

Klinika za ženske bolesti i porođaje, Klinički bolnički centar Zagreb,  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## BLIZANAČKA TRUDNOĆA

*Marina Ivanišević, Josip Đelmiš*

*Pregled*

*Ključne riječi:* blizanačka trudnoća, monokorionski blizanci, feto-fetalni transfuzijski sindrom, fetoskopska laserska fotokoagulacija

**SAŽETAK.** U ovom broju časopisa Gynaecologia et Perinatologia prikazane su najnovije spoznaje o blizanačkoj trudnoći. Autori ističu važnost dijagnoze korioničnosti prije 14. tjedna trudnoće jer taj podatak određuje kako će se voditi trudnoća. U antenatalnoj skrbi je potrebno ultrazvučnim pregledom odrediti količinu plodove vode svaka 2 tjedna, a svaka 4 tjedna procjenu fetalnog rasta. U usporedbi s dikorionskim blizancima, monokorionski blizanci imaju povećan rizik od spontanog pobačaja, prijevremenog porođaja, intrauterinog zastoja u rastu, neravnomjernog rasta, intrauterine smrti fetusa i feto-fetalnog transfuzijskog sindroma. Fetoskopska laserska fotokoagulacija placentalnih arterio-venskih anastomoza povećava šansu za preživljenjem i smanjuje rizik za prijevremeno rađanje monokorionskih blizanaca u kojih je dijagnosticiran feto-fetalni transfuzijski sindrom.

U skrbi blizanačke trudnoće liječnik maternalne i fetalne medicine susreće se s brojnim komplikacijama kao što su visoka pojavnost spontanog pobačaja, prijevremenog porođaja, preeklampsije, intrauterinog zastoja u rastu fetusa, gestacijskog dijabetesa te povišenog maternalnoga i perinatalnoga morbiditeta i mortaliteta. Posljednjih desetak godina učinjen je napredak u skrbi blizanačke trudnoće, posebice u liječenju ugrožene skupine monokorionske blizanačke trudnoće.

Blizanci se razvijaju iz jedne zajedničke ili dviju odvojenih jajnih stanica. Od svih blizanačkih trudnoća, dizigotnih blizanaca ima 70%, a monozigotnih 30%. Stopa rađanja monozigotnih blizanaca iznosi oko 3 od 1000 porođaja bez obzira na rasu, dok se stopa rađanja dizigotnih blizanaca razlikuje od rase do rase. Najviša je u crne rase i iznosi oko 16 od 1000 porođaja, u bijele rase iznosi 8 od 1000 porođaja, a najniža je u žute rase oko 4 od 1000 porođaja. Afričko pleme Yoruba ima najveću stopu dizigotnih blizanaca 90 - 100 od 1000 živorođenih (1). Posljednjih trideset godina se značajno povećao broj dizigotnih blizanaca kao i rađanje trojki i četvorki zbog postupaka medicinski pomognute oplodnje. Povećanu šansu za rađanjem dizigotnih blizanaca imaju žene koje imaju u obitelji blizance s majčine strane, one koje su imale više porođaja, koje su u dobi između 35 i 40 godine i one koje liječe sterilitet. Monozigotni blizanci slučajno nastaju i nema dokaza o postajanju genetske veze. Stopa monozigotnih blizanaca iznosi 3 od 1000 porođaja. Novija istraživanja su pokazala da muški faktor ima utjecaja u nastanku monozigotnih bli-

zanaca. Dokazano je da se nakon IVF-a povećava i broj monozigotnih blizanaca. Primjer su i dva para monozigotnih blizanaca nakon IVF-a, rođena u Klinici za ženske bolesti i porođaje KBC-a Zagreb (2). Monozigotni blizanci su obično genetski identični i najčešće su istog spola osim u slučaju nastanka mutacije tijekom razvoja. Monozigotni blizanci mogu imati različit fenotip zbog utjecaja intrauterinog miljea, odnosno epigenetskog utjecaja, imaju različit otisak prsta, a mogu imati i različit spol u slučaju dijeljenja zigote kod Klinefelterova sindroma (XXY). Epigenetski utjecaj je izraženiji tijekom života monozigotnih blizanaca. Primjer utjecaja okoliša na monozigotne blizance su astronauti Mark i Scott Kelly. Scott Kelly je proveo šest mjeseci na Međunarodnoj svemirskoj stanici, dok je to vrijeme Mark ostao na Zemlji. NASA je provela istraživanje utjecaja promjene okoliša, odnosno boravka u svemiru na psihičke, kognitivne, promjene na staničnoj razini te u ekspresiji gena astronauta Scotta Kellyja. U istraživanje je uključeno šest timova koji su istražili što se događa u ljudskom tijelu nakon što je osoba provela šest mjeseci na Međunarodnoj svemirskoj stanici. Nakon povratka na Zemlju Scott je bio 3 cm viši i nekoliko kilograma lakši u odnosu na stanje prije odlaska. Dokazano je da su se promjene na genima nakon nekoliko dana od povratka iz svemira normalizirale, a 7% promjena na genima je dulje vremena perzistiralo. Scottove telomere su se značajno povećale u svemiru, međutim, nakon nekoliko dana od povratka iz svemira su se telomere skratile. Trajanjem boravka u svemiru od šest mjeseci rezultiralo

je smanjenjem kognitivne funkcije u odnosu prije odlaska u svemir i u odnosu na njegova brata Marka koji je to vrijeme proveo na Zemlji.

Poremećaji višeplođnih trudnoća ovise o zigotnosti plodova. Dizigotni, bikorionski/biamnijski blizanci nemaju fetofetalne vaskularne anastomoze. Trudnoće u njih završavaju prijevremenim porođajem u oko 40–50%, a intrauterina restrikcija rasta pojavljuje se u njih 25–40%. U monokorionskih blizanaca spontani pobačaj, prijevremeni porođaj, intrauterini zastoj u rastu fetusa, perinatalni mortalitet i morbiditet su znatno učestaliji u odnosu na dizigotne blizance. U oko 10% monokorionskih blizanaca postoje fetofetalne krvnožilne anastomoze koje su uzrok teških poremećaja trudnoće, pa je nadzor nad njima posebno važan i mora započeti rano tijekom trudnoće i svakako uključiti redovitu kontrolu rasta fetusa i količine plodove vode.

Pravilno prepoznavanje monokorionskih monoamnijskih blizanaca tijekom rane trudnoće omogućuje pravodobnu ocjenu kasnijeg rizika i omogućuje pravodobno započinjanje postupaka kojima je svrha spriječiti prijevremeno rađanje. Redovito praćenje stanja djece omogućuje donošenje pravodobne odluke o dovršenju trudnoće. Radi ocjene zigotnosti ultrazvučna je dijagnostika veoma važna. Ultrazvukom se mogu dijagnosticirati monokorionski blizanci. Fetofetalni transfuzijski sindrom je rijetka komplikacija trudnoće koja ugrožava identične blizance ili višeplođne trudnoće. Nastaje kod monokorionskih blizanaca kada u trudnoći blizanci dijele jednu posteljicu. Zbog anastomoze između krvnih žila placente nastaju poremećaji u izmjeni krvi između blizanaca. Jedan bliznac je davatelj, daje više krvi nego što je prima, a drugi je primatelj, prima previše krvi i na taj način opterećuje srce što dovodi do komplikacija sa strane srca. Bliznac davatelj progresivno gubi volumen krvi, smanjuje izlučivanje urina što dovodi do nastanka oligohidramnija i anhidramnija. Smanjenje volumena krvi rezultira kardiovaskularnom disfunkcijom i u konačnici do smrti fetusa davatelja. Rizik za blizanca primatelja je stalno povećanje volumena krvi, što dovodi do hipervolemije. Hipervolemija povećava izlučivanje mokraće što rezultira nastankom polihidramnija. Perzistirajuća hipervolemija utječe na funkciju srčanog mišića primatelja i otežava rad srca. Hipervolemija opterećuje kardiovaskularni sustav i dovodi do kardiovaskularne disfunkcije i smrti. Na fetofetalni transfuzijski sindrom se može posumnjati rutinskim ultrazvučnim pregledom na temelju mjerenja količine plodove vode i pražnjenjem mjehura u blizanca primatelja i blizanca davatelja. Zbog brzog povećanja količine plodove vode materijšte se širi što rezultira prsnućem plodovih ovoja i prijevremenim porođajem. Quintero i sur. (3) su predložili sustav koji se sastoji od pet stadija fetofetalnog transfuzijskog sindroma. Stadiji I i II prikazuju progresiju disbalansa volumena krvi, dok III i IV stadiji prikazuju progresiju kardiovaskularne disfunkcije. Smrt jednog ili oba blizanca prema Quinterovom sustavu označen je sa stadijem V. (3). Quinterov sustav fetofetalnog transfuzijskog sindroma je važan jer nudi standardiziranu prenatalnu procjenu težine bolesti. U liječenju fetofetalnog transfuzijskog sindroma mogu se koristiti različite metode. Konzervativno liječenje se sastoji od praćenja stanja fetusa i sprječavanje prijevremenog rađanja bez kirurškog zahvata. Manji broj trudnica I. stadija fetofetalnog transfuzijskog sindroma ne pogoršava simptome bolesti. Metoda redukcije plodove vode se koristi da bi se smanjila količina plodove vode kod blizanca primatelja i na taj način se prevenira prijevremeno rađanje blizanaca. Najbolji uspjeh u liječenju fetofetalnog transfuzijskog sindroma se postiže fetoskopskom laserskom fotokoagulacijom arterio-venskih anastomoza posteljice. Ova terapijska opcija nudi najbolju šansu za preživljenje blizanaca kod fetofetalnog transfuzijskog sindroma. Metoda se izvodi na sljedeći način: u materijšte se uvodi mali laparoskop (fetoskop) koji omogućuje prikaz placente i anastomoze krvnih žila posteljice. Kroz fetoskop se uvede lasersko vlakno u materijšte s kojim se koaguliraju anastomoze krvnih žila posteljice korištenjem laserske energije. Nakon koagulacije one su u potpunosti zatvorene. Na kraju postupka se drenira plodova voda do normalne količine i na taj način sprječava prijevremeni porođaj. Kod skraćenog cerviksa (<2,5 cm) potrebno je učiniti *cerclage* cerviksa prije fetoskopske laserske fotokoagulacije. Okluzija pupkovine će se učiniti u slučaju kada jedan od blizanaca ima kongenitalnu malformaciju ili kada je fetofetalni transfuzijski sindrom uznapredovao, a prioritet je preživljavanje zdravog blizanca.

Prijevremeni porođaj je glavni uzrok visokog perinatalnoga morbiditeta i mortaliteta. Blizanačka trudnoća obuhvaća heterogenu populaciju uključujući trudnice s spontanom začecem i one koje su zatrudnjele nakon MPO pa je i različita pojavnost prijevremenog porođaja. Prijevremeno rađanje je često u monokorijalnih blizanaca. Iako je veća stopa spontanog prijevremenog porođaja pripisana prekomjernoj rastegnutosti maternice, postoje i drugi uzroci, kao što je infekcija, odnosno korioamnionitis. U prevenciji prijevremenog porođaja koristi se mirovanje, progesteron, tokoliza i *cerclage* cerviksa.

Preeklampsija je također česta komplikacija blizanačkih trudnoća. Ranije se javlja u trudnoći, a težina bolesti je izraženija u odnosu na jednoplođnu trudnoću. Rizici za nastanak preeklampsije u blizanačkoj trudnoći su nuliparitet, povećan prirast težine u trudnoći i preegzistetna hipertenzija. Nema razlike u pojavnosti preeklampsije između monokorionskih i bikorionskih blizanaca.

Gestacijski dijabetes je također česta komplikacija blizanačkih trudnoća zbog povišenih vrijednosti antiinzulinskih hormona, odnosno inzulinske rezistencije. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa se postavlja na temelju kriterija *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (ADPSG) (4).

Blizanci uspoređeni s jednoplođnima iste gestacijske dobi i težine imaju više poteškoća u intelektualnom razvoju. U monozigotnih blizanaca te su razlike još izraženije. Fetofetalni transfuzijski sindrom je povezan s po-

većanom prevalencijom cerebralne paralize i smanjenoga kvocijenta inteligencije (5).

## Zaključci

Odgovornost ginekologa opstetričara je da u blizanačkim trudnoćama odredi korioničnost prije 14. tjedna trudnoće, jer je taj podatak od važnosti i određuje kako će se voditi trudnoća. U antenatalnoj skrbi je potrebno ultrazvučnim pregledom odrediti količinu plodove vode svaka 2 tjedna, a svaka 4 tjedna procjenu fetalnog rasta. Potrebno je redovito praćenje stanja blizanaca kardiokografijom. Učestalost kongenitalnih malformacija u monokorionskih blizanaca je češća u odnosu na dikorionske blizance. U usporedbi s dikorionskim blizancima, monokorionski blizanci imaju povećan rizik od spontanog pobačaja, prijevremenog porođaja, intrauterinog zastoja u rastu, neravnomjernog rasta (diskordantnost), intrauterine smrti fetusa i fetofetalnog transfuzijskog sindroma. Cerebralna paraliza je osam puta češća, Monokorionski blizanci imaju povećan rizik nastanka cerebralne paralize i niži kvocijent inteligencije.

Fetoskopska laserska fotokoagulacija placentnih arterio-venskih anastomoza povećava šansu za preživljavanje i smanjuje rizik za prijevremeno rađanje monokorionskih blizanaca u kojih je dijagnosticiran fetofetalni transfuzijski sindrom

## Literatura

1. Akinboro A, Azeez MA, Bakare AA. Frequency of twinning in southwest Nigeria. *Indiana J Hum Genet.* 2008;14:41-47.
2. Grgić O, Ivanisevic M, Djelmis J, Lucinger D, Krile L. Successful pregnancy and delivery of two sets of monozygotic twins after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer: case report and literature review. *Fertil Steril.* 2009;92:392.e5-8.
3. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-5.
4. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia on pregnancy. *Diabetes care* 2010;33(3):676-82.
5. Jan E, Dickinson JE, Duncombe GJ, Evans SF, French NP, Hagan R. The long term neurologic outcome of children from pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG: Int J Obstet and Gynaecol.* 2005;112:63-68.

*Adresa autora:* Marina Ivanišević, Klinika za ženske bolesti i porođaje, Petrova 13, 100000 Zagreb, e-pošta: marina.ivanisevic@pronatal.hr

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital Center Zagreb,  
School of Medicine, University of Zagreb

## TWIN PREGNANCY

*Marina Ivanišević, Josip Đelmiš*

*Review*

*Key words:* twin pregnancy, monochorionic twins, twin to twin transfusion syndrome, fetoscopic laser photocoagulation

**SUMMARY.** This issue of the Journal *Gynaecologia et Perinatologia* shows the latest comprehension of twin pregnancy. The authors emphasize the importance of the diagnosis of chorionicity before the 14th week of pregnancy because this data determines how pregnancy will be managed. In antenatal care, an ultrasound examination should be performed to determine the amount of amniotic fluid every 2 weeks, and every 4 weeks the fetal growth. Compared to dichorionic twins, monochorionic twins have an increased risk of spontaneous abortion, premature delivery, intrauterine growth restriction, intrauterine fetal death and twin to twin transfusion syndrome. Fetoscopic laser photocoagulation of placental arterio-venous anastomosis increases the chance of survival and reduces the risk of premature births of monochorionic twins in which twin to twin transfusion syndrome has been diagnosed.