

Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet

Igor Ž. Pilić

Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga  
u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom  
vantelesnog oplodjenja

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

Univerzitet u Beogradu  
Medicinski fakultet

Igor Ž. Pilić

Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga  
u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom  
vantelesnog oplodjenja

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

Mentor:

Prof. dr Darko Plećaš, ginekolog akušer, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Snežana Plešinac, ginekolog akušer, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Olivera Kontić Vučinić, ginekolog akušer, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Tihomir Vejnović, ginekolog akušer, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

*Jeleni, Nađi i Lei u zahvalnost za vreme koje nismo proveli zajedno*

## Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja

### Rezime:

Ishod postupka savremenih tehnika asistirane reprodukcije, a pre svega *in vitro* fertilizacije i intracitoplazmatske injekcije spermatozoida (ICSI) predstavlja, u velikom broju slučajeva, multifetalna trudnoća sa dva i više embriona. Multifetalne trudnoće sa dva fetusa su povezane sa visokim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom, jer je verovatnoća povoljnog ishoda multiple trudnoće (živo i zdravo novorođenče), trajanje gestacije i telesna masa novorođenčeta obrnuto proporcionalna broju fetusa<sup>1</sup>. Kod blizanačkih trudnoća je daleko veći procenat prevremenog porođaja, spontanog pobačaja, komplikacija u vidu pojave gestacijske hipertenzije, gestacijskog dijabetes melitusa, krvarenja u drugom, a posebno trećem trimestru (veća incidenca placente previje i abrupcije posteljice), kao i pojave antepartalne i postpartalne hemoragije, intrauterusne smrti jednog ili oba ploda (FMU - 17%). Prenatalni neinvazivni fetalni skrining kod pacijentkinja sa blizanačkim trudnoćama nastalim postupkom vantelesne oplodnje vrši se putem ultrasonografskog pregleda oba fetusa i analizom vrednosti hormona u serumu pacijentkinje izraženih u MoM ima, ustanovljenih prilikom standardnog biohemijskog skrininga hromozomopatija fetusa putem Double, Triple ili Quadriple testa.

Biohemijski markeri su povezani sa različitim spoljašnjim faktorima, kao što su životna dob pacijentkinje i partnera, demografski podaci, tok i ishod prethodnih trudnoća, posebno prevremenih porođaja, spontanih pobačaja, perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, podaci o vantelesnom oplodjenju, vrstu vantelesnog oplodjenja (IVF, ICSI), broj prethodnih neuspelih pokušaja, (eventualna donacija oocita), tok aktuelne trudnoće, kao i prisustva simptoma koji ukazuju na preteći pobačaj ili porođaj. I dalje su veoma aktuelna istraživanja koja ispituju korelaciju između vrednosti hormona u krvi pacijentkinja sa navedenim entitetima.

Prenatalni neinvazivni fetalni skrining ima značajnu ulogu u predikciji kongenitalnih anomalija fetusa, kao i u predikciji nepovoljnog toka i ishoda blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja. Ciljevi studije su da se ispita da li postoji korelacija između spoljašnjih faktora i vrednosti neinvazivnog fetalnog skrininga (hormoni u serumu trudnica sa blizanačkim trudnoćama) sa pojavom kongenitalnih anomalija fetusa, kao i pojavom komplikacija u toku blizanačke trudnoće i nepovoljnim ishodom trudnoće.

Ustanovljena je povezanost parametara dobijenih tokom ultrasonografskog nadzora fetusa ispitivanih pacijentkinja, sa ishodom i načinom završavanja blizanačke trudnoće.

U studiji je dobijen značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih skrining testova prvog trimestra trudnoće. Prema modelu značajni prediktori su bili CRL prvog i NT oba blizanca.

Dobijen je i značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih skrining testova drugog trimestra trudnoće. Prema modelu značajni prediktori su bili AC i FL prvog blizanca.

U studiji je takođe uspostavljen značajan model za predikciju vremena završetka ART blizanačkih trudnoća na osnovu dijagnostičkih skrining testova prvog trimestra trudnoće. Prema njemu značajni prediktori su bili PAPP-A i Beta HCG, kao i NT prvog ili većeg blizanca.

Analiza dijagnostičkih prediktora Apgar skora blizanaca, nastalih ART, dobijen je značajan model, prema kome je značajan prediktor bio samo NT prvog blizanca.

Analiza dijagnostičkih skrining testova drugog trimestra nije dala značajan model, kako u predikciji vremena završavanja ovih trudnoća, tako ni APGAR skora novorođenčadi.

Ključne reči: blizanci, IVF, trudnoća, ultrazvuk, biohemijski markeri

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

## The role of prenatal noninvasive fetal screening in the control of twin pregnancies achieved after in vitro fertilization

### Abstract:

The outcome of the process of modern techniques of assisted reproduction, and above all in vitro fertilization and intracytoplasmic injections of spermatozooids (ICSI), is in many cases multifetal pregnancy with two or more embryos. Multifetal pregnancies with two fetuses are associated with high perinatal morbidity and mortality, as the probability of a favorable outcome for multiple pregnancies (live and healthy newborns), the duration of gestation and the body weight of the newborn are reversely proportional to the number of fetuses. In twin pregnancies, the percentage of premature birth, spontaneous abortion, complications in the form of gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, bleeding in the second, and especially in the third trimester (higher incidence of placenta and abruption of the placenta), and the occurrence of antepartum and postpartum haemorrhage, intrauterine deaths of one or both fetuses (FMU - 17%). Prenatal non-invasive fetal screening in patients with twin pregnancies resulting from under-fertilization is performed by ultrasonographic examination of both fetuses and the analysis of the hormone value in the serum of the patient expressed in MoM has been established during the standard biochemical screening of fetus chromosome analysis through the Double, Triple or Quadriple test.

Biochemical markers are associated with a variety of external factors, such as the patient's and partner's lifespan, demographic data, the flow and outcome of previous pregnancies, especially premature births, spontaneous abortion, perinatal morbidity and mortality, fertilization data, insemination (IVF, ICSI), the number of previous unsuccessful attempts, (possible donation of the oocyte), the current pregnancy, and the presence of symptoms that indicate a predominant abortion or birth. There are still very current research that examines the correlation between the hormone values in the patient's blood with the indicated entities.

Prenatal non-invasive fetal screening plays an important role in the prediction of congenital fetal anomalies, as well as in the prediction of adverse flow and outcome of twin pregnancies caused by the method of in vitro fertilization.

The aims of the study are to examine whether there is a correlation between external factors and the value of non-invasive fetal screening (hormone in the pregnant woman with twin pregnancies) with the appearance of congenital fetal anomalies, as well as the occurrence

of complications during twin pregnancy and adverse pregnancy outcome. The relationship between the parameters obtained during ultrasonographic examination of the fetus of the examined patients was established, with the outcome and the way of closing the twin pregnancy.

The study provided a significant model of prediction of the outcome of twin pregnancies of ART resulting from diagnostic screening tests of the first trimester of pregnancy. According to the model, significant predictors were the CRL of the first and NT of both twins.

A significant model of the prediction of the outcome of the twin pregnancies of the ARTs formed on the basis of diagnostic screening tests of the second trimester of pregnancy was also obtained. According to the model, significant predictors were AC and FL of the first twin.

The study also established a significant model for the prediction of the time of completion of ART twin pregnancies based on diagnostic screening tests of the first trimester of pregnancy. According to him, significant predictors were PAPPA and Beta HCG, as well as NT first or greater twins.

An analysis of the diagnostic predictors of the Apgar twin twins, created by ART, resulted in a significant model, according to which an important predictor was only NT of the first twin.

An analysis of diagnostic screening tests of the second trimester did not give a significant model, as in the prediction of the time of the erosion of these pregnancies, nor the APGAR score of newborns.

Key words: twins, IVF, pregnancy, ultrasound, biochemical markers

Scientific area: Medicine

Specific scientific area: Gynaecology and Obstetrics



## **SADRŽAJ:**

### 1. UVOD

- 1.1. Blizanačke trudnoće nastale postupkom in vitro fertilizacije
- 1.2. Maternalni rizici i komplikacije
- 1.3. Hemodinamske promene
- 1.4. Gestacijski dijabetes
- 1.5. Skrining kongenitalnih anomalija
- 1.6. Evaluacija rasta ploda i diskordantnost
- 1.7. Procena stanja ploda

### 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

### 3. MATERIJAL I METOD

- 3.1. Pacijenti i metod
- 3.2. Vođenje trudnoće
- 3.3. Ishodne varijable
- 3.4. Statistička analiza

### 4. REZULTATI

- 4.1. Opšti podaci
- 4.2. Korelacije ispitivanih parametara
- 4.3. ROC analiza
- 4.4. Modeli predikcije

### 5. DISKUSIJA

### 6. ZAKLJUČAK

### 7. LITERATURA

## **1. UVOD**

### **1.1. Blizanačke trudnoće nastale postupkom in vitro fertilizacije**

Ishod postupka savremenih tehnika asistirane reprodukcije, a pre svega *in vitro* fertilizacije i intracitoplazmatske injekcije spermatozoida (ICSI) predstavlja, u velikom broju slučajeva, multifetalna trudnoća sa dva i više embriona. Zavisno od izbora terapije učestalost multifetalnih trudnoća se kreće od 7% kod primene Klomifena (klomifencitrata), do preko 40 % kod primene humanih menopauzalnih hormona.

Multifetalne trudnoće sa dva fetusa su povezane sa visokim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom, jer je verovatnoća povoljnog ishoda multiple trudnoće (živo i zdravo novorođenče), trajanje gestacije i telesna masa novorođenčeta obrnuto proporcionalna broju fetusa<sup>1</sup>. Kod blizanačkih trudnoća je daleko veći procenat prevremenog porođaja, spontanog pobačaja, komplikacija u vidu pojave gestacijske hipertenzije, gestacijskog dijabetes melitusa, krvarenja u drugom, a posebno trećem trimestru (veća incidenca placente previje i abrupcije posteljice), kao i pojave antepartalne i postpartalne hemoragije, intrauterusne smrti jednog ili oba ploda (FMU - 17%)<sup>2,3</sup>.

Sve to zajedno dovodi do visoke zastupljenosti operativnog završavanja porođaja carskim rezom.

Gestacijska hipertenzija je zastupljena u oko 20% pacijentkinja sa blizancima, dok se postpartalna hemoragija javlja u 11-35% slučajeva<sup>4,5</sup>.

Komplikacije kod fetusa se ispoljavaju u vidu zastoja u rastu (IUGR), respiratornog distres sindroma (RDS), vaskularnog šanta između blizanaca (*twin to twin transfusion syndrome* 15%), hromozomopatija, kongenitalnih anomalije (Major 2%, Minor 4%), diskordinantnog rasta, hromozomopatija, hiperbilirubinemije, hipoglikemije i interventrikularne hemoragije<sup>6</sup>.

Svi navedeni entiteti zastupljeniji kod blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplođenja<sup>7,8</sup>.

Intrapartalni morbiditet i mortalitet, kao i sve navedene komplikacije, su u većem procentu izražene kod blizanačkih trudnoća, nastalih nakon postupka vantelesnog oplodjenja.

Poznato je da se komplikacije kod blizanačkih trudnoća javljaju najčešće u periodu od 31 do 32. gestacijske nedelje. Oko 80 do 90% pacijentkinja se porodi pre 37. nedelje gestacije, 20 do 30% pre 32. nedelje, a 5 do 10% pre 28. nedelje <sup>9</sup>.

Prenatalni neinvazivni fetalni skrining kod pacijentkinja sa blizanačkim trudnoćama nastalim postupkom vantelesne oplodnje vrši se putem ultrasonografskog pregleda oba fetusa i analizom vrednosti hormona u serumu pacijentkinje izraženih u MoM ima, ustanovljenih prilikom standardnog biohemijskog skrininga hromozomopatija fetusa putem Double, Triple ili Quadriple testa.

Ustanovljeno je da, kod blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja, vrednosti biomarkera (hormona) zavise od horioniciteta, kao i od gestacijske starost <sup>10</sup>.

Biohemijski markeri su povezani sa različitim spoljašnjim faktorima, kao što su životna dob pacijentkinje i partnera, demografski faktori, tok i ishod prethodnih trudnoća, posebno prevremenih porođaja, spontanih pobačaja, perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, vrsta vantelesnog oplodjenja (IVF, ICSI), broj prethodnih neuspelih pokušaja, (eventualna donacija oocita), tok aktuelne trudnoće, kao i prisustva simptoma koji ukazuju na preteći pobačaj ili porođaj. I dalje su veoma aktuelna istraživanja koja ispituju korelaciju između vrednosti hormona u krvi pacijentkinja sa navedenim entitetima<sup>11</sup>.

U novijoj literaturi ima radova koji su ispitivali povezanost parametara dobijenih tokom ultrasonografskog nadzora fetusa ispitivanih pacijentkinja, sa ishodom i načinom završavanja blizanačke trudnoće, odnosno, uočena je značajna korelacija entiteta ustanovljenih tokom ultrasografskog skrininga - razlike u velicini CRL (crown – rump length, rastojanje teme trtica) oba blizanca, razlike u horionicitetu (negativan lambda znak i debljina intraamnijalne pregrade manja od 2 mm), količina plodove vode i velicini NT (nuhalna translucenca) oba blizanca, kao i obimu abdomena fetusa (AC oba blizanca), sa ishodom trudnoća u vidu pojave intrauterusne smrti fetusa, vaskularnog šanta između

blizanaca (*twin to twin transfusion syndrome*), spontanog pobačaja, prevremenog porođaja, zastoja u rastu ploda<sup>12</sup>.

Blizanačka trudnoća povezana je sa većom stopom gotovo svih potencijalnih komplikacija trudnoće, sa izuzetkom posttermanske trudnoće i makrozomije.

Najveći rizik predstavlja spontani prevremeni porođaj, koji ima glavni uticaj na povećani perinatalni mortalitet i morbiditet neonatusa. Veće stope zastoja u rastu fetusa i kongenitalne anomalije takođe doprinose neželjenom ishodu kod rođene dece. Osim toga, monohorionski blizanci su u opasnosti od komplikacija specifičnih za ove trudnoće, kao što je *twin to twin transfusion syndrome* (TTTS), koji može biti smrtonosan ili povezan sa ozbiljnim morbiditetom.

Ultrazvučni pregled je jedini siguran i pouzdan metod za definitivnu dijagnozu blizanačke gestacije. Rana ultrazvučna procena takođe pruža tačnu procenu gestacijske nedelje. Pored toga, horionicitet i amnionicitet se mogu odrediti ultrazvučnim ispitivanjem<sup>13,14,15,16,17,18</sup>.

Rutinsko ultrazvučno ispitivanje prvog ili drugog trimestra bi predstavljalo nadzor blizanačke trudnoće u periodu kada se amnionicitet i horionicitet lako odrede<sup>19</sup>.

U Sjedinjenim Američkim Državama, Američki koledž akušera i ginekologa (ACOG) ne podržava rutinski ultrazvučni pregled, jer u populaciji žena sa niskim rizikom trudnoće rutinska dijagnostička sonografija nije dovela do smanjenja perinatalnog morbiditeta i mortaliteta ili niže stope nepotrebnih intervencija u randomizovanim ispitivanjima<sup>20,21,22</sup>.

Ovo može biti povezano sa malim brojem blizanaca u ovim ispitivanjima i nedostatkom standardizovanog protokola za praćenje multiplih gestacijama<sup>23</sup>.

Ultrasonografija je efikasna prenatalna dijagnostička procedura kojom se može odrediti amnionicitet i horionicitet. Optimalno vreme za izvođenje ultrazvučnog pregleda je u prvom tromesečju posle 7 nedelja (osetljivost  $\geq 98$  procenata), sa nižom, ali prihvatljivom tačnošću u ranom drugom tromesečju (osetljivost  $\geq 90$  procenata)<sup>24,25,26,27,28,29,30,31</sup>.

Sonografska procena fetalnih membrana je teža i tačnija u trećem tromesečju , posebno u postavljanju dijagnoze oligohidramniona .

Identifikacija dve zasebne placente je visoko pouzdan pokazatelj dihorionskih blizanaca. Ovaj pokazatelj je generalno koristan samo u ranoj trudnoći , pošto se odvojene placente često vide kao spojene kasnije tokom gestacije. Retko, monohorionska placenta koja ima izgled bilobate ili sukcenturiate, daje izgled dve odvojene placente<sup>32</sup>.

Nakon prvog tromesečja, identifikacija fetusa različitog pola je visoko pouzdano sredstvo za potvrđivanje dihorionske trudnoće.

Interesantno, studije su dosledno pokazale da je kod trudnoća nastalih ART - om brzina ranog gubitka trudnoće značajno niža kod blizančkih nego kod monofetalnih trudnoća<sup>33</sup>.

Stope kasne intrauterine smrti fetusa i smrtnosti odojčadi kod blizanaca je značajno veća od one kod jednoplodnih trudnoća<sup>34</sup>.

Horionicitet i amniocitet takođe igraju značajnu ulogu . Kada su oba fetusa živa u 12 oj nedelji trudnoće , jedna studija navodi mogućnost ishoda najmanje jednog živorođenog novorođenog deteta od 98.2 % za dihorionske blizance, 92.3 % za monohorionske dijamionske blizance i 66.7 % za monohorionske monoamnionske blizance<sup>35</sup>. Šanse za rođenje dvoje živorođenih novorođenčadi iznosile su 96.0%, 86.2% i 66.7 %.

## **1.2. Maternalni rizici i komplikacije**

Pacijentkinje koje nose blizance imaju veći rizik od nekih negativnih ishoda od pacijentkinje koje nose jedan plod<sup>36</sup>, u većini studija je zaključeno da izgleda da horionicitet ne utiče na ovaj rizik<sup>37,38</sup>.

### **1.3. Hemodinamske promene**

Blizanačka trudnoća dovodi do većih hemodinamskih promena kod majke nego kod jednoplodne trudnoće<sup>39,40,41,42</sup>. Žene koje nose blizance imaju 20% veće srčano opterećenje i 10 do 20% veći porast volumena plazme nego žena sa jednoplodnom trudnoćom, što povećava njihov rizik od plućnog edema kada su i drugi faktori rizika prisutni<sup>39,40</sup>. Fiziološka anemija je uobicaena, iako je broj eritrocita veći kod blizanačkih trudnoća.

Gestacijska hipertenzija i preeklampsija su češće kod pacijentkinja koje nose blizance. U sekundarnoj analizi prospektivnih podataka žena sa blizanačkim (n = 684) i jednoplodnim (n = 2946) trudnoćama praćenih kroz multicentrične studije niske doze aspirina za sprečavanje preeklampsije, stope gestacijske hipertenzije i preeklampsije su dvostruko veće kod blizanačkih trudnoća (13 % kod blizanaca u odnosu na 5 do 6 % kod singletona za oba poremećaja)<sup>43</sup>.

Rana teška preeklampsija i HELLP sindrom se češće javljaju kod blizanačkih gestacija.

Dijagnoza, terapija i tok preeklampsije / gestacijske hipertenzije obično ne utiče na višestruku gestaciju<sup>44</sup>, uz izuzetke. Brojne studije su dokazale da se koncentracija mokraćne kiseline povećava sa brojem fetusa i kod normotenzivne i preeklampsije, sa tipičnim vrijednostima od 5.2 i 6.4 mg / dl, respektivno, kod blizanačkih trudnoća<sup>45,46,47,48</sup>. Pored toga, analize pojedinih slučajeva opisuju rezoluciju rane teške preeklampsije nakon smrti jednog blizanca<sup>49,50,51</sup>.

### **1.4. Gestacijski dijabetes**

Da li je gestacijski dijabetes češći kod blizanačkih trudnoća ostaje nejasno<sup>52,53,54,55,56</sup>. Dijagnoza i terapija su slični kao kod jednoplodnih trudnoća.

## 1.5. Skrining kongenitalnih anomalija

Savetuje se ultrazvučni detaljni pregled u periodu od 18 do 22 nedelje gestacije<sup>57</sup>. Incidenca kongenitalnih anomalija je tri do pet puta veća kod monozigotnih blizanaca nego kod jednog ploda ili dizigotnih blizanaca , a veća je kod monohorionskih monozigotnih blizanaca nego kod dihorionskih monozigotnih blizanaca<sup>58,59,60,61,62</sup>.

Stopa major kongenitalnih malformacija kod monozigotnih blizanaca je oko 20 %. Dizigotni blizanci imaju slične kongenitalne anomalije kao kod jednoplodnih trudnoća<sup>63</sup>.

Blizanci nisu predisponirani za bilo koju vrstu kongenitalne anomalije, iako su urođena srčana oboljenja preovlađujuća kod monohorionskih blizanaca , naročito onih sa TTTS<sup>64</sup>.

Pored sagledavanja anatomskih struktura fetusa od 18 do 20 nedelja gestacije, fetalna ehokardiografija je predložena za period od 18 do 22 nedelje, jer kod 5 do 7,5 % monohorionskih blizanaca u toku rutinske fetalne ehokardiografije nađena urođena srčana bolest kod najmanje jednog blizanca<sup>65,66,67</sup>.

Ultrazvučni pregled može otkriti većinu major malformacija kod blizanaca , ukoliko pregled vrši iskusan ultrasonografičar.

Posebno je problematična dijagnoza kongenitalne anomalije kod jednog blizanca , jer odluke koje se odnose na monitoring , terapiju, tok I porođaj utiču na oba fetusa . Trebalo bi razmotriti dalje vođenje trudnoće , prekid trudnoće i selektivni fetid, ako je pogodno za vrstu anomalije i gestacijsku starost.

Pošto su monohorionske blizanačke trudnoće povezane sa većim i različitim rizicima od dihorionskih blizanaca, praćenje se delimično zasniva na proceni horioniciteta , a protokoli za monohorionske blizance uključuju intenzivniji nadzor od protokola za dihorionske blizance.

Monohorionski monoamnionski blizanci imaju najveći rizik od nepovoljnog ishoda , tako da se vođenje ovih trudnoća razmatra odvojeno.

### **1.6. Evaluacija rasta ploda i diskordantnost**

Zastoj u rastu ploda je češći kod blizanaca nego u jednoplodnoj trudnoći i može se definisati ili kao kada je procenjena težina fetusa ispod desetog percentila korišćenjem krivulja rasta za jednoplodnu trudnoću, ili kad imamo prisustvo  $\geq 20\%$  neusklađenosti u procenjenoj težini fetusa između lakšeg i težeg blizanca.

Procena rasta ploda posebno je važna kod blizanačke trudnoće jer su zastoj u rastu ploda i prematuritet glavni uzrok viših stopa morbiditeta, odnosno smrtnosti kod blizanaca u poređenju sa jednoplodnim gestacijama<sup>68-76</sup>.

Neurološki morbiditet predstavlja glavni problem i ima nekoliko etiologija (prematuritet, hemodinamski efekti kod smrti jednog blizanca, zastoj u rastu, TTTS)<sup>77</sup>.

U trećem tromesečju, posebno nakon 30 do 32 nedelje gestacije, većina studija opisuje sporiji rast fetusa kod blizanačkih trudnoća nego kod jednoplodnih gestacija<sup>78,79</sup>. Prospektivna kohortna studija je objavila da će gotovo 40 procenata dihorionskih blizanaca biti klasifikovana kao mali za gestacijsku starost kada se koristi jedan standard rasta za jedan plod<sup>79</sup>. Krivulje rasta proizvedene su specifično za blizance, ali imaju ograničenu upotrebljivost, jer su one izvedene iz malih populacija i nisu uzimani u obzir horionicitet ili ishod.

Rast blizanaca treba pratiti serijskim ultrazvučnim ispitivanjem . Neusklađenost u dužini CRL - a može se posmatrati već u prvom tromesečju i može biti prediktor kasnije razlike u težini. Razlike u biometrijskim merenjima povezanim sa neželjenim akušerskim i neonatalnim ishodom može se proceniti već sa 18 nedelja gestacije<sup>80,81</sup>. Preporučuje se serijski ultrazvučni pregled blizanačkih trudnoća u drugom i trećem trimestru da bi se na vreme dijagnostikovao zastoj u rastu ploda i diskordantnost, s obzirom na rizik od nepovoljnog ishoda povezanog sa ovim entitetima<sup>82,83,84</sup>.



Ukoliko ultrazvučni pregled identifikuje zastoj u rastu ploda i diskordantnost kod bilo kojeg blizanca, započinje se intenzivniji monitoring fetusa, kao u kod jednog ploda.

Abnormalnosti rasta manifestiraju se na tri načina : ( 1) jedan bliznac može biti mali za gestacijsku starost , (2) oba blizanca mogu biti mala za gestacijsku starost , ili (3) jedan bliznac može biti značajno manji od drugog blizanca . U skoro dve trećine neusklađenih blizanaca, manji bliznac ima na rođenju težinu <10 te percentile<sup>85</sup>.

Ne postoji konsenzus u pogledu optimalnog praga za definisanje neusklađenosti kod blizanaca. Neusklađenost na rođenju u rasponu od 15 do 40 % smatra se prediktivnim za neželjeni ishod<sup>86-93</sup>.

Koristimo procenjenu razliku u težini  $\geq 20$  % kao prag za definisanje neusklađenosti, ali se često koristi  $\geq 25$  %. Približno 15 % blizanaca je  $\geq 20$  % neusklađenih u težini<sup>94</sup>.

Stopa neonatalne smrtnosti manjeg blizanca povećana je sa rastućom neskladnošću: nema razlike (3,8 / 1000 živorođenih), 15 do 19 % neusklađenost (5,6 / 1000), 20 do 24 % neusklađenost (8,5 / 1000), 25 do 30 % (18,4 / 1000) i 30% ili više (43,4 / 1000).

Ne postoje ubedljivi dokazi da Doplerova merenja protoka imaju koristi za otkrivanje ograničenja rasta u odnosu na ultrazvuk; stoga se ne preporučuje rutinska upotreba Doplerove velocimetrije kod blizanačkih trudnoća<sup>95,96</sup>. Međutim, Dopler ultrazvuk je koristan za nadgledanje trudnoće u kojima je postavljena dijagnoza restrikcije rasta, neusklađenosti ili anemije fetusa.

### **1.7. Procena stanja ploda**

Ne postoji dokazana korist od rutinske upotrebe prepartalnog fetalnog testa (NST – non stress test, biofizički profil BFP, određivanje zapremine amnionske tečnosti ili doplerova velocimetrija) kod nekomplikovanih blizanačkih trudnoća.

Međutim, antepartalni fetalni monitoring kod blizanaca se široko praktikuje počevši od 32 nedelje gestacije zbog povećanog rizika od intrauterusne smrti fetusa kod blizanaca , posebno monohorionskih blizanaca<sup>97</sup>.

Nedeljno praćenje počinje rutinski sa 32 nedelje trudnoće kod svih blizanačkih trudnoća, ali ranije i / ili češće ako se razviju komplikacije, kao što je zastoj u rastu ploda. Kod dihorionskih blizanačkih trudnoća, Američki koledž akušera i ginekologa smatra da je antenatalno praćenje rezervisano za gestacije komplikovane poremećajima majke ili fetusa koji zahtevaju antepartalno praćenje i ispitivanje, kao što je zastoj u rastu ploda<sup>98</sup>. I NST i BFP su pouzdani u blizanačkim gestacijama<sup>99,100,101</sup>.

Najbolja tehnika za procenu zapremine amniotske tečnosti kod diamniotskih blizanaca je neizvesna. Subjektivna procena zapremine amniotske tečnosti u svakom amnionu se smatra kao tačna kao kvantitativna procena.

Glavni uzrok perinatalnog morbiditeta i smrtnosti kod blizanačkih gestacija jeste spontani prevremeni porođaj. Povećani rizik od spontanog prevremenog porođaja kod blizanačkih trudnoća za razliku od jednoplodnih može biti barem delimično povezan sa razlikama u miometrijskom kontraktilitetu materice vezanom za povećanu miometrijsku distenziju<sup>102,103</sup>.

U Sjedinjenim Američkim Državama, prevremeni porođaj kod blizanaca se javlja u 59 % pre 37 navršenih nedelja gestacije, a 11 % pre 32. nedelje (55 % blizanaca su male telesne mase (<2500 g), a 10 % su ispod 500 g), iako nisu svi prevremeni porođaji spontani<sup>104</sup>. Nekoliko studija je zaključilo da je neonatalni ishod sličan za jednoplodne trudnoće, blizance i trojke koji se upoređuju sa dužinom gestacije<sup>105,106</sup>. Međutim, stvarni ishodi nisu ekvivalentni jer prosečna dužina gestacije za singletone, blizance i triplete je približno 39, 35 i 32 nedelje gestacije.

U SAD oko 1.5% svih porođaja i 20 % porođaja multiplih gestacija su rezultat IVF<sup>107</sup>.

Trudnoća nastala IVF-om, je povezana sa povećanom incidencom obstetričnih i perinatalnih komplikacija. Mnoge od njih su posledica visoke incidence multiplih gestacija<sup>108</sup>.

Rani gubitak trudnoće nastale postupkom IVFa, se javlja u 25 % slučajeva kod jednoplodnih, odnosno u 35% kod blizanačkih i čak 55% trigemelarnih trudnoća. Za nepovoljan ishod u drugom trimestru nije dokazana značajna korelacija sa nastankom putem IVF<sup>109,110</sup>.

Frekvencija monozigotnih blizanaca je porasla na 1 do 5 % trudnoća. Frekvencija Monohorionskih diamnija je porasla, ali frekvencija monohorionskih monoamnija nije<sup>111,112,113</sup>.

Povećan rizik od komplikacija u trudnoćama nastalim postupkom IVF može se javiti kod blizanačkih trudnoća, kao i kod jednoplodnih<sup>114</sup>.

Dihorionski blizanci nastali IVFom imaju tri puta veći rizik od placente previje od dihorionskih blizanaca nastalih prirodnim putem. Takođe veći je procenat komplikacija u vidu prevremenog porođaja, spontanog pobačaja, male telesne mase fetusa na rođenju i kongenitalnih anomalija.

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Ispitati da li postoji korelacija između spoljašnjih faktora i vrednosti neinvazivnog fetalnog skrininga (hormoni u serumu trudnica sa blizanačkim trudnoćama) sa pojavom kongenitalnih anomalija fetusa, kao i pojavom komplikacija u toku blizanačke trudnoće i nepovoljnim ishodom trudnoće.
2. Ustanoviti povezanost parametara dobijenih tokom ultrasonografskog nadzora fetusa ispitivanih pacijentkinja, sa ishodom i načinom završavanja blizanačke trudnoće.
3. Predložiti scoring sistem za predikciju komplikacija u blizanačkoj trudnoći, koji će biti eventualno primenljiv i na ostale trudnoće.

### **3. MATERIJAL I METOD**

#### **3.1. Pacijenti i metod**

Sprovedena je prospektivna kohortna studija svih pacijentkinja sa blizanačkim trudnoćama koje su nastale metodama asistirane reprodukcije (ART) koje su praćene, kontrolisane i porođene na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet u Beogradu u periodu od 01. januara 2016. godine do 31. decembra 2017. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije.

Sve pacijentkinje su trudnoću vodile po aktuelnim protokolima za praćenje visokorizične trudnoće sa detaljnim mesečnim kontrolama. Na prvom pregledu u prvom trimestru trudnoće za svaku pacijentkinju je ultrasonografski potvrđeno da li se radi o zdravoj tj. vitalnoj intrauterinoj trudnoći i da pacijentkinja nosi blizance. Horionicitet je određen ultrasonografski (lambda ili T znak). Pacijentkinje su detaljno obavestene o svim dijagnostičkim procedurama i dale su pisani pristanak za učešće u studiji.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili rani spontani pobačaj pre osme gestacione nedelje, ultrazvučno dokazano postojanje jednog jednog amniona, dijagnostikovane hromozomske anomalije blizanaca kao i postojanje težih hroničnih sistemskih bolesti majke koje mogu imati uticaj na tok i ishod trudnoće (dijabetes tip I, hronična hipertenzija, kardiovaskularna oboljenja, bolesti vezivnog tkiva, hematološka, neurološka, psihijatrijska i druga teška oboljenja).

#### **3.2. Vodenje trudnoće**

Svakoj pacijentkinji je već tokom prvog pregleda uzeta kompletna anamneza sa podacima o godinama života, paritetu (broj porođaja, spontanih pobačaja i namernih prekida trudnoće) kao i vrsti ART metode koja je korišćena za nastanak trudnoće (in vitro fertilizacija - IVF; intracitoplazmatska inekcija spermatozoida - ICSI; donacija oocita - DO). Registrovano je postojanje komorbiditeta pre trudnoće i u skladu sa njihovom težinom i potencijalnim uticajem na trudnoću razmatrano je da li je potrebno pacijentkinju isključiti iz studije.

Ultrazvučni monitoring pacijentkinja je rađen na aparatu ACCUVIX (Samsung Medison, Seoul, Sought Korea) sa 3.75 MHz vaginalnim i abdominalnim sondama u zavisnosti od trimestra trudnoće.

Za laboratorijske dijagnostičke testove uzimano je po 5 ml venske krvi u neheparizovane epruvete koje su centrifugirane po 15 minuta. Nakon separacije seruma određivane su koncentracije ispitivanih markera na aparatu BRAHMS KRYPTOR Analyzer metodom fluorocitometričkog imunoeseja na SsdwLab 5 softveru. Dobijene serumske koncentracije (IU/L) su zatim, radi lakšeg poređenja i analize, konvertovane u multiple od medijana (MoM) i korigovane za odgovarajuću gestacionu nedelju u kojoj se radilo testiranje. Standardne referentne vrednosti normalnih nalaza ispitivanih biohemijskih markera prvog i drugog trimestra trudnoće su od 0,5 do 2 MoM-a.

U prvom trimestru u 12. nedelji gestacije svakoj pacijentkinji je urađen obavezni biohemijski skrining na aneuploidije prvog trimestra (Double test). Za svakog blizanca su ultrazvučno izmereni dužina teme-trtica (crown-rump length CRL) i debljina nihalne translucence (NT) maksimalno precizno u sagitalnom preseku fetusa sa glavom u neutralnoj poziciji. Referentni obseg normalnih vrednosti za dužinu fetusa u 12. NG od temena do trtice iznosi od 45 mm do 84 mm. Kod NT merena je maksimalna debljina potkožnog rasvetljenja između kože i mekog tkiva koje se nalazi iznad cervikalnog dela kičme, a graničnu vrednost urednog nalaza NT je obično do 3 mm. Od biohemijskih analiza u prvom trimestru određivani su PAPP (pregnancy associated plasma protein A) i Beta HCG (beta subjedinica humanog horionskog gonadotropina).

Sredinom drugog trimestra u 17. nedelji gestacije rađen je dodatni skrining ploda (Quadriple test). Tokom ovog pregleda za oba blizanca su određeni biometrijski parametri kao što su biparijetalni dijametar (biparietal diameter - BPD), obim abdomena (abdominal circumference - AC) i dužina femura (femur length - FL). Biparijetalni dijametar predstavlja maksimalni dijametar poprečnog preseka lobanje ploda na nivou parijetalnih eminencija i presekom su obuhvaćeni cavum septum pelucidum, talamus i bazalne cisterne. Obim trbuha presekom obuhvata kratki presek umblikalne vene, želudac i rebra. Dužina butne kosti merena je od jednog do drugog kraja butne kosti. Svim blizancima je u drugom trimestru urađen i fetalni ehokardiografski pregled (FES) tokom koga je konstatovano da li postoje srčane

anomalije ili iregularnosti u srčanom radu (patološki nalaz) ili su fetalna srca oba ploda fiziološke anatomije i funkcije (uredan nalaz). Od biohemijskih markera u drugom trimestru određivani su Beta HCG, AFP (alpha fetoprotein), Inhibin (INH) i Estriol (E3). Kao granična vrednost za defekte neuralne cevi obično se uzima vrednost AFP od 4,5 MoM-a.

Tokom trećeg trimestra (počevši od 28 nedelje gestacije) praćen je i određivan biofizički profil (BFP) oba blizanca u cilju otkrivanja fetalne asfiksije. Testirani su telesni i disajni pokreti plodova, tonus fetusa, količina plodove vode i kardiovaskularna reaktivnost plodova non stress testom. Parametri su bodovani na klasičan način sa 0 – loš nalaz ili 2 – uredan nalaz. Patološkim su smatrane vrednosti BFP manje od 6. Pored toga, u trećem trimestru Mereni su i Doppler protoci kroz umbilikalne arterije (RIAU) i arterije cerebri medije (RICM) oba blizanca. Urednim nalazom smatrano je ako je indeks otpora (resistance index Ri) kroz arteriju umbilikalnu iznosio od 0,55 – 0,65, a kroz a cerebri mediju od 0,75 – 0,85. Patološkim nalazima smatrani su smanjivanje do izostanaka protoka u dijastoli ili obrnuti protok gde krv u dijastoli ide u suprotnom smeru.

U 32. nedelji gestacije svakoj pacijentkinji je rađen detaljan ultrasonografski pregled trećeg trimestra sa biometrijom oba ploda (BPD, AC, FL). Od 35 nedelje gestacije redovno (1 – 2 puta nedeljno) je svakoj pacijentkinji rađen kardiografski pregled (CTG). Zapis za oba blizanca se procenjivao kao uredan tj. reaktivan (adekvatne frekvence i varijabilnosti, sa dovoljnim brojem akceleracija i bez deceleracija) ili patološki koji je ukazivao na asfiksiju.

Pored toga u svakom trimestru trudnoće meren je i najdublji džep plodove vode (deepest fluid pocket - DFP) na osnovu koga je količina plodove vode kategorisana kao oligoamnion (DFP<2cm), normalna količina (DFP 2 – 8cm) ili polihidramnion (DFP>8cm).

Redovno su praćene i beležene sve komplikacije trudnoće. Naročita pažnja se obraćala na pojavu intrauterinog zastoja u rastu jednog ili oba blizanca (intrauterine growth restriction - IUGR), interblizanačkog transfuzionog sindroma (twin-to-twin transfusion syndrome - TTTS), i intrauterine smrti jednog ili oba blizanca (fetus mortus in utero – FMU). Intrauterini zastoj u rastu u našoj studiji je dijagnostikovao kada je procenjena telesna težina ploda bila ispod desetog percentila od očekivane za gestacionu dob. Sindrom interblizanačke transfuzije je definisan prisustvom oligohidramnina kod donora sa najdubljim vertikalnim džepom od 2

cm ili manje i polihidramnionom kod recipijenta sa najdubljim vertikalnim džepom od 8 cm ili više između 16 i 20 nedelje trudnoće i 10 cm i više posle 20 nedelje trudnoće. Svi mrtvorodeni plodovi (nevezano za gestacionu dob) su upućeni na autopsiju radi utvrđivanja uzroka ovog negativnog ishoda trudnoće.

### **3.3. Ishodne varijable**

Po započinjanju porođaja pacijentkinjama je urađen kontrolni ultrazvučni pregled radi orijentacije o prednjačjećem delu oba blizanca (glavica, karlica, ili drugo). Sve vreme porođaja, u skladu sa protokolima naše ustanove, sve pacijentkinje su bile na kontinuiranom CTG monitoringu. Po završetku porođaja, za svakog blizanca su zabeleženi pol (muški ili ženski), obim glave, dužina, telesna težina i Apgar skor na rođenju.

Gestaciona nedelja u kojoj je došlo do porođaja kao i način tj. tip porođaja (vaginalni ili carski rez SC) su registrovani za svaku pacijentkinju. U odnosu na gestacionu nedelju zavšetak trudnoće je kategorisan kao rani pobačaj do 12 NG, kasni pobačaj do 25 NG, prevremeni porođaj do 35 NG i terminski porođaj nakon 35 NG. Pored toga konstatovano je da li je do ruptur plodovih ovojaka došlo prevremeno (premature preterm membrane rupture PPRM) ili tek po započinjanju porođaja.

Kao osnovni pozitivni ishod trudnoće u našem istraživanju smatrana je živorođenost (jednog ili oba blizanca). Svi prikupljeni podaci su analizirani u odnosu na ishod trudnoće.

### **3.4. Statistička analiza**

Svi podaci su bili statistički analizirani, kako u ukupnoj populaciji, tako i po grupama pacijentkinja u odnosu ishoda trudnoća. Za statističku analizu su korišćeni metodi deskriptivne i analitičke statistike. Rezultati deskripcije i analize prikazivani su tabelarno i grafički. Za obradu podataka korišćen je program SPSS 20 (IBM SPSS® version 20.0 Inc, Chicago, Illinois), a stepen značajnosti je bio  $p < 0,05$ .

Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćeni minimum i maksimum, apsolutni i relativni (%) brojevi. Za parametarske podatke ispitana je normalnost raspodele Kolmogorov



– Smirnov Zed testom. S obzirom da je normalnost potvrđena za sva analizirana prameterska obeležja koja su prikupljena tokom trudnoće ( $p \geq 0,05$ ) ovi podaci su prikazani preko njihovih aritmetičkih sredina i standardih devijacija. S druge strane, neparameterski podaci su opisani preko učestalosti njihovih kategorija kod ispitivanih pacijentkinja. Od analitičkih metoda korišćeni su neparameterska Spearmanova korelacija, Hi kvadrat test, ROC i regresiona analiza. Pearson-ov Hi kvadrat test ( $\chi^2$ ) je statistički analitički neparameterski metod koji se koristi za procenu značajnosti razlike učestalosti kategorija jednog obeležja kao i jednog, dva ili više nezavisnih uzoraka. U ovoj studiji primenjivan je u cilju procene značajnosti razlike u učestalosti kategorija ispitivanih parametara I, II i III trimestra trudnoće, opštih podataka majki, karakteristika blizanaca na rođenju kao i ishoda trudnoće.

Spearman-ova korelacija rangova je statistički analitički neparameterski metod koji se upotrebljava za procenu značajnosti jačine i smera ( $-1 \leq \rho_{xy} \leq +1$ ) povezanosti dva obeležja (karakteristike) registrovana na istoj jedinici posmatranja i merena ordinalnom skalom. Postojanje korelacije između parametara se procenjuje na osnovu njene značajnosti ( $p < 0,05$ ), dok koeficijent korelacije ( $\rho$ ) pokazuje kako parametri utiču jedan na drugi. U ovom istraživanju Spearman-ova korelacija je primenjivana u cilju ispitivanja povezanosti parametara određivanih u prvom, drugom i trećem trimestru kao i na kraju trudnoće sa ishodima trudnoće, Apgar skorovima blizanaca, fetalnim i maternalnim komplikacijama tokom trudnoće kao i vremenom završetka ART blizanačke trudnoće (pre ili u terminu; tačna nedelja gestacije).

ROC (Receiver Operator Characteristics) analiza kao rezultat daje krivu koja pokazuje odnos stvarno pozitivnih prema lažno pozitivnim nalazima (senzitivnost prema 1-specifičnost) u ispitivanom uzorku u slučajevima različitih graničnih (cut-off) vrednosti. Ova analiza omogućava da se izabere optimalni model odnosa ispitivanih parametara prema dihotomnoj ishodnoj varijabli. Površina ispod krive (Area under the curve - AUC - %) pokazuje verovatnoću da se slučajno izabran pozitivni ishod rangira bolje od slučajno izabranog negativnog ishoda i na taj način daje % tačnog opisa predikcije u opisanoj populaciji. U našoj studiji ROC analiza je korišćena da se ispita mogućnost adekvatne diskriminacije između poželjnih i loših ishoda trudnoće kao i vremena porođaja (pre ili u terminu) na osnovu dijagnostičkih testova prvog i drugog trimestra trudnoće. Pored toga, ovom analizom smo

predložili granične vrednosti za ultrazvučne biometrijskim parametre kao i laboratorijske markere blizanaca koje bi se mogle biti korišćene za predikciju ishoda i vremena završavanja ART blizanačke trudnoće.

Regresiona analiza je metoda multivarijacione statističke analize koja pripada podgrupi metoda za procenjivanje zavisnosti. Prediktivna vrednost se dobija po funkciji regresionog modela u obliku logit transformacije. U regresionoj analizi se na osnovu nekog skupa obeležja posmatranja teoretski predviđa vrednost zavisno promenljive. Između nezavisno promenljivih (čije su vrednosti poznate) i zavisno promenljive (čija se vrednost predviđa) postoje linearne zavisnosti. Ovim metodom se ocenjuje koliko dobro skup prediktora analiziran zajedno predviđa ili objašnjava ishodnu varijablu i ocenjuje se relativan doprinos procenjenom ishodu svakog nezavisnog obeležja (prediktora) pojedinačno. Osnovni uslov za regresionu analizu je da se na istoj jedinici posmatranja registruju bar tri obeležja (jedna zavisno promenljiva – kriterijum i najmanje dve nezavisno promenljive – prediktori). Kada je zavisno promenljiva dihotomnog karaktera (sa samo dve mogućnosti ishoda npr. da/ne, prisutno/odsutno, itd) koristi se binarna logistička regresija. U modelima binarne regresije nezavisno promenljiva obeležja mogu biti i numerička i atributivna tj. neparametarska.

Tehnika za izvođenje višestruke regresione analize može biti standardni simultani metod (Enter metod gde se sva prediktorska obeležja ispituju zajedno) ili postepeni metod (stepwise ili Forward Wald u kom kompjuterski program na različitim statističkih kriterijuma sam ubacuje u blokovima prediktore u analizu sve dok se u poslednjoj fazi svi prediktori ne analiziraju). Pored toga, postepeni metod kao rezultat prikazuje nekoliko modela na osnovu kojih se može videti i koji je prediktor od najvećeg (prvi prikazan u prvom modelu), a koji od najmanjeg (poslednji dodat u značajni model) uticaja u modelu.

Dobijeni modeli predikcije tj. regresione jednačine se tumače preko nekoliko statističkih parametara. Statistički parametri karakteristični za binarni logistički regresioni metod su  $\chi^2$  test, koeficijent  $R^2$ , procenat klasifikacione uspešnosti modela, koeficijenti  $b_0$ - $b_k$ , Wald-ov test, Exp(b) i jednačina modela ( $y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$ ).

Koeficijent višestruke korelacije (R) je koeficijent korelacije koji pokazuje jačinu (intenzitet) povezanosti skupa svih prediktora i kriterijuma modela. Koeficijent višestruke determinacije –  $R^2$  (kvadrat koeficijenta) je relativna mera reprezentativnosti tj. prilagođenosti regresionog modela empirijskim podacima. Koeficijentom  $R^2$  (Nagelkerke  $R^2$ ) se procenjuje učešće prediktora u ukupnom varibilitetu (varijansi) celog binarnog regresionog modela. Wald-ov test pokazuje važnost svakog prediktora, odnosno, značajnost doprinosa prediktivnoj sposobnosti modela svake nezavisne promenljive.

Regresioni koeficijenti (B) su ocene odgovarajućih parametara modela. Regresioni koeficijent  $b_0$  tj. konstanta predstavlja vrednost kriterijuma kada su vrednosti svih prediktora jednake nuli. Ostali regresioni koeficijenti ( $b_1$ - $b_k$  koji opisuju svaki pojedinačni prediktor) pokazuju koliko dobro svaki prediktor regresionog modela doprinosi predviđanju vrednosti kriterijuma. Pozitivan predznak regresionih koeficijenata pokazuje direktnu, a negativan inverznu vezu odgovarajućih promenljivih.

Hi kvadrat testom ( $\chi^2$ , p) se procenjuje uspešnost tj. kvalitet predikcije modela ( $p < 0,05$  dobra) binarne logističke regresije. Procenat klasifikacije pokazuje stepen do koga model uspešno opisuje celu ispitivanu populaciju. Jednačinu regresione analize ( $y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$ ) formiraju samo prediktori značajni za model. Iz ove jednačine vide se prediktori i način njihovog uticaja na ishod. U našoj studiji regresiona analiza je korišćena da se naprave modeli predikcije ishoda i vremena završetka ART blizanačke trudnoće na osnovu parametara koji su određivani tokom prvog i drugog trimestra trudnoće.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Opšti podaci

Studija je obuhvatila 100 trudnica koje su u proseku imale 35.44 +/- 5.82 godina života (minimum 21; maksimum 50; Grafik 1). Više od 70% ispitivanih pacijentkinja su bile nulipare, dok je manji broj žena imao ART kao terapiju sekundarnog infertiliteta (Tabela 1).

Grafik 1. Godine života pacijentkinja

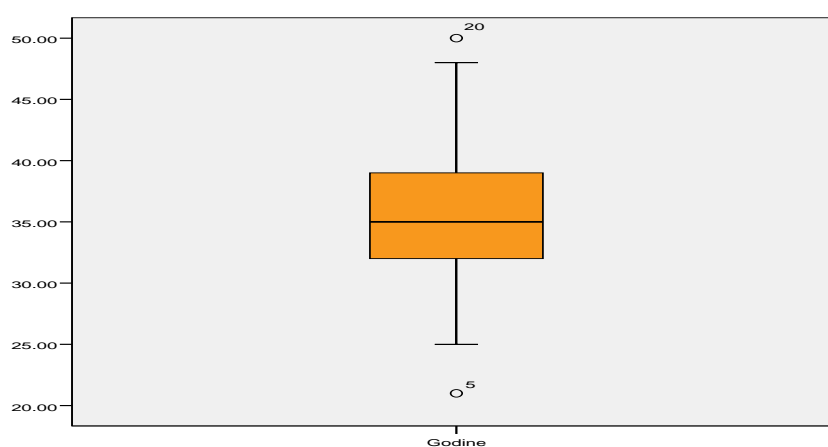


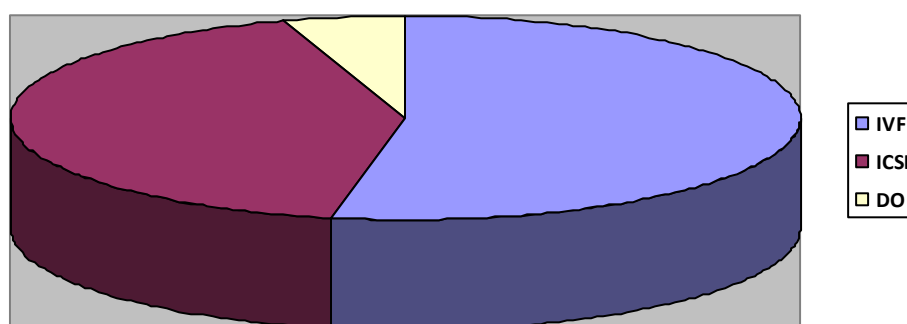
Tabela 1. Predhodni paritet ispitivanih majki

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Predhodni porođaji	nema	88	88,0	135,440	0,001
	jedan	10	10,0		
	2 i više	2	2,0		
Predhodni pobačaji	nema	71	71,0	67,220	0,001
	namerni	7	7,0		
	spontani	22	22,0		

Tabela 2. Vrsta primenjene asistrirane reprodukcije kao i vrsta amnionske pregrade

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
ART tip	IVF	53	53,0	37,940	0,001
	ICSI	42	42,0		
	DO	5	5,0		
Amnion tip	Lambda	51	51,0	0,040	0,841
	T	49	49,0		

Grafik 2. Vrste primenjenih ART tehnika kod ispitivanih trudnica



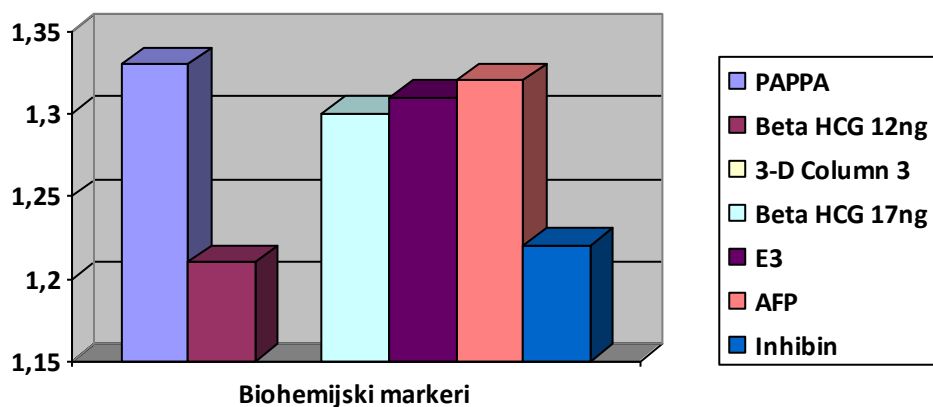
Na tabeli 3 predstavljeni su dijagnostički parametri (ultrasonografija i laboratorija) prvog i drugog tromesečja trudnoće , dok su na tabeli 4 prikazne nalazi ultrazvučnih parametara iz III trimestra trudnoće kao i parametri blizanaca određivani na rođenju.

Doppler merenja, CTG i biofizički profil blizanaca u III trimestru trudnoće mogu se videti na tabeli 5. Većina blizanaca imala je sve biometrijske i laboratorijske vrednosti u referentnom obsegu za gestacionu nedelju. Prosečna telesna težina oba blizanaca na rođenju je iznosila oko 2 kg, a Apgar skor na rođenju je u proseku bio oko 7 kako za prvog tako i drugog blizanaca, što ukazuje na dobar ishod trudnoće u većini slučajeva ART blizanaca.

Tabela 3. Dijagnostički ultrazvučni i laboratorijski parametri I i II trimestra trudnoće

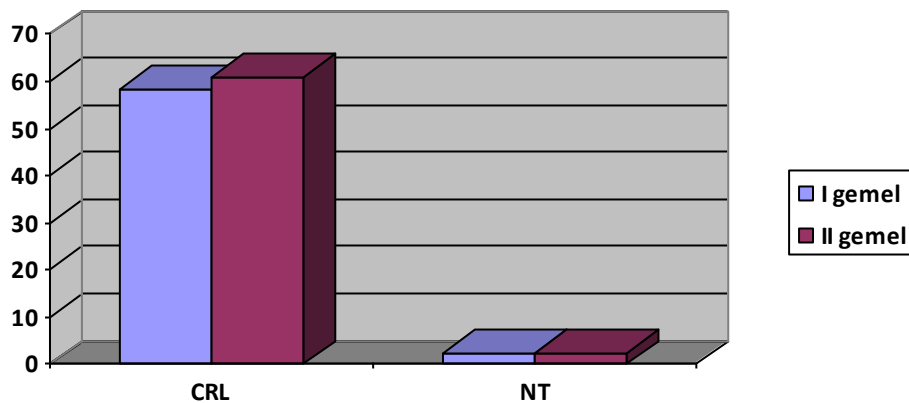
Parametri		Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
I trimestar 12. nedelja gestacije	CRL I blizanca	17,00	87,00	58,51	11,21
	NT I blizanca	1,40	3,70	2,21	0,54
	CRL II blizanca	16,00	85,90	60,69	11,88
	NT II blizanca	1,40	3,70	2,21	0,52
	PAPPA	0,40	4,10	1,33	0,72
	Beta HCG	0,65	2,56	1,21	0,57
II trimestar 17. nedelja gestacije	AC I blizanca	112,00	126,00	117,46	4,72
	AC II blizanca	112,00	126,00	117,17	4,42
	BPD I blizanca	31,00	39,00	34,83	2,67
	FL I blizanca	2,00	29,00	20,73	7,64
	BPD II blizanca	31,00	39,00	34,84	2,60
	FL II blizanca	2,00	29,00	20,77	7,64
	Beta HCG	0,51	2,80	1,30	0,64
	Estriol (E3)	0,51	2,80	1,31	0,69
	Alfa fetoprotein (AFP)	0,51	2,80	1,32	0,70
	Inhibin (INH)	0,51	2,80	1,22	0,66

Grafik 3. Prosečne vrednosti biohemijjskih markera I i II trimestra praćenih ART blizanačkih trudnoća

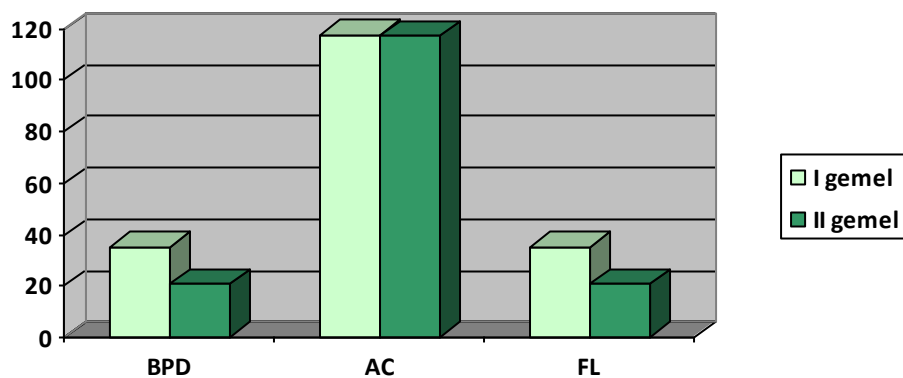


U ispitivanom uzorku ART blizanaca značajno više je bilo rođeno u terminu (nakon 35 gestacijskih nedelja). Registrovali smo 8 slučajeva pobačaja pre 12. GN, 8 ranih prevremenih porođaja pre 24. GN, dok je 33 para blizanaca rođeno između 24. i 33. GN.

Grafik 4. Vrednosti ultrazvučnih parametara blizanaca u prvom trimestru



Grafik 5. Vrednosti ultrazvučnih parametara blizanaca u drugom trimestru



Većina blizanaca bila je živorođena, porođaj je bio uglavnom carskim rezom. Nije bilo značajnih razlika u živorođenosti ( $p=0,317$ ) kao ni kategorijama Apgar skorova ( $\leq 7$  /  $\geq 8$ ) između prvog i drugog gemela ( $p=0,356$ ).

Kod 7 slučajeva Apgar skorovi blizanaca su bili značajno različiti. I sami ishodi su bili slični za oba blizanca. Ipak, kod jedne pacijentkinje nastupio je smrtni ishod jednog blizanca, dok je drugi živorođen. Gledano ukupno, ishod za oba blizanca je u 86% slučajeva bio dobar (Tabela 6).

Tabela 4. Dijagnostički ultrazvučni parametri III trimestra trudnoće i parametri blizanaca na rođenju

Parametri		Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
III trimestar 32 nedelja gestacije	BPD I blizanca	74,00	92,00	87,72	3,92
	BPD II blizanca	74,00	92,00	87,73	4,12
	AC I blizanca	222,00	355,00	281,23	26,86
	AC II blizanca	226,00	340,00	290,92	24,17
	FL I blizanca	56,00	75,00	66,70	5,14
	FL II blizanca	54,00	75,00	66,31	5,35
Na porođaju	TM I blizanca	340,00	3350,00	2202,47	737,39
	TM II blizanca	390,00	3550,00	2188,65	729,20
	Duzina I blizanca	24,00	53,00	45,31	6,16
	Duzina II blizanca	26,00	54,00	45,41	6,20
	Obim glave I blizanca	19,00	36,00	31,71	4,03
	Obim glave II blizanca	20,00	35,00	31,55	3,86
	NG I blizanca	8,00	38,00	31,90	7,59
	NG II blizanca	8,00	38,00	31,91	7,59
	Apgar skor I blizanca	0,00	9,00	7,32	2,30
	Apgar skor II blizanca	0,00	10,00	7,26	2,32

Tabela 5. Doppler parametri, CTG i biofizički profil blizanaca u III trimestru trudnoće

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
RIAU I blizanca	uredan	5	5,0	73,087	0,001
	patološki	87	87,0		
RIAU II blizanca	uredan	4	4,0	76,696	0,001
	patološki	88	88,0		
RICM I blizanca	uredan	2	2,0	84,174	0,001
	patološki	90	90,0		
RICM II blizanca	uredan	2	2,0	84,174	0,001
	patološki	90	90,0		
CTG I blizanca	patološki	15	15,0	41,783	0,001
	reaktivan	77	77,0		
CTG II blizanca	patološki	10	10,0	56,348	0,001
	reaktivan	82	82,0		
BFP I blizanca	6	31	31,0	9,783	0,002
	8	61	61,0		
BFP II blizanca	6	37	37,0	3,522	0,061
	8	55	55,0		



Kod značajno više (59%) ispitivanih trudnica nisu registrovane gestacijske bolesti i druge komplikacije tokom trudnoće . Najčešća komplikacija trudnoće bila je gestacijska hipertenzija.

I komplikacije blizanaca su bile relativno retke u našem uzorku (manje od 30%). Abrupcija posteljice je registrovana u samo jednoj trudnoći. Zastoj u rastu je nastupio kod 11, dok su anomalije bile ultrasonografski registrovane kod devet blizanaca (Tabela 7).

Tabela 6. Podaci blizanaca na rođenju i ishod ispitivanih blizanačkih trudnoća nastalih ART

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Pol I blizanca	muški	57	57,0	5,261	0,022
	ženski	35	35,0		
Pol II blizanca	muški	47	47,0	0,043	0,835
	ženski	45	45,0		
Tip porođaja I blizanca	SC	75	75,0	41,809	0,001
	vaginalni	14	14,0		
Tip porođaja II blizanca	SC	77	77,0	47,472	0,001
	vaginalni	12	12,0		
Vreme završetka trudnoće I blizanca	do 12 ng	8	8,0	52,720	0,001
	do 25 ng	8	8,0		
	do 35 ng	33	33,0		
	preko 35 ng	51	51,0		
Vreme završetka trudnoće II blizanca	do 12 ng	8	8,0	52,720	0,001
	do 25 ng	8	8,0		
	do 35 ng	33	33,0		
	preko 35 ng	51	51,0		
Živorodenost I blizanca	ne	13	13,0	54,760	0,001
	da	87	87,0		
Živorodenost II blizanca	ne	14	14,0	51,840	0,001
	da	86	86,0		
Apgar I blizanca	7 i niže	30	30,0	9,449	0,002
	8 i više	59	59,0		
Apgar II blizanca	7 i niže	31	31,0	8,191	0,004
	8 i više	58	58,0		
Apgar oba blizanca	oba 7 i niže	38	38,0	35,540	0,001
	različiti	7	7,0		
	oba 8 i više	55	55,0		
Ishod za oba blizanca	oba mrtva	13	13,0	126,980	0,001
	jedan živ jedan mrtav	1	1,0		
	oba živa	86	86,0		

Tabela 7. Komplikacije ispitivanih blizanačkih trudnoća nastalih metodama ART

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Komplikacije majke	nema	59	59,0	68,800	0,001
	HTA	21	21,0		
	DM	3	3,0		
	štitna	17	17,0		
Komplikacije I blizanca	nema	65	65,0	207,157	0,001
	hiperbilirubinemija	7	7,0		
	mlitavost	1	1,0		
	asfiksija	10	10,0		
	prematuritet	3	3,0		
Komplikacije II blizanca	nema	65	65,0	206,483	0,001
	hiperbilirubinemija	8	8,0		
	mlitavost	1	1,0		
	asfiksija	8	8,0		
	prematuritet	2	2,0		
Komplikacije oba blizanca	oba bez komplikacija	72	72,0	19,360	0,001
	ima komplikacija	28	28,0		
IUGR I blizanca	ne	94	94,0	77,440	0,001
	da	6	6,0		
IUGR II blizanca	ne	95	95,0	81,000	0,001
	da	5	5,0		
FMU I blizanca	ne	87	87,0	73,087	0,001
	da	5	5,0		
FMU II blizanca	ne	86	86,0	69,565	0,001
	da	6	6,0		
Anomalije I blizanca	ne	84	84,0	70,124	0,001
	da	5	5,0		
Anomalije II blizanca	ne	85	85,0	73,719	0,001
	da	4	4,0		
Ruptura vodenjaka I	pre termina	49	49,0	0,538	0,463
	u terminu	42	42,0		
Ruptura vodenjaka II	pre termina	48	48,0	0,275	0,600
	u terminu	43	43,0		
Abrupcija placente I	ne	95	95,0	92,042	0,001
	da	1	1,0		
Abrupcija placente II	ne	96	96,0	99,999	0,000
	da	0	0		

#### **4.2. Korelacije ispitivanih parametara**

Korelacije nalaza dijagnostičkih testova I, II i III trimestra trudnoće (biohemijskih i laboratorijskih) kao i drugih ispitivanih parametara majki i blizanaca sa ishodom trudnoće prikazane su na Tabelama 8 – 12, dok su korelacije sa vremenom rođenja ART blizanaca prikazane na tabelama 13 – 17.

Godine života majke su bile značajno pozitivno, a ART tip negativno povezani sa ishodom za oba blizanca.

Broj predhodnih pobačaja je negativno korelirao sa komplikacijama oba blizanca u aktuelnoj trudnoći, a broj predhodnih trudnoća je korelirao negativno sa ishodom i Apgar skorom oba blizanca.

Od ultrasonografskih parametara određivanih u prvom trimestru trudnoće debljina nuhalne translucence oba blizanca je negativno korelirao sa ishodom, dok je NT prvog većeg blizanca takođe negativno korelirao i sa Apgarom oba blizanca.

S druge strane, od laboratorijskih parametara određivanih u prvom trimestru trudnoće serumska koncentracija Beta HCG je bila povezana pozitivno sa ishodom i Apgar skorom za oba blizanca.

Tabela 8. Korelacije vremena porođaja sa opštim podacima i dijagnostičkim testovima I trimestra

Parametri		Ishod za oba blizanca	Apgar oba blizanca	Komplikacije oba blizanca	Komplikacije majke
Godine života majke	Ro	<b>0,265</b>	0,087	-0,111	0,131
	p	<b>0,008</b>	0,388	0,273	0,194
Predhodni porođaji	Ro	<b>-0,474</b>	<b>-0,233</b>	-0,096	-0,015
	p	<b>0,000</b>	<b>0,020</b>	0,343	0,879
Predhodni pobačaji	Ro	-0,115	-0,096	<b>-0,215</b>	-0,044
	p	0,253	0,344	<b>0,032</b>	0,661
ART tip	Ro	<b>-0,225</b>	-0,061	-0,015	0,027
	p	<b>0,024</b>	0,550	0,880	0,788
CRL I blizanca	Ro	0,191	0,000	0,038	-0,036
	p	0,057	0,999	0,711	0,720
NT I blizanca	Ro	<b>-0,285</b>	<b>-0,313</b>	-0,028	-0,115
	p	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	0,783	0,255
CRL II blizanca	Ro	0,087	-0,050	-0,021	0,129
	p	0,390	0,622	0,837	0,200
NT II blizanca	Ro	<b>-0,271</b>	-0,173	0,035	-0,062
	p	<b>0,006</b>	0,085	0,728	0,541
Amnion tip	Ro	-0,187	0,019	-0,121	-0,019
	p	0,063	0,852	0,230	0,849
PAPPA	Ro	-0,017	0,033	-0,021	0,163
	p	0,864	0,746	0,834	0,105
Beta HCG	Ro	<b>0,236</b>	<b>0,233</b>	0,064	-0,062
	p	<b>0,018</b>	<b>0,020</b>	0,525	0,538

Od ultrasonografskih parametara određivanih u drugom trimestru trudnoće BPD drugog manjeg blizanca je korelirao pozitivno sa ishodom za oba blizanca, dok je dužina femura drugog manjeg blizanca pozitivno korelirala sa Apgarom oba blizanca.

Nalazi fetalne ehokardiografije su bili pozitivno povezani sa ishodom i Apgar skorom za oba blizanca.

S druge strane od laboratorijskih parametara određivanih u drugom trimestru trudnoće serumska koncentracija Beta HCG je bila negativno povezana sa ishodom za oba blizanca, kao i gestacionim komplikacijama majke.

Tabela 9. Korelacije ishoda trudnoće sa dijagnostičkim testovima II trimestra

Parametri		Ishod za oba blizanca	Apgar oba blizanca	Komplikacije oba blizanca	Komplikacije majke
AC I blizanca	Ro	0,088	-0,034	0,049	0,021
	p	0,405	0,747	0,643	0,844
AC II blizanca	Ro	-0,044	-0,084	-0,006	-0,082
	p	0,679	0,424	0,953	0,440
BPD I blizanca	Ro	-0,110	0,008	0,038	0,029
	p	0,296	0,939	0,719	0,784
BPD II blizanca	Ro	<b>0,211</b>	0,085	0,026	0,027
	p	<b>0,044</b>	0,420	0,803	0,800
FL I blizanca	Ro	-0,029	0,102	-0,028	-0,024
	p	0,786	0,332	0,789	0,821
FL II blizanca	Ro	-0,078	<b>0,247</b>	-0,156	0,068
	p	0,461	<b>0,018</b>	0,137	0,522
Beta HCG	Ro	<b>-0,206</b>	0,014	0,076	<b>-0,210</b>
	p	<b>0,049</b>	0,896	0,471	<b>0,044</b>
Estriol (E3)	Ro	-0,160	0,184	-0,002	-0,151
	p	0,127	0,079	0,987	0,151
Alpha fetoprotein (AFP)	Ro	-0,176	-0,181	0,096	-0,014
	p	0,093	0,084	0,362	0,893
Inhibin	Ro	0,123	0,047	0,123	0,063
	p	0,243	0,653	0,243	0,552
FES I blizanca	Ro	<b>0,286</b>	<b>0,308</b>	-0,098	0,014
	p	<b>0,005</b>	<b>0,003</b>	0,346	0,893
FES II blizanca	Ro	<b>0,228</b>	<b>0,297</b>	-0,079	-0,022
	p	<b>0,027</b>	<b>0,004</b>	0,448	0,834

Od ultrasonografskih parametara određivanih u trećem trimestru trudnoće samo je obim abdomena drugog manjeg blizanca korelirao pozitivno sa Apgar skorom oba blizanca, dok je protok kroz arteriju uterinu drugog manjeg blizanca korelirao negativno sa pojavom komplikacija oba blizanca tokom trudnoće.

Nalaz CTG-a za oba blizanca je bio pozitivno povezan sa Apgar skorom, a negativno sa komplikacijama oba blizanca.

Tabela 10. Korelacije ishoda trudnoće sa dijagnostičkim testovima III trimestra

Parametri		Ishod za oba blizanca	Apgar oba blizanca	Komplikacije oba blizanca	Komplikacije majke
BPD3 I blizanca	Ro	0,081	0,031	-0,029	0,074
	p	0,445	0,770	0,783	0,486
BPD II blizanca	Ro	0,063	-0,132	0,061	-0,004
	p	0,553	0,209	0,563	0,967
AC I blizanca	Ro	0,089	0,043	0,141	0,129
	p	0,401	0,683	0,179	0,220
AC II blizanca	Ro	0,120	<b>0,304</b>	-0,170	0,095
	p	0,255	<b>0,003</b>	0,106	0,365
FL I blizanca	Ro	0,071	0,074	-0,032	-0,177
	p	0,504	0,485	0,759	0,091
FL II blizanca	Ro	-0,098	-0,142	-0,189	0,163
	p	0,351	0,177	0,071	0,121
BFP I blizanca	Ro	0,094	0,064	-0,178	0,023
	p	0,372	0,545	0,089	0,831
BFP II blizanca	Ro	-0,035	0,080	-0,036	-0,031
	p	0,740	0,449	0,736	0,769
RIAU I blizanca	Ro	-0,063	0,078	-0,050	-0,107
	p	0,549	0,459	0,637	0,309
RIAU II blizanca	Ro	-0,056	0,015	<b>-0,206</b>	-0,085
	p	0,594	0,887	<b>0,048</b>	0,422
RICM I blizanca	Ro	-0,039	0,040	-0,063	-0,134
	p	0,709	0,702	0,548	0,203
RICM II blizanca	Ro	-0,039	0,040	-0,063	-0,097
	p	0,709	0,702	0,548	0,360
CTG I blizanca	Ro	-0,004	<b>0,207</b>	<b>-0,220</b>	-0,106
	p	0,971	<b>0,048</b>	<b>0,035</b>	0,313
CTG II blizanca	Ro	0,041	<b>0,311</b>	<b>-0,300</b>	-0,048
	p	0,695	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	0,648

Dokazane su višestruke korelacije ishoda i Apgar skora za oba blizanca sa različitim komplikacijama trudnoće. S druge strane komplikacije plodova i majke nisu bile povezane.

Takođe, kada je ukupno gledano za oba blizanca postojanje komplikacija nije bilo povezano niti sa ishodom niti Apgar skorom. Postojanje PPRM-a je značajno pozitivno koreliralo sa ishodom i Apgarom oba blizanca, dok s druge strane intrauterini zaostoj u rastu plodova nije bio povezana sa konačnim ishodom trudnoće.

Pored toga dobijene su i mnoge značajne korelacije ishoda i Apgar skora za oba blizanca sa različitim podacima blizanca na rođenju kao što su telesna težina, dužina i obim glave kao i način porođaja. Vreme završetka trudnoće (NG) bilo je pozitivno povezano sa ishodom i Apgar skorom za oba blizanca, ali nije koreliralo sa pojavom gestacionih komplikacija kod ART blizanca.

Tabela 11. Korelacije ishoda trudnoće sa komplikacijama trudnoće

Parametri		Ishod za oba blizanca	Apgar oba blizanca	Komplikacije oba blizanca	Komplikacije majke
Komplikacije majke	Ro	0,183	-0,034	-0,068	
	p	0,069	0,737	0,501	
Komplikacije oba blizanca	Ro	0,131	-0,111		-0,068
	p	0,194	0,269		0,501
Komplikacije I blizanca	Ro	<b>-0,219</b>	<b>-0,329</b>	<b>0,884</b>	-0,108
	p	<b>0,040</b>	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	0,316
Komplikacije II blizanca	Ro	<b>-0,209</b>	<b>-0,299</b>	<b>0,884</b>	-0,134
	p	<b>0,049</b>	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	0,211
IUGR I blizanca	Ro	0,102	-0,005	<b>0,311</b>	0,147
	p	0,313	0,961	<b>0,002</b>	0,145
IUGR II blizanca	Ro	0,092	-0,046	<b>0,266</b>	0,103
	p	0,360	0,650	<b>0,008</b>	0,306
FMU I blizanca	Ro	<b>0,918</b>	<b>0,323</b>	0,054	-0,027
	p	<b>0,000</b>	<b>0,002</b>	0,607	0,798
FMU II blizanca	Ro	<b>0,995</b>	<b>0,356</b>	-0,017	0,013
	p	<b>0,000</b>	<b>0,001</b>	0,875	0,903
Anomalije I blizanca	Ro	<b>0,492</b>	0,131	-0,150	-0,126
	p	<b>0,000</b>	0,222	0,161	0,238
Anomalije II blizanca	Ro	<b>0,557</b>	0,187	-0,087	-0,055
	p	<b>0,000</b>	0,079	0,420	0,609
Ruptura vodenjaka I blizanca	Ro	<b>0,223</b>	<b>0,566</b>	-0,187	-0,032
	p	<b>0,033</b>	<b>0,000</b>	0,075	0,762
Ruptura vodenjaka II blizanca	Ro	<b>0,228</b>	<b>0,583</b>	-0,154	-0,051
	p	<b>0,030</b>	<b>0,000</b>	0,145	0,632
Abrupcija placente I blizanca	Ro	0,035	-0,131	0,160	0,077
	p	0,735	0,203	0,120	0,454
Abrupcija placente II blizanca	Ro	0,001	0,001	0,001	0,001
	p	0,999	0,999	0,999	0,999

Tabela 12. Korelacije ishoda trudnoće sa podacima blizanaca na rođenju

Parametri		Ishod za oba blizanca	Apgar oba blizanca	Komplikacije oba blizanca	Komplikacije majke
Težina I blizanca	Ro	<b>0,300</b>	<b>0,488</b>	<b>-0,430</b>	0,049
	p	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,649
Težina II blizanca	Ro	<b>0,303</b>	<b>0,559</b>	<b>-0,415</b>	-0,023
	p	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,833
Dužina I blizanca	Ro	<b>0,296</b>	<b>0,495</b>	<b>-0,387</b>	-0,047
	p	<b>0,005</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,664
Dužina II blizanca	Ro	<b>0,291</b>	<b>0,594</b>	<b>-0,391</b>	-0,067
	p	<b>0,006</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,531
Obim glave I blizanca	Ro	<b>0,304</b>	<b>0,462</b>	<b>-0,464</b>	0,057
	p	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,596
Obim glave II blizanca	Ro	<b>0,301</b>	<b>0,542</b>	<b>-0,433</b>	-0,079
	p	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,459
Pol I blizanca	Ro	0,115	0,028	0,163	-0,127
	p	0,274	0,793	0,121	0,228
Pol II blizanca	Ro	0,175	0,091	-0,127	0,145
	p	0,095	0,390	0,226	0,103
Apgar I blizanca	Ro	<b>0,323</b>	<b>0,844</b>	<b>-0,315</b>	-0,082
	p	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,003</b>	0,447
Apgar II blizanca	Ro	<b>0,324</b>	<b>0,830</b>	<b>-0,299</b>	-0,116
	p	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,004</b>	0,280
Apgar oba blizanca	Ro	<b>0,491</b>		-0,111	-0,034
	p	<b>0,000</b>		0,269	0,737
Tip porođaja I blizanca	Ro	<b>-0,432</b>	-0,204	<b>0,438</b>	-0,147
	p	<b>0,000</b>	0,055	<b>0,000</b>	0,169
Tip porođaja II blizanca	Ro	-0,111	-0,125	<b>0,370</b>	-0,100
	p	0,302	0,242	<b>0,000</b>	0,351
Vreme završetka trudnoće I blizanca	Ro	<b>0,634</b>	<b>0,636</b>	-0,058	0,151
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,569	0,134
Vreme završetka trudnoće II blizanca	Ro	<b>0,634</b>	<b>0,636</b>	-0,058	0,151
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,569	0,134
NG u vreme porođaja I blizanca	Ro	<b>0,605</b>	<b>0,635</b>	-0,137	0,161
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,174	0,109
NG u vreme porođaja II blizanca	Ro	<b>0,605</b>	<b>0,635</b>	-0,138	0,162
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,172	0,107
Živorodenost I blizanca	Ro	<b>0,968</b>	<b>0,471</b>	0,175	0,166
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,082	0,099
Živorodenost II blizanca	Ro	<b>0,999</b>	<b>0,491</b>	0,123	0,184
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	0,222	0,067



Vreme porođaja (pre ili u terminu) kao i sama nedelja gestacije kada je došlo do završetka trudnoće bilo je povezano pozitivno sa godinama života majki, a negativno sa prethodnim paritetom.

Od svih ultrasonografskih parametara koji su određivani u prvom trimestru samo je debljina nuhalne translucencije za oba blizanca negativno korelirala sa vremenom porođaja. S druge strane, serumska koncentracija Beta HCG je pozitivno korelirala sa vremenom završetka ART blizanačke trudnoće.

Tabela 13. Korelacije vremena porođaja sa opštim podacima i dijagnostičkim testovima I trimestra

Parametri		Terminski porođaj	Vreme porođaja I blizanca	Vreme porođaja II blizanca	NG porođaja I blizanca	NG porođaja II blizanca
Godine života majke	Ro	<b>0,208</b>	<b>0,273</b>	<b>0,273</b>	<b>0,280</b>	<b>0,279</b>
	p	<b>0,038</b>	<b>0,006</b>	<b>0,006</b>	<b>0,005</b>	<b>0,005</b>
Predhodni porođaji	Ro	<b>-0,256</b>	<b>-0,348</b>	<b>-0,348</b>	<b>-0,355</b>	<b>-0,355</b>
	p	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Predhodni pobačaji	Ro	-0,089	-0,095	-0,095	-0,056	-0,055
	p	0,379	0,345	0,345	0,580	0,588
ART tip	Ro	0,009	-0,084	-0,084	-0,131	-0,132
	p	0,926	0,408	0,408	0,194	0,191
CRL I blizanca	Ro	-0,031	0,020	0,020	-0,022	-0,024
	p	0,760	0,840	0,840	0,827	0,816
NT I blizanca	Ro	<b>-0,288</b>	<b>-0,354</b>	<b>-0,354</b>	<b>-0,373</b>	<b>-0,373</b>
	p	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
CRL II blizanca	Ro	-0,106	-0,056	-0,056	-0,054	-0,054
	p	0,294	0,580	0,580	0,590	0,592
NT II blizanca	Ro	<b>-0,218</b>	<b>-0,248</b>	<b>-0,248</b>	<b>-0,230</b>	<b>-0,231</b>
	p	<b>0,047</b>	<b>0,013</b>	<b>0,013</b>	<b>0,021</b>	<b>0,021</b>
Amnion	Ro	0,000	-0,077	-0,077	-0,028	-0,029
	p	0,997	0,445	0,445	0,779	0,776
PAPPA	Ro	0,041	0,023	0,023	-0,002	-0,003
	p	0,683	0,823	0,823	0,982	0,977
Beta HCG	Ro	<b>0,253</b>	<b>0,264</b>	<b>0,264</b>	<b>0,234</b>	<b>0,235</b>
	p	<b>0,011</b>	<b>0,008</b>	<b>0,008</b>	<b>0,019</b>	<b>0,019</b>

Od ultrasonografskih parametara određivanih u drugom trimestru trudnoće dužina femura drugog tj. manjeg blizanca korelirala je pozitivno sa vremenom porođaja (pre ili u terminu), ali nije bila u korelaciji sa tačnom gestacionom nedeljom završetka trudnoće.

Kada smo analizirali laboratorijske parametre drugog trimestra trudnoće koncentracije Beta HCG kao i AFP bile su negativno povezane sa tačnom gestacionom nedeljom u vreme završetka trudnoće. Serumski nivoi Estriola u drugom trimestru trudnoće korelirali su pozitivno sa terminskim porođajem ART blizanaca.

Tabela 14. Korelacije vremena porođaja sa dijagnostičkim testovima II trimestra

Parametri		Terminski porođaj	Vreme porođaja I blizanca	Vreme porođaja II blizanca	NG porođaja I blizanca	NG porođaja II blizanca
AC I blizanca	Ro	0.027	0.045	0.045	-0.002	-0.002
	p	0.798	0.673	0.673	0.982	0.986
AC II blizanca	Ro	0.002	-0.023	-0.023	0.040	0.040
	p	0.997	0.826	0.826	0.706	0.706
BPD I blizanca	Ro	0.003	-0.014	-0.014	-0.036	-0.035
	p	0.981	0.898	0.898	0.735	0.743
BPD II blizanca	Ro	0.117	0.116	0.116	0.027	0.026
	p	0.266	0.269	0.269	0.798	0.803
FL I blizanca	Ro	0.134	0.153	0.153	0.081	0.080
	p	0.202	0.145	0.145	0.444	0.447
FL II blizanca	Ro	<b>0.219</b>	<b>0.222</b>	<b>0.222</b>	0.121	0.121
	p	<b>0.036</b>	<b>0.033</b>	<b>0.033</b>	0.249	0.252
FES I blizanca	Ro	<b>0,262</b>	<b>0,315</b>	<b>0,315</b>	<b>0,298</b>	<b>0,297</b>
	p	<b>0,011</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>
FES II blizanca	Ro	<b>0,258</b>	<b>0,315</b>	<b>0,315</b>	<b>0,279</b>	<b>0,278</b>
	p	<b>0,012</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>	<b>0,007</b>
Beta HCG	Ro	-0.135	-0.194	-0.194	<b>-0.221</b>	<b>-0.220</b>
	p	0.200	0.064	0.064	<b>0.035</b>	<b>0.035</b>
Estriol (E3)	Ro	<b>0.215</b>	0.184	0.184	0.099	0.098
	p	<b>0.039</b>	0.079	0.079	0.349	0.354
Alpha fetoprotein (AFP)	Ro	-0.166	-0.201	-0.201	<b>-0.245</b>	<b>-0.246</b>
	p	0.114	0.055	0.055	<b>0.019</b>	<b>0.018</b>
Inhibin	Ro	0.077	0.066	0.066	0.101	0.101
	p	0.467	0.531	0.531	0.337	0.338

Od ultrasonografskih parametara određivanih u trećem trimestru trudnoće samo je obim abdomena drugog tj. manjeg blizanca korelirao pozitivno vremenom porođaja (pre ili u terminu) kao i samom gestacionom nedeljom u vreme završetka ART blizanačke trudnoće.

Tabela 15. Korelacije vremena porođaja sa dijagnostičkim testovima III trimestra

Parametri		Terminski porođaj	Vreme porođaja I blizanca	Vreme porođaja II blizanca	NG porođaja I blizanca	NG porođaja II blizanca
BPD I blizanca	Ro	0,042	0,050	0,050	0,042	0,043
	p	0,690	0,635	0,635	0,692	0,685
BPD II blizanca	Ro	-0,159	-0,153	-0,153	-0,157	-0,157
	p	0,130	0,146	0,146	0,134	0,135
AC I blizanca	Ro	0,063	0,068	0,068	0,012	0,013
	p	0,552	0,518	0,518	0,907	0,903
AC II blizanca	Ro	<b>0,287</b>	<b>0,308</b>	<b>0,308</b>	<b>0,337</b>	<b>0,338</b>
	p	<b>0,006</b>	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
FL I blizanca	Ro	0,044	0,022	0,022	0,058	0,058
	p	0,679	0,835	0,835	0,583	0,581
FL II blizanca	Ro	0,034	0,020	0,020	0,045	0,046
	p	0,745	0,852	0,852	0,667	0,666
BFP I blizanca	Ro	-0,084	-0,069	-0,069	-0,044	-0,043
	p	0,426	0,516	0,516	0,680	0,683
BFP II blizanca	Ro	-0,111	-0,103	-0,103	-0,071	-0,071
	p	0,292	0,329	0,329	0,499	0,502
RIAU I blizanca	Ro	0,074	0,048	0,048	0,046	0,047
	p	0,481	0,650	0,650	0,664	0,657
RIAU II blizanca	Ro	0,023	0,005	0,005	0,062	0,063
	p	0,825	0,966	0,966	0,555	0,549
RICM I blizanca	Ro	0,166	0,136	0,136	0,100	0,101
	p	0,113	0,195	0,195	0,343	0,336
RICM II blizanca	Ro	0,016	0,003	0,003	-0,077	-0,077
	p	0,877	0,976	0,976	0,465	0,465
CTG I blizanca	Ro	0,078	0,061	0,061	0,068	0,068
	p	0,461	0,561	0,561	0,522	0,518
CTG II blizanca	Ro	0,108	0,100	0,100	0,182	0,183
	p	0,303	0,341	0,341	0,082	0,081

Dokazane su višestruke korelacije vremena završetka trudnoće sa različitim komplikacijama trudnoće. Od ispitivanih komplikacija, PPRM, FMU kai i postojanje anomalija su pozitivno korelirali sa vremenom završetka trudnoće. S druge strane gestacione komplikacije majke nisu bile značajno povezane sa vremenom porođaja ART blizanca.

Pored toga dobijene su i mnoge značajne korelacije vremena završetka ART blizanačkih trudnoća sa različitim podacima blizanaca na rođenju kao što su telesna težina, dužina i obim glave kao i način porođaja. Vreme završetka trudnoće je bilo značajno pozitivno povezano i sa ishodom ART blizanačke trudnoće.

Tabela 17. Korelacije vremena porođaja sa komplikacijama trudnoće

Parametri		Terminski porođaj	Vreme porođaja I blizanca	Vreme porođaja I blizanca	NG porođaja I blizanca	NG porođaja II blizanca
Komplikacije majke	Ro	0,087	0,151	0,151	0,161	0,162
	p	0,391	0,134	0,134	0,109	0,107
Komplikacije oba blizanca	Ro	-0,102	-0,058	-0,058	-0,137	-0,138
	p	0,315	0,569	0,569	0,174	0,172
Komplikacije I blizanca	Ro	<b>-0,216</b>	<b>-0,246</b>	<b>-0,246</b>	<b>-0,348</b>	<b>-0,349</b>
	p	<b>0,042</b>	<b>0,020</b>	<b>0,020</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Komplikacije II blizanca	Ro	<b>-0,265</b>	<b>-0,316</b>	<b>-0,316</b>	<b>-0,372</b>	<b>-0,373</b>
	p	<b>0,012</b>	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
IUGR I blizanca	Ro	-0,005	0,034	0,034	-0,016	-0,016
	p	0,960	0,740	0,740	0,878	0,872
IUGR II blizanca	Ro	0,041	0,067	0,067	0,023	0,023
	p	0,683	0,507	0,507	0,818	0,818
FMU I blizanca	Ro	<b>0,267</b>	<b>0,428</b>	<b>0,428</b>	<b>0,399</b>	<b>0,399</b>
	p	<b>0,010</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
FMU II blizanca	Ro	<b>0,295</b>	<b>0,434</b>	<b>0,434</b>	<b>0,426</b>	<b>0,426</b>
	p	<b>0,004</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Anomaiije I blizanca	Ro	0,184	<b>0,242</b>	<b>0,242</b>	<b>0,253</b>	<b>0,253</b>
	p	0,084	<b>0,022</b>	<b>0,022</b>	<b>0,017</b>	<b>0,017</b>
Anomalije II blizanca	Ro	<b>0,251</b>	<b>0,315</b>	<b>0,315</b>	<b>0,300</b>	<b>0,300</b>
	p	<b>0,018</b>	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>
Ruptura vodenjaka I blizanca	Ro	<b>0,687</b>	<b>0,680</b>	<b>0,680</b>	<b>0,661</b>	<b>0,661</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Ruptura vodenjaka I blizanca	Ro	<b>0,705</b>	<b>0,698</b>	<b>0,698</b>	<b>0,669</b>	<b>0,669</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Abrupcija placente I blizanca	Ro	-0,109	-0,080	-0,080	-0,090	-0,090
	p	0,289	0,437	0,437	0,382	0,382
Abrupcija placente II blizanca	Ro	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
	p	0,999	0,999	0,999	0,999	0,999

Tabela 16. Korelacije vremena porođaja sa podacima blizanaca na rođenju

Parametri		Terminski porođaj	Vreme porođaja I blizanca	Vreme porođaja II blizanca	NG porođaja I blizanca	NG porođaja II blizanca
Težina I blizanca	Ro	<b>0,599</b>	<b>0,632</b>	<b>0,632</b>	<b>0,725</b>	<b>0,725</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Težina II blizanca	Ro	<b>0,647</b>	<b>0,677</b>	<b>0,677</b>	<b>0,668</b>	<b>0,668</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Dužina I blizanca	Ro	<b>0,532</b>	<b>0,571</b>	<b>0,571</b>	<b>0,653</b>	<b>0,653</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Dužina II blizanca	Ro	<b>0,576</b>	<b>0,612</b>	<b>0,612</b>	<b>0,633</b>	<b>0,633</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Obim glave I blizanca	Ro	<b>0,610</b>	<b>0,645</b>	<b>0,645</b>	<b>0,704</b>	<b>0,704</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Obim glave II blizanca	Ro	<b>0,582</b>	<b>0,618</b>	<b>0,618</b>	<b>0,597</b>	<b>0,597</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Pol I blizanca	Ro	-0,018	0,004	0,004	-0,071	-0,071
	p	0,864	0,968	0,968	0,500	0,503
Pol II blizanca	Ro	0,090	0,116	0,116	0,072	0,073
	p	0,394	0,270	0,270	0,492	0,487
Apgar skor I blizanca	Ro	<b>0,554</b>	<b>0,595</b>	<b>0,595</b>	<b>0,637</b>	<b>0,637</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Apgar skor II blizanca	Ro	<b>0,552</b>	<b>0,591</b>	<b>0,591</b>	<b>0,651</b>	<b>0,651</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Apgar skor oba blizanca	Ro	<b>0,569</b>	<b>0,636</b>	<b>0,636</b>	<b>0,635</b>	<b>0,635</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Živorodenost I blizanca	Ro	<b>0,394</b>	<b>0,631</b>	<b>0,631</b>	<b>0,590</b>	<b>0,590</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Živorodenost II blizanca	Ro	<b>0,412</b>	<b>0,630</b>	<b>0,630</b>	<b>0,604</b>	<b>0,604</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Tip porođaja I blizanca	Ro	<b>-0,251</b>	<b>-0,343</b>	<b>-0,343</b>	<b>-0,371</b>	<b>-0,372</b>
	p	<b>0,018</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>
Tip porođaja II blizanca	Ro	-0,191	<b>-0,270</b>	<b>-0,270</b>	<b>-0,292</b>	<b>-0,292</b>
	p	0,073	<b>0,010</b>	<b>0,010</b>	<b>0,006</b>	<b>0,005</b>
Ishod za oba blizanca	Ro	<b>0,411</b>	<b>0,634</b>	<b>0,634</b>	<b>0,605</b>	<b>0,605</b>
	p	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

### 4.3. ROC analiza

Na tabeli 18 prikazani su rezultati ROC analize (granične vrednosti sa njihovom senzitivnošću i specifičnošću) potencijalnih prediktora (grafik 6 ultrasonografski i grafik 7 laboratorijski prediktori) ishoda za ART blizanačke trudnoće, a na tabeli 19 nalazi ROC analize potencijalnih prediktora (grafik 8 ultrasonografski i grafik 9 laboratorijski prediktori) vremena porođaja ART blizanaca.

Značajni prediktori ishoda ART blizanačke trudnoće bili su NT prvog većeg blizanca, dužina femura u 17. nedelji gestacije drugog tj. manjeg blizanca i serumski nivo AFP u 17. nedelji gestacije. S druge strane, značajni prediktori vremena porođaja bili su Beta HCG u 12. gestacionoj nedelji, NT prvog tj. većeg blizanca, CRL u 12. gestacionoj nedelji kao i FL u 17. gestacionoj nedelji drugog manjeg blizanca.

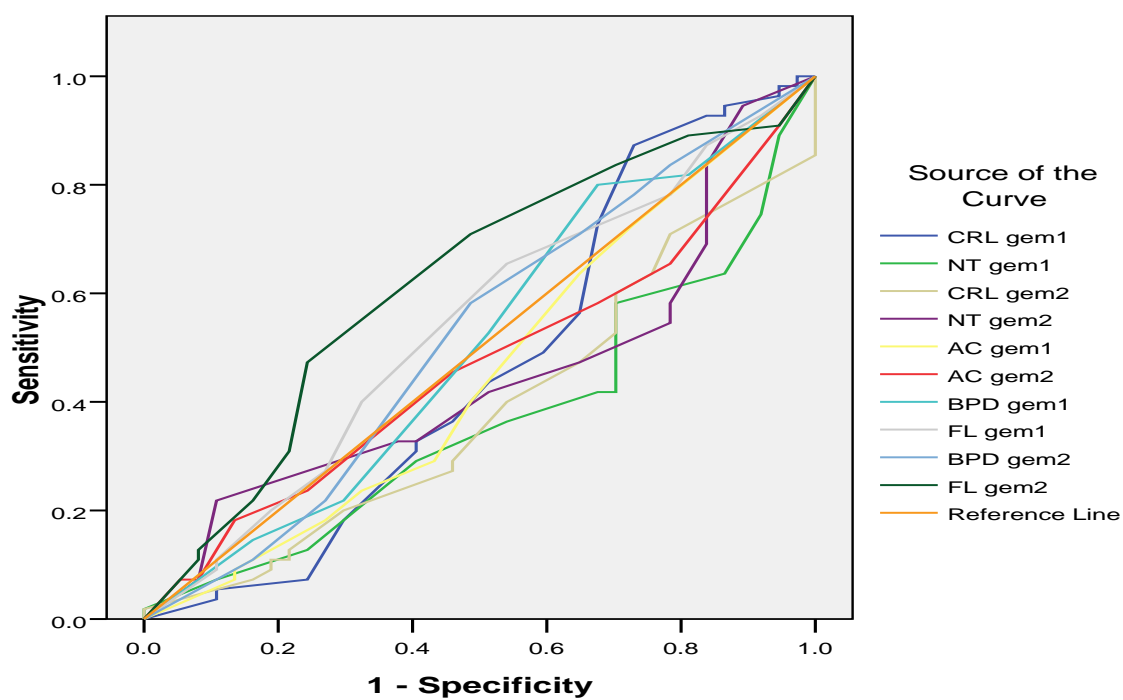
Tabela 18. ROC analiza potencijalnih prediktora ishoda za ART blizanačke trudnoće

Parametri	Area under the curve (AUC)	p	Cut-off vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
CRL bliznac I	0,464	0,564	55,00	72,70	33,40
NT bliznac I	0,370	<b>0,035</b>	1,85	58,20	30,00
CRL bliznac II	0,387	0,067	57,50	60,00	30,00
NT bliznac II	0,446	0,385	1,85	58,20	25,60
AC bliznac I	0,455	0,461	115,00	63,60	35,10
AC bliznac II	0,465	0,575	115,00	58,20	33,40
BPD bliznac I	0,506	0,924	33,50	70,90	40,22
BPD bliznac II	0,539	0,524	33,50	70,90	35,10
FL bliznac I	0,520	0,741	22,00	65,50	46,90
FL bliznac II	0,621	<b>0,041</b>	22,00	70,90	51,40
PAPPA 12 ng	0,556	0,362	0,845	67,30	54,10
Beta HCG 12 ng	0,608	0,081	0,845	61,80	51,40
Beta HCG 17 ng	0,546	0,459	0,845	63,60	54,10
Estriol (E3) 17 ng	0,565	0,295	0,875	67,30	48,80
AFP 17 ng	0,387	<b>0,048</b>	0,795	61,80	25,60
Inhibin 17 ng	0,511	0,864	0,795	67,30	43,20

Tabela 19. ROC analiza potencijalnih prediktora vremena porođaja ART blizanaca

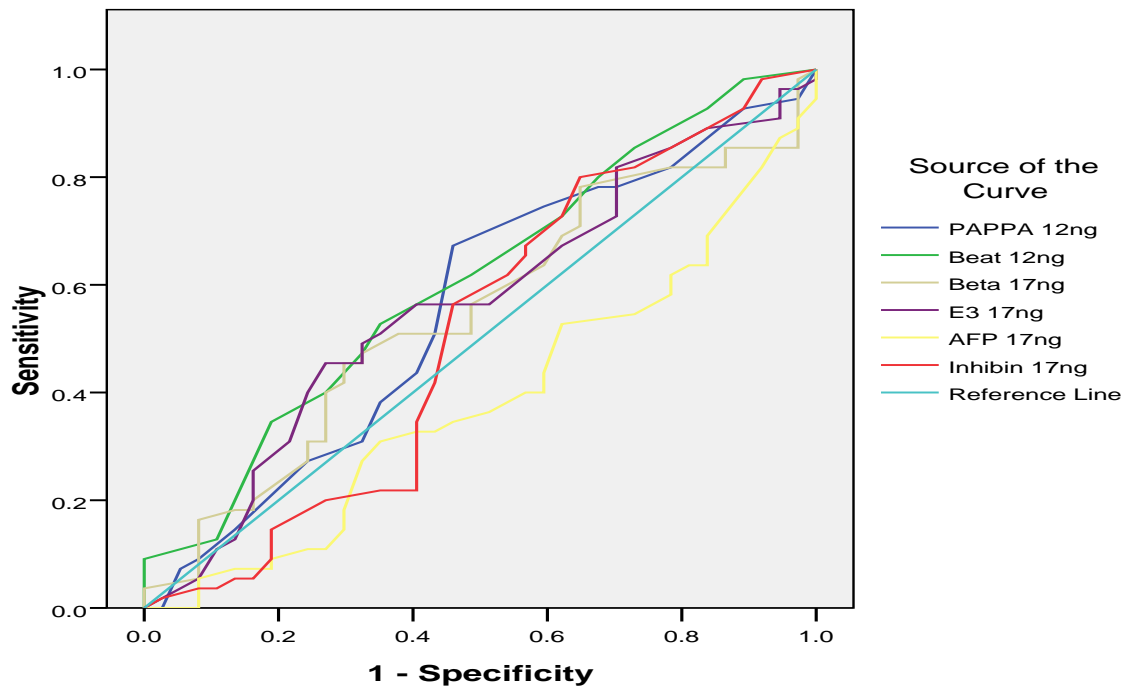
Parametri	Area under the curve (AUC)	p	Cut-off vrednost	Senzitivnost	Specifičnost
CRL blizanac I	0,440	0,322	56,50	53,00	32,70
NT blizanac I	0,381	<b>0,051</b>	1,95	53,00	30,30
CRL blizanac II	0,378	<b>0,045</b>	57,50	60,80	32,80
NT blizanac II	0,433	0,268	1,86	60,80	30,00
AC blizanac I	0,516	0,798	115,00	62,70	45,00
AC blizanac II	0,500	0,997	115,00	64,70	41,50
BPD blizanac I	0,501	0,981	33,50	68,60	44,30
BPD blizanac II	0,576	0,210	22,00	63,00	42,50
FL blizanac I	0,567	0,270	33,50	70,60	45,10
FL blizanac II	0,626	<b>0,039</b>	22,00	68,60	46,30
PAPPA 12 ng	0,546	0,446	0,81	74,50	40,10
Beta HCG 12 ng	0,630	<b>0,033</b>	0,81	76,50	41,50
Beta HCG 17 ng	0,503	0,956	0,82	64,70	31,70
Estriol (E3) 17 ng	0,491	0,884	0,85	55,00	30,20
AFP 17 ng	0,404	0,114	0,87	54,90	41,50
Inhibin 17 ng	0,544	0,465	0,80	64,70	40,90

Grafik 6. Ultrasonografski prediktori ishoda trudnoća sa ART blizancima



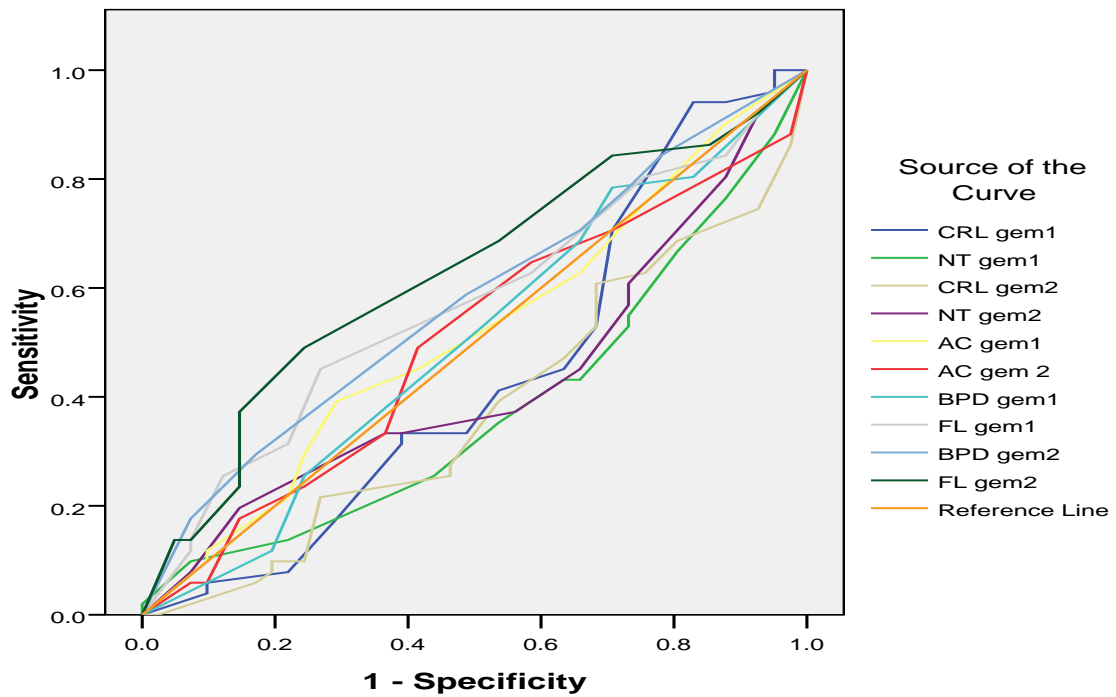
Diagonal segments are produced by ties.

Grafik 7. Laboratorijski prediktori ishoda trudnoća sa ART blizancima



Diagonal segments are produced by ties.

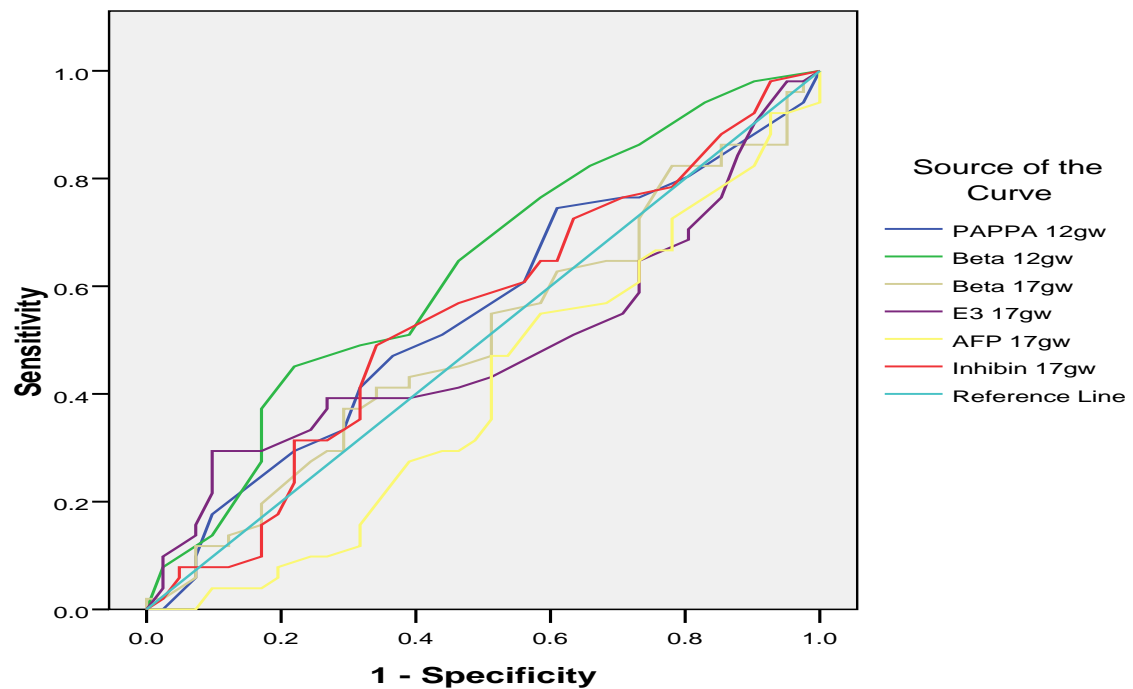
Grafik 8. Ultrasonografski prediktori vremena porođaja ART blizanaca



Diagonal segments are produced by ties.



Grafik 9. Laboratorijski prediktori vremena porođaja ART blizanaca



Diagonal segments are produced by ties.

#### 4.4. Modeli predikcije

U studiji je dobijen značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih testova prvog trimestra trudnoće – ultrazvuk i laboratorijske analize (B=1,815; Wald=39,675; Nagelkerke  $R^2=0,751$ ;  $\chi^2=53,911$ ;  $p=0,001$ ; explained variance=96,0%).

Prema modelu značajni prediktori su bili CRL prvog i NT oba blizanca, dok su godine života majke i paritet bili konfaunder parametri ovog modela.

Ishod ART blizanaca = 5.944 – 0,249 x godine života majke – 4.234 x broj predhodnih porođaja + 0,134 x CRL I blizanca – 3,381 x NT I blizanca – 3,629 x NT II blizanca

Takođe, dobijen je i značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih testova drugog trimestra trudnoće – ultrazvuk i laboratorija (B=2,663; Wald=39,762; Nagelkerke  $R^2=,0989$ ;  $\chi^2=44,360$ ; p=0,001; explained variance=90,0%).

Prema modelu značajni prediktori su bili AC i FL prvog blizanca. Godine života majke su imale konfaunding efekat u ovom modelu.

Ishod ART blizanca =  $- 427,211 - 0,298 \times \text{godine života majke} + 0,596 \times \text{AC I blizanca} - 0,476 \times \text{FL I blizanca}$

Kada smo analizirali dijagnostičke (ultrazvuk i laboratorija u prvom trimestru) prediktore Apgar skora blizanca nastalih ART dobijen je značajan model (B=0,201; Wald=0,997; Nagelkerke  $R^2=0,620$ ;  $\chi^2=21,633$ ; p=0,010; explained variance=65,0%).

Prema modelu značajni prediktor je bio samo NT prvog blizanca. Paritet je bio konfaunding u ovom modelu.

Apgar ART blizanca =  $4,811 - 1,270 \times \text{broj predhodnih porođaja} - 1,294 \times \text{NT I blizanca}$

S druge strane, za dijagnostičke testove drugog trimestra (ultrazvuk i laboratorijske analize) kao prediktore Apgar skora blizanca nastalih ART nije dobijen je značajan model ( $\chi^2=23,106$ ; p=0,082).

U studiji je takođe uspostavljen značajan model za predikciju vremena završetka ART blizanačke trudnoće na osnovu dijagnostičkih testova prvog trimestra trudnoće – ultrazvuk i laboratorijske analize (B=0,041; Wald=0,140; Nagelkerke  $R^2=0,628$ ;  $\chi^2=38,664$ ; p=0,001; explained variance=73,0%).

Prema njemu značajni prediktori su bili PAPPA i Beta HCG kao i NT prvog većeg blizanca. Godine života majke i predhodni paritet su imali konfaunding efekat i u ovom modelu.

Vreme završetka ART blizanačke trudnoće =  $3.054 - 1.142 \times \text{PAPPA} - 1.263 \times \text{Beta HCG} - 0.940 \times \text{NT I blizanca} - 2.128 \times \text{broj predhodnih porođaja} + 0.104 \times \text{godine života majke}$

Za dijagnostičke testove drugog trimestra (ultrazvuk i laboratorijske analize) kao prediktore vremena završetka ART blizanačke trudnoće nije dobijen je značajan model ( $\chi^2=22.355$ ;  $p=0.217$ ).

## **5. DISKUSIJA**

Studija je obuhvatila 100 trudnica koje su u proseku imale 35.44 godina života. Više od 70% ispitivanih pacijentkinja su bile nulipare, dok je manji broj žena imao ART kao terapiju sekundarnog infertiliteta.

Većina blizanaca imala je sve biometrijske i laboratorijske vrednosti u referentnom obsegu za gestacionu nedelju. Prosečna telesna težina oba blizanca na rođenju je iznosila oko 2 kg, a Apgar skor na rođenju je u proseku bio oko 7 kako za prvog tako i drugog blizanca, što ukazuje na dobar ishod trudnoće u većini slučajeva ART blizanaca. Takvi podaci se sreću i u svetskoj literaturi novijeg datuma<sup>115</sup>.

Neke studije su procenjivale klinički ishod kod prevremenog porođaja u blizanačkim trudnoćama i da se uoči da li su neki perinatalni, hirurški i akušerski parametri povezani sa kliničkim ishodima.

Rezultati su pokazali da je starija gestacijska nedelja ključna za prihvatljivu telesnu masu ploda na rođenju i bolji Apgar skor nakon rođenja. U 2006. godini, 60% blizanaca rođenih u Sjedinjenim Državama je bilo telesne težine manje od 2500g.

Moraju se uložiti naponi kako bi se omogućilo održavanje trudnoće kod većih gestacijskih nedelja, a postizanje prihvatljivog fetalnog rasta može rezultirati boljom prognozom, što se vidi po Apgar skoru u prvom minutu. Postoji istraživanje u kome su procenili stopu smrtnosti neonatalne populacije među diskordantnim blizancima klasifikovanim prema težini rođenja manjeg blizanca . Autori su pokazali značajno veću neonatalnu smrtnost među blizancima gde je manji bliznac bio mali za gestacijsku starost<sup>116</sup>.

U ispitivanom uzorku ART blizanaca značajno više je bilo rođeno u terminu (nakon 35 gestacijskih nedelja). Registrovali smo 8 slučajeva pobačaja pre 12. GN, 8 ranih prevremenih porođaja pre 24. GN, dok je 33 para blizanaca rođeno između 24. i 33. GN. Većina blizanaca bila je živorođena , porođaj je bio uglavnom carskim rezom. Nije bilo značajnih razlika u živorođenosti kao ni kategorijama Apgar skorova ( $\leq 7$  /  $\geq 8$ ) između prvog i drugog gemela. Kod 7 slučajeva Apgar skorovi blizanaca su bili značajno različiti. I sami

ishodi su bili slični za oba blizanca. Ipak, kod jedne pacijentkinje nastupio je smrtni ishod jednog blizanca, dok je drugi živorođen. Gledano ukupno, ishod za oba blizanca je u 86% slučajeva bio dobar. Slične rezultate nalazimo i u referentnoj literaturi. U nekim istraživanjima i meta-analizama utvrđeno je da su IVF blizanci imali mali, ali znatno veći rizik od dva najvažnija činioca neonatalnog morbiditeta i mortaliteta – prevremenog porođaja i male telesne mase na rođenju. Pored toga, IVF blizanci imaju povećan rizik od porođaja <32-33 nedelje i nižu srednju težinu na rođenju<sup>117</sup>.

Postoji veliki broj potencijalnih objašnjenja za povećanje rizika za loš perinatalni ishod u blizanačkim trudnoćama nastalim IVF-om, uključujući samu IVF proceduru, neplodnost ili oboljenja koja uzrokuju neplodnost, povećan nadzor, pojavu spontanih prevremenih porođaja jednake stope nakon IVF i spontanijih koncepcija ili kombinacije ovih.

Generalno niži procenat monohorionskih blizanaca nakon IVF-a nego spontane koncepcije sugeriraju da blizanci IVF-a treba da imaju bolje rezultate, a ne lošije koji su primećene.

Svi IVF centri bi trebali prijaviti težinu na rođenju i gestacijsku starost pri objavi svih IVF ciklusa. Blizanci nakon IVF-a su u značajno povećanom riziku od prevremenog porođaja (oba <37 nedelje i <32-33 nedelje), a niska telesna masa na rođenju i niža srednja težina na rođenju u poređenju sa spontano nastalim blizancima posle evaluacije starosti majke su posledica često i drugih faktora. Kod značajno više (59%) ispitivanih trudnica nisu registrovane gestacijske bolesti i druge komplikacije tokom trudnoće. Najčešća komplikacija trudnoće bila je gestacijska hipertenzija. I komplikacije blizanaca su bile relativno retke u našem uzorku (manje od 30%). Abrupcija posteljice je registrovana u samo jednoj trudnoći. Zastoj u rastu je nastupio kod 11, dok su anomalije bile ultrasonografski registrovane kod devet blizanaca.

Godine života majke su bile značajno pozitivno, a ART tip negativno povezani sa ishodom za oba blizanca. Broj predhodnih pobačaja je negativno korelirao sa komplikacijama oba blizanca u aktuelnoj trudnoći, a broj predhodnih trudnoća je korelirao negativno sa ishodom i Apgar skorom oba blizanca.

Ultrazvuk je značajno sredstvo u svakoj fazi kontrole blizanačkih trudnoća , što omogućava detaljno antenarno procenjivanje anatomije i fiziologije fetusa . Kako se povećava učestalost blizanačkih trudnoća , a testovi skrininga se dokazuju u ovoj važnoj visokorizičnoj populaciji, potreba obstetričara da bude upoznat sa ograničenjima i implikacijama skrininga kod blizanačkih trudnoća samo će se povećati <sup>118</sup>. Buduće istraživanje će potvrditi korištenje NIPT-a kod blizanačkih trudnoća, identifikovati dalje testove za predviđanje prevremenog porođaja.

Od ultrasonografskih parametara određivanih u prvom trimestru trudnoće debljina nihalne translucence oba blizanca je negativno korelirao sa ishodom, dok je NT prvog većeg blizanca takođe negativno korelirao i sa Apgarom oba blizanca.

S druge strane, od laboratorijskih parametara određivanih u prvom trimestru trudnoće serumska koncentracija Beta HCG je bila povezana pozitivno sa ishodom i Apgar skorom za oba blizanca.

Od ultrasonografskih parametara određivanih u drugom trimestru trudnoće BPD drugog manjeg blizanca je korelirao pozitivno sa ishodom za oba blizanca, dok je dužina femura drugog manjeg blizanca pozitivno korelirala sa Apgarom oba blizanca. Nalazi fetalne ehokardiografije su bili pozitivno povezani sa ishodom i Apgar skorom za oba blizanca.

S druge strane od laboratorijskih parametara određivanih u drugom trimestru trudnoće serumska koncentracija Beta HCG je bila negativno povezana sa ishodom za oba blizanca, kao i gestacionim komplikacijama majke.

Od ultrasonografskih parametara određivanih u trećem trimestru trudnoće samo je obim abdomena drugog manjeg blizanca korelirao pozitivno sa Apgar skorom oba blizanca, dok je protok kroz arteriju uterinu drugog manjeg blizanca korelirao negativno sa pojavom komplikacija oba blizanca tokom trudnoće. Nalaz CTG-a za oba blizanca je bio pozitivno povezan sa Apgar skorom, a negativno sa komplikacijama oba blizanca.

Dokazane su višestruke korelacije ishoda i Apgar skora za oba blizanca sa različitim komplikacijama trudnoće. S druge strane komplikacije plodova i majke nisu bile povezane.

Takođe, kada je ukupno gledano za oba blizanca postojanje komplikacija nije bilo povezano niti sa ishodom niti Apgar skorom.

Postojanje PPRM-a je značajno pozitivno koreliralo sa ishodom i Apgarom oba blizanca, dok s druge strane intrauterini zaostoj u rastu plodova nije bio povezana sa konačnim ishodom trudnoće.

Pored toga dobijene su i mnoge značajne korelacije ishoda i Apgar skora za oba blizanca sa različitim podacima blizanaca na rođenju kao što su telesna težina, dužina i obim glave kao i način porođaja.

Vreme završetka trudnoće (NG) bilo je pozitivno povezano sa ishodom i Apgar skorom za oba blizanca, ali nije koreliralo sa pojavom gestacionih komplikacija kod ART blizanaca.

Vreme porođaja (pre ili u terminu) kao i sama nedelja gestacije kada je došlo do završetka trudnoće bilo je povezano pozitivno sa godinama života majki, a negativno sa prethodnim paritetom.

Od svih ultrasonografskih parametara koji su određivani u prvom trimestru samo je debljina nuhalne translucencije za oba blizanca negativno korelirala sa vremenom porođaja.

S druge strane, serumska koncentracija Beta HCG je pozitivno korelirala sa vremenom završetka ART blizanačke trudnoće.

Od ultrasonografskih parametara određivanih u drugom trimestru trudnoće dužina femura drugog tj. manjeg blizanca korelirala je pozitivno sa vremenom porođaja (pre ili u terminu), ali nije bila u korelaciji sa tačnom gestacionom nedeljom završetka trudnoće.

Kada smo analizirali laboratorijske parametre drugog trimestra trudnoće koncentracije Beta HCG kao i AFP bile su negativno povezane sa tačnom gestacijskom nedeljom u vreme završetka trudnoće.

Serumski nivoi Estriola u drugom trimestru trudnoće korelirali su pozitivno sa terminskim porođajem ART blizanaca.

Nekoliko studija su identifikovale povišene nivoe b -humanog horionskog gonadotropina (hCG) i a-fetoproteina koji su povezani sa povećanim rizikom od prevremenog porođaja u cervikovaginalnim tečnostima među asimptomatskim trudnicama. U prospektivnoj kohortnoj studiji 540 asimptomatskih žena, cervikovaginalni hCG veći od 77,8 mIU / mL imao je osetljivost 87,5%, specifičnost 97% u identifikaciji žena sa prevremenim porođajem pre  $\leq$  34 nedelje gestacije. Povišeni nivoi a-fetoproteina bili su takođe povezani sa predviđanjem ranog i kasnog prevremenog porođaja. U studiji gde je sprovedeno praćenje 127 slučaja kod asimptomatskih žena i ispitivan alfa-fetoprotein u 24. i 28. nedelji gestacije i nakon toga učestalost prevremenog porođaja. Za alfa -fetoprotein izmeren u 24. oj nedelji gestacije utvrđeno je da povišene vrednosti (> 90. percentile) povećavaju rizik od spontanog prevremenog porođaja<sup>119</sup>.

Od ultrasonografskih parametara određivanih u trećem trimestru trudnoće samo je obim abdomena drugog tj. manjeg blizanca korelirao pozitivno vremenom porođaja (pre ili u terminu) kao i samom gestacionom nedeljom u vreme završetka ART blizanačke trudnoće.

Dokazane su višestruke korelacije vremena završetka trudnoće sa različitim komplikacijama trudnoće. Od ispitivanih komplikacija, PPRM, FMU kao i postojanje anomalija su pozitivno korelirali sa vremenom završetka trudnoće. S druge strane gestacione komplikacije majke nisu bile značajno povezane sa vremenom porođaja ART blizanaca.

Pored toga dobijene su i mnoge značajne korelacije vremena završetka ART blizanačkih trudnoća sa različitim podacima blizanaca na rođenju kao što su telesna težina, dužina i obim glave kao i način porođaja. Vreme završetka trudnoće je bilo značajno pozitivno povezano i sa ishodom ART blizanačke trudnoće.

Alfa-fetoprotein (AFP), humani horionski gonadotropin (hCG), i plazma protein povezani sa trudnoćom (PAPP) - Korišćeni su za skrining fetalne aneuploidije, defekt nervne cevi i druge fetalne abnormalnosti u prvom ili drugom tromesečju trudnoće.



Abnormalne vrednosti ovih serumskih analiza takođe su povezani sa nepovoljnim trudnoće kod žena sa normalnim fetusima . Iako je nekoliko studija prijavilo inverznu vezu između povišenih nivoa AFP u serumu u drugom tromesečju trudnoće i gestacijske nedelje pri porođaju kod žena sa blizanačkim trudnoćama koje nisu komplikovane defektima neuralne cevi, samo jedna studija pokazuje tačnost AFP-a da predviđa prevremeni porođaj u ovoj populaciji<sup>120</sup>.

Prediktivna sposobnost povišenih nivoa AFP-a majke u 15-20 nedelja za prevremeni porođaj pre 34. nedelje gestacije bili su skromni (osetljivost od 30%, specifičnost od 88% i pozitivne i negativne pokazatelje verovatnoće 2.4 i 0.8, respektivno). Postoje 4 studije koje su procenjivale serumski nivo drugog trimestra hCG ili nivo seruma u prvom trimestru slobodnog b-hCG za predviđanje prevremenog porođaja kod pacijentkinja sa blizanačkim trudnoćama i normalnim fetusima. Sve u svemu, prediktivna vrednost za visok nivo maternalnog serumskog nivoa hCG (0,5 MoM ili > 3 MoM) ili slobodnog b-hCG (> 75th percentile ili > 90th percentile) za prevremeni porođaj pre 32, pre 34 i pre 37 nedelje gestacije. Neke studije su procenile tačnost merenja u prvom trimestru nivoa PAPP-A za predviđanje prevremenog porođaja pacijentkinje sa blizancima žene sa dvostrukim gestacijama i normalnim fetusima. Ukupna prediktivna vrednost sa niskim serumskim nivoima PAPP-A, za za prevremeni porođaj pre 32, pre 34 i pre 37 nedelje gestacije je minimalna (osetljivost u rasponu od 5-56%, specifičnosti od 78-95% i pozitivne i negativne pokazatelje verovatnoće od 1,0-2,9 i 0,6-1,0, redom)<sup>121</sup>.

Značajni prediktori ishoda ART blizanačke trudnoće bili su NT prvog većeg blizanca, dužina femura u 17. nedelji gestacije drugog tj. manjeg blizanca i serumski nivo AFP u 17. nedelji gestacije.

S druge strane, značajni prediktori vremena porođaja bili su Beta HCG u 12. gestacionoj nedelji, NT prvog tj. većeg blizanca, CRL u 12. gestacionoj nedelji kao i FL u 17. gestacionoj nedelji drugog manjeg blizanca.

U velikom neselektovanom uzorku blizanačkih trudnoća , CRL neusklađenost (razlika CRL I i II gemela)  $\geq 10\%$  je povezana sa ishodom prevremenog porođaja pre 34. nedelje gestacije, razlici u telesnoj masi na rođenju  $\geq 20\%$ . U monohorionskim blizanačkim

trudnoćama (MC), CRL neusklađenost  $\geq 10\%$  je povezana sa fetalnom asfiksijom na rođenju  $\geq 20\%$  i telesnoj masi na rođenju. Nedostatak konsenzusa o stepenu neusklađenosti koji je povezan sa komplikacijama je od velike važnosti prilikom upoređivanja rezultata. Nivo diskordance koji se koristi u drugim studijama varirao je između 5% i 20% 5,8-13,15,21.

Neke ROC krive za procenu CRL-a kao prediktora gubitka fetusa i prevremenog porođaja pre 34. nedelje blizanačkih trudnoća kod dihorionskih blizanaca (DC) pokazale su optimalno ograničenje razdvajanja CRL-a na 5,85% i 4,14%, respektivno<sup>122</sup>. Prevremeni porođaj i prevremena pretermninska rupture membrana su značajno povezani sa razlikom CRL-a u studiji Fareeduddin-ai sa 11, iako je bilo ograničenja u njihovoj studiji, kao što je mali uzorak (n = 78). Harper i sar. 15 su koristili CRL neusklađenost od  $> 11\%$  (85. centile) i utvrdili da je gubitak makar jednog fetusa pre 20. nedelje signifikanan<sup>123</sup>. U nekim studijama veza između CRL disordance i gubitka fetusa nije bila značajna za bilo koju vrednost CRL diskordanse istraživane u DC i MC blizanačkim trudnoćama . U skladu sa velikim brojem studija, postoji povezanost između neusklađenosti CRL-a i neravnoteže u telesnoj masi na rođenju. Tai i Grobman su konstruisali ROC krivu za prognoziranje disordancije rođene težine CRL disordancijom i pronašli AUC od 0,72<sup>124</sup>.

U ovoj studiji je dobijen značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih testova prvog trimestra trudnoće – ultrazvuk i laboratorijske analize.

Prema modelu značajni prediktori su bili CRL prvog i NT oba blizanca, dok su godine života majke i paritet bili konfaunder parametri ovog modela.

Takođe, dobijen je i značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih testova drugog trimestra trudnoće – ultrazvuk i laboratorijske analize. Prema modelu značajni prediktori su bili AC i FL prvog blizanca. Godine života majke su imale konfaunding efekat u ovom modelu.

Kada smo analizirali dijagnostičke (ultrazvuk i laboratorija u prvom trimestru) prediktore Apgar skora blizanaca nastalih ART dobijen je značajan model. Prema modelu značajni prediktor je bio samo NT prvog blizanca. Paritet je bio konfaunding u ovom modelu.

S druge strane, za dijagnostičke testove drugog trimestra (ultrazvuk i laboratorijske analize) kao prediktore Apgar skora blizanaca nastalih ART nije dobijen je značajan model.

U studiji je takođe uspostavljen značajan model za predikciju vremena završetka ART blizanačke trudnoće na osnovu dijagnostičkih testova prvog trimestra trudnoće – ultrazvuk i laboratorijske analize. Prema njemu značajni prediktori su bili PAPPa i Beta HCG kao i NT prvog većeg blizanca. Godine života majke i predhodni paritet su imali konfauding efekat i u ovom modelu.

Za dijagnostičke testove drugog trimestra (ultrazvuk i laboratorijske analize) kao prediktore vremena završetka ART blizanačke trudnoće nije dobijen je značajan model.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Studijom je obuhvaćeno 100 trudnica čija trudnoća je nastala postupcima ART. Ishodi praćenih trudnoća su po oba blizanca bili dobri u 86% (živorođeni blizanci u terminu). Gestacione komplikacije su bile relativno retke u našem uzorku (manje od 30%).

2. U našoj studiji dokazane su višestruke korelacije nalaza dijagnostičkih testova I, II i III trimestra trudnoće (biohemijskih i laboratorijskih) kao i drugih ispitivanih parametara majki i blizanaca sa ishodima trudnoće, vremenom rođenja ART blizanaca, Apgar skorovima na rođenju za oba blizanca kao i sa različitim komplikacijama trudnoće.

3. U studiji je dobijen značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih skrining testova prvog trimestra trudnoće. Prema modelu značajni prediktori su bili CRL prvog i NT oba blizanca.

Dobijen je i značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih skrining testova drugog trimestra trudnoće. Prema modelu značajni prediktori su bili AC i FL prvog blizanca.

U studiji je takođe uspostavljen značajan model za predikciju vremena završetka ART blizanačkih trudnoća na osnovu dijagnostičkih skrining testova prvog trimestra trudnoće. Prema njemu značajni prediktori su bili PAPP-A i Beta HCG, kao i NT prvog ili većeg blizanca.

Analiza dijagnostičkih prediktora Apgar skora blizanaca, nastalih ART, dobijen je značajan model, prema kome je značajan prediktor bio samo NT prvog blizanca. Analiza dijagnostičkih skrining testova drugog trimestra nije dala značajan model, kako u predikciji vremena završavanja ovih trudnoća, tako ni APGAR skora novorođenčadi.

4. Naša studija je potvrdila da prenatalni neinvazivni fetalni skrining ima značajnu ulogu u predikciji nepovoljnog toka i ishoda blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja.

## **8. LITERATURA**

1. van Beijsterveldt CE, Bartels M, Boomsma DI, Pregnancy, Comparison of Naturally Conceived and IVF-DZ Twins in the Netherlands Twin Registry: A Developmental Study 2011;
2. Jauniaux E, Ben-Ami I, Maymon R. Do assisted-reproduction twin pregnancies require additional antenatal care? *Reprod Biomed Online*. 2013; 26(2):107-19.
3. Marchand E, Poncelet C, Carbillon L, Pharisien I, Tigaizin A, Chanelles O. Is there more complications with pregnancies from the assisted reproductive technology than spontaneous pregnancies? A retrospective study over 6 years *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2011; 40(6):522-8.
4. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Bomba-Opon D, Wielgos MJ. IVF versus spontaneous twin pregnancies--which are at higher risk of complications? *Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(12):2725-8.
5. Laskov I, Michaan N, Cohen A, Tsafrir Z, Maslovitz S, Kupferminc M, Lessing J, Many A. Outcome of Twin pregnancy in women  $\geq 45$  years old: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012.
6. Ben-Ami I, Edel Y, Barel O, Vaknin Z, Herman A, Maymon R. Do assisted conception twins have an increased risk for anencephaly? *Hum Reprod*. 2011; 26(12):3466-71.
7. Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, Kim YH. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Hum Genet*. 2011; (1):98-103.
8. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, Biolcati M, Arduino S, Spinelli R, Delle Piane L, Revelli A, Todros T. IVF twins have similar obstetric and neonatal

- outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21(3):422-8.
9. Florjanski J, Zimmer M, Borowiec Z, Pomorski M, Filipowski H. Complication rates in the second and third trimester of spontaneous twin pregnancies and twin pregnancies after in vitro fertilization. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010; 31(3):384-9.
  10. Gjerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Human Reproduction Update*. 2012; 18(4):350-9.
  11. Orlandi F, Rossi C, Allegra A, Krantz D, Hallahan T, Orlandi E, Macri J. First trimester screening with free b-hCG, PAPP-A and nuchal translucency in pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenat Diagn*. 2002; 22: 718–721.
  12. Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenat Diagn*. 2008; 28: 49-52.
  13. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:1203.
  14. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:156.
  15. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:494.e1.
  16. Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, et al. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96:98.

17. Glinianaia SV, Obeysekera MA, Sturgiss S, Bell R. Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study. *Hum Reprod* 2011; 26:2549.
18. McPherson JA, Odibo AO, Shanks AL, et al. Impact of chorionicity on risk and timing of intrauterine fetal demise in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:190.e1.
19. Chasen ST, Chervenak FA. What is the relationship between the universal use of ultrasound, the rate of detection of twins, and outcome differences? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:66.
20. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, et al. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329:821.
21. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. The Helsinki Ultrasound Trial. *Lancet* 1990; 336:387.
22. Waldenström U, Axelsson O, Nilsson S, et al. Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1988; 2:585.
23. Newman RB, Ellings JM. Antepartum management of the multiple gestation: the case for specialized care. *Semin Perinatol* 1995; 19:387.
24. Emery SP, Bahtiyar MO, Dashe JS, et al. The North American Fetal Therapy Network Consensus Statement: prenatal management of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1236.
25. Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:863.

26. Wan JJ, Schrimmer D, Taché V, et al. Current practices in determining amnionicity and chorionicity in multiple gestations. *Prenat Diagn* 2011; 31:125.
27. Blumenfeld YJ, Momirova V, Rouse DJ, et al. Accuracy of sonographic chorionicity classification in twin gestations. *J Ultrasound Med* 2014; 33:2187.
28. Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, et al. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:350.
29. Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, et al. Prediction of chorionicity in twin pregnancies at 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 2002; 109:182.
30. Scardo JA, Ellings JM, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1376.
31. Bora SA, Papageorghiou AT, Bottomley C, et al. Reliability of transvaginal ultrasonography at 7-9 weeks' gestation in the determination of chorionicity and amnionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:618.
32. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, et al. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:804.
33. Matias A, La Sala GB, Blickstein I. Early loss rates of entire pregnancies after assisted reproduction are lower in twin than in singleton pregnancies. *Fertil Steril* 2007; 88:1452.
34. Misra DP, Ananth CV. Infant mortality among singletons and twins in the United States during 2 decades: effects of maternal age. *Pediatrics* 2002; 110:1163.
35. Kristiansen MK, Joensen BS, Ekelund CK, et al. Perinatal outcome after first-trimester risk assessment in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a population-based register study. *BJOG* 2015; 122:1362.



36. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, et al. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol* 2016; 127:631.
37. Carter EB, Bishop KC, Goetzinger KR, et al. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:390.e1.
38. Witteveen T, Van Den Akker T, Zwart JJ, et al. Severe acute maternal morbidity in multiple pregnancies: a nationwide cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:641.e1.
39. Kametas NA, McAuliffe F, Krampfl E, et al. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102:806.
40. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:557.
41. Kuleva M, Youssef A, Maroni E, et al. Maternal cardiac function in normal twin pregnancy: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:575.
42. Ghi T, degli Esposti D, Montaguti E, et al. Maternal cardiac evaluation during uncomplicated twin pregnancy with emphasis on the diastolic function. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:376.e1.
43. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:938.
44. Krotz S, Fajardo J, Ghandi S, et al. Hypertensive disease in twin pregnancies: a review. *Twin Res* 2002; 5:8.

45. Fischer RL, Bianculli KW, Hediger ML, Scholl TO. Maternal serum uric acid levels in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1995; 85:60.
46. Hsu CD, Chung YK, Lee IS, et al. Maternal serum uric acid levels in preeclamptic women with multiple gestations. *Am J Perinatol* 1997; 14:613.
47. Fischer RL, Weisberg LS, Hediger ML. Etiology of third-trimester maternal hyperuricemia in nonpreeclamptic twin gestations. *Obstet Gynecol* 2001; 97:62.
48. Cohen SB, Kreiser D, Erez I, et al. Effect of fetal number on maternal serum uric acid concentration. *Am J Perinatol* 2002; 19:291.
49. Sarhanis P, Pugh DH. Resolution of pre-eclampsia following intrauterine death of one twin. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:159.
50. Hagay ZJ, Levy R, Zalel Y, Weissman A. Single fetal demise in twin gestation resulting in the resolution of severe pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56:137.
51. Audibert F, Salomon LJ, Castaigne-Meary V, et al. Selective termination of a twin pregnancy as a treatment of severe pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110:68.
52. Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, et al. Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:912.
53. Sivan E, Maman E, Homko CJ, et al. Impact of fetal reduction on the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2002; 99:91.
54. Roach VJ, Lau TK, Wilson D, Rogers MS. The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38:56.

55. Buhling KJ, Henrich W, Starr E, et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269:33.
56. Henderson CE, Scarpelli S, LaRosa D, Divon MY. Assessing the risk of gestational diabetes in twin gestation. *J Natl Med Assoc* 1995; 87:757.
57. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:517.
58. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, et al. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med* 2007; 26:1491.
59. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod* 2008; 23:1306.
60. Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15:313.
61. Chen CJ, Wang CJ, Yu MW, Lee TK. Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei city. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1992; 41:197.
62. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2013; 32:1083.
63. Bahtiyar MO, Emery SP, Dashe JS, et al. The North American Fetal Therapy Network consensus statement: prenatal surveillance of uncomplicated monochorionic gestations. *Obstet Gynecol* 2015; 125:118.

64. Pettit KE, Merchant M, Machin GA, et al. Congenital heart defects in a large, unselected cohort of monozygotic twins. *J Perinatol* 2013; 33:457.
65. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:700.
66. Hartley RS, Hitti J, Emanuel I. Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1173.
67. Blickstein I, Keith LG. Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:170.
68. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, et al. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004; 103:71.
69. Branum AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003; 101:570.
70. Yinon Y, Mazkereth R, Rosentzweig N, et al. Growth restriction as a determinant of outcome in preterm discordant twins. *Obstet Gynecol* 2005; 105:80.
71. Demissie K, Ananth CV, Martin J, et al. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2002; 100:474.
72. Kingdom JC, Nevo O, Murphy KE. Discordant growth in twins. *Prenat Diagn* 2005; 25:759.
73. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolc TT, et al. Cerebral injury in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014; 34:205.

74. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:114.
75. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:221.e1.
76. Hamilton EF, Platt RW, Morin L, et al. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:682.
77. Allaf MB, Campbell WA, Vintzileos AM, et al. Does early second-trimester sonography predict adverse perinatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies? *J Ultrasound Med* 2014; 33:1573.
78. Fox NS, Saltzman DH, Schwartz R, et al. Second-trimester estimated fetal weight and discordance in twin pregnancies: association with fetal growth restriction. *J Ultrasound Med* 2011; 30:1095.
79. Lynch L, Lapinski R, Alvarez M, Lockwood CJ. Accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:349.
80. Jensen OH, Jenssen H. Prediction of fetal weights in twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:177.
81. Hill LM, Guzick D, Chenevey P, et al. The sonographic assessment of twin growth discordancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:501.
82. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:10.
83. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. ACOG practice bulletin #27. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2001.

84. Caravello JW, Chauhan SP, Morrison JC, et al. Sonographic examination does not predict twin growth discordance accurately. *Obstet Gynecol* 1997; 89:529.
85. Chauhan SP, Shields D, Parker D, et al. Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. *J Reprod Med* 2004; 49:279.
86. D'Antonio F, Khalil A, Thilaganathan B, Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Second-trimester discordance and adverse perinatal outcome in twins: the STORK multiple pregnancy cohort. *BJOG* 2014; 121:422.
87. Cameron AH. The Birmingham twin survey. *Proc R Soc Med* 1968; 61:229.
88. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, et al. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118:94.
89. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al. Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:643.
90. Jahanfar S, Lim K, Oviedo-Joekes E. Optimal threshold for birth weight discordance: Does knowledge of chorionicity matter? *J Perinatol* 2016; 36:704.
91. Ananth CV, Demissie K, Hanley ML. Birth weight discordancy and adverse perinatal outcomes among twin gestations in the United States: the effect of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:954.
92. Chittachoen A, Leelapattana P, Rangsiprakarn R. Prediction of discordant twins by real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15:118.

93. Giles W, Bisits A, O'Callaghan S, et al. The Doppler assessment in multiple pregnancy randomised controlled trial of ultrasound biometry versus umbilical artery Doppler ultrasound and biometry in twin pregnancy. *BJOG* 2003; 110:593.
94. Barigye O, Pasquini L, Galea P, et al. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2005; 2:e172.
95. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1118.
96. Patkos P, Boucher M, Broussard PM, et al. Factors influencing nonstress test results in multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1107.
97. Lodeiro JG, Vintzileos AM, Feinstein SJ, et al. Fetal biophysical profile in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1986; 67:824.
98. Booker W, Fox NS, Gupta S, et al. Antenatal Surveillance in Twin Pregnancies Using the Biophysical Profile. *J Ultrasound Med* 2015; 34:2071.
99. Turton P, Arrowsmith S, Prescott J, et al. A comparison of the contractile properties of myometrium from singleton and twin pregnancies. *PLoS One* 2013; 8:e63800.
100. Lyall F, Lye S, Teoh T, et al. Expression of G $\alpha$ , connexin-43, connexin-26, and EP1, 3, and 4 receptors in myometrium of prelabor singleton versus multiple gestations and the effects of mechanical stretch and steroids on G $\alpha$ . *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9:299.
101. Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, et al. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res* 2003; 6:7.

102. Ballabh P, Kumari J, AlKouatly HB, et al. Neonatal outcome of triplet versus twin and singleton pregnancies: a matched case control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107:28.
103. Gibson JL, Macara LM, Owen P, et al. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:561.
104. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1047.
105. Singer E, Pilpel S, Bsat F, et al. Accuracy of fetal fibronectin to predict preterm birth in twin gestations with symptoms of labor. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1083.
106. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:128.e1.
107. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 'T Veld MA, et al. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:10.
108. Ory SJ. The national epidemic of multiple pregnancy and the contribution of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2013; 100:929.
109. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346:731.
110. La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A, et al. Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: incidence and effect on outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:741.



111. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:77.
112. Derom C, Vlietinck R, Derom R, et al. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet* 1987; 1:1236.
113. Knopman J, Krey LC, Lee J, et al. Monozygotic twinning: an eight-year experience at a large IVF center. *Fertil Steril* 2010; 94:502.
114. Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE. Factors associated with monozygosity in assisted reproductive technology pregnancies and the risk of recurrence using linked cycles. *Fertil Steril* 2014; 101:683.
115. Qin JB, Wang H, Sheng X, et al. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016; 105:1180.
116. Dolgun ZN, Inan C, Altintas AS, Okten SB, Sayin NC. Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):922-926. doi: 10.12669/pjms.324.10409
117. Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R. Risk for one or two very low birth weight twins: a population study. *Obstet Gynecol.* 2000;96:400-402.
118. Sarah D, McDonald, Zhen Han, Sohail Mulla, Arne Ohlsson, Joseph Beyene, Kellie E. Murphy. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *European Journal of Ob & Gyn and Reproductive Biology* 148(2010):105–113.
119. Rosemary Townsend, Asma Khalil. Ultrasound screening for complications in twin pregnancy: *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* xxx (2017) 1-9.

120. Ronna L. Chan. Biochemical Markers of Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. Review Article. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, 2014, 164081: 8.doi.org/10.1155/2014/164081
121. Agustin Conde-Agudelo, Roberto Romero. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. Expert Reviews OBSTETRICS.ajog.org
122. M. L. Johansen, A. Oldenburg, S. Rosthøj, J. Cohn Maxild, L. Rode and A. Tabor. Crown–rump length discordance in the first trimester: a predictor of adverse outcome in twin pregnancies? Ultrasound obstet gynecol 2014; 43: 277–283. Doi: 10.1002/uog.12534
123. Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG. Firsttrimester growth discordance and adverse pregnancy outcome in dichorionic twins. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 627–631
124. Tai J, Grobman WA. The association of crown-rump length discordance in twin gestations with adverse perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 369.e1–4

Spisak Skraćenica:

AC – abdominal circumference

ART – asistirane reproduktivne tehnike

AFP – alfa fetoprotein

BETAHCG – beta subjedinica humanog horionskog gonadotropina

BFP – biofizički profil

BPD – biparijetalni dijametar

CRL – crown rump length

CTG - kardiotokografija

DFP – deepest fluid pocket

DM – diabetes melitus

E3 - estriol

FES – fetalna ehosonografija

FL - femur

FMU – fetus mortus in utero

HELLP – hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

HTA – hipertenzija arterijska

ICSI – intracitoplazmatska spermatozoid injekcija

INH - inhibin

IVF- in vitro fertilizacija

MOM – multiple of mediana

NG – nedelja gestacije

NST – non stress test

NT –nuhalna translucenca

PAPPA – pregnancy associated plasma protein

PPROM- prevremena pretermenska ruptura membrana

RIAU – indeks rezistencije arterije umbilicalis

RICM – indeks rezistencije arterije cerebri medije

ROC - Receiver Operator Characteristics

SC – carski rez

TTTS – twin to twin transfusion syndrome

## BIOGRAFIJA:

**Igor (Žarko) Pilić** je rođen u Beogradu 21.3.1976. godine. Ogladnu osnovnu školu V.Ribnikar i Petu beogradsku gimnaziju završava sa prosekom 5.00. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je diplomirao 2001. godine u roku sa prosečnom ocenom 9,71. Godine 2003. završava Vojni rok kao Prvi u rangu 84. Klase škole oficira Sanitetske službe VMA.

Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva na Medicinskom fakultetu u Beogradu položio je sa odličnom ocenom 31.10.2006. godine pred komisijom u sastavu: Prof. dr Gordana Lazović Radonjić, Prof. dr Spasoje Petković, Prof. dr Ivan Tulić. 2008. godine brani Magistarsku tezu pod naslovom „Embrioredukcija posle in vitro fertilizacije“ pred komisijom u sastavu: Prof. dr Nebojša Radunović, Prof. dr Sreten Bila, Prof. dr Aleksandar Ljubić, Prof. dr Aleksandar Stanković – mentor.

Od 2006. je zaposlen na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije kao lekar specijalista ginekologije i akušerstva. 2015. godine odobrena mu je tema doktorske disertacije „Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja“, mentor Prof. dr Plećaš od strane Naučno Nastavnog Veća Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Upisuje užu specijalizaciju iz oblasti Onkologije školske 2017/2018. Godine. Prvi put je izabran u zvanje Kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo: 16.07.2015.

Od izbora u zvanje kliničkog asistenta, dr Igor Pilić aktivno, savesno i odgovorno učestvuje u izvođenju praktične nastave na Katedri za ginekologiju i akušerstvo Medicinskog fakulteta u Beogradu. Vodi klinički staž iz ginekologije i akušerstva. Redovno učestvuje u organizovanju i održavanju kolokvijuma i predispitnog testa iz ginekologije i akušerstva. Takođe je bio deo tima koji je sastavljao pitanja za završni kolokvijum iz ginekologije i akušerstva.

Dr Igor Pilić je autor i koautor u 38 publikacija, iz skoro svih oblasti ginekologije i akušerstva, a od toga 24 rada, 14 izvoda. Ukupni IF iznosi 7.772. U svojim radovima obrađivao je različite teme iz opšte konzervativne kao i hirurške ginekologije, perinatologije i akušerstva. U svakodnevnom radu obavlja posao lekara specijaliste ginekologije i akušerstva, radi u porodilištu, bavi se laparoskopskom hirurgijom i ginekološkom i onkološkom hirurgijom, dežura kao član dežurne ekipe kao stariji lekar specijalista na prijemu,

svakodnevno radi na I hirurškom preoperativnom odeljenju (5A) Klinike za Ginekologiju i akušerstvo.

Dr Igor Pilić se kontinuirano edukuje i pohađa kurseve i stručne sastanke kako u zemlji tako i inostranstvu.

Govori tečno francuski i engleski jezik i služi se ruskim jezikom.

Oženjen je, ima dve ćerke, Nađu i Leu.

**Prilog 1.**

**Izjava o autorstvu**

Potpisani-a **IGOR PILIĆ**

broj upisa \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

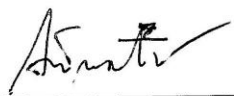
da je doktorska disertacija pod naslovom

”Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga u kontroli blizanačkih trudnoća  
nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_24.4.2018.\_\_\_\_\_

  
\_\_\_\_\_

**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora : Igor Pilić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada "Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja"

Mentor Prof dr Darko Plećaš \_\_\_\_\_

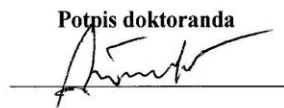
Potpisani \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 24.4.2018.

**Potpis doktoranda**  


**Prilog 3.**

**Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

”Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 24.4.2018.

**Potpis doktoranda**

