodeck C, Jauniaux E. Procedure-related complications of rapid amniodrainage in the treatment of polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Feb;23(2):154-8. doi: 10.1002/uog.972. PMID: 14770396.
57. Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, Deter RL, Fisk NM. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Sep;185(3):708-15. doi: 10.1067/mob.2001.117188. PMID: 11568802.

15. Životopis

Lucija Bubić rođena je 28.11.1996. u Zagrebu. Od 2003. do 2011. pohađala je Osnovnu školu Rudeš te od 2011. do 2015. Gimnaziju Tituša Brezovačkog. 2016. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i od tada ga redovito pohađa. Tijekom fakulteta aktivno i pasivno je prisustvovala na nekoliko kongresa, volontirala u Covid respiratornom centru za vrijeme pandemije te radila na Zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije te na Zavodu za javno zdravstvo "Dr. Andrija Štampar".