

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Slavica S. Akšam

**ZNAČAJ PARAMETARA ULTRAZVUČNE
BIOMETRIJE ZA PREDVIĐANJE ISHODA
MONOHORIONSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Славица С. Акшам

**ЗНАЧАЈ ПАРАМЕТАРА УЛТРАЗВУЧНЕ
БИОМЕТРИЈЕ ЗА ПРЕДВИЂАЊЕ ИСХОДА
МОНОХОРИОНСКИХ БЛИЗНАЧКИХ ТРУДНОЋА**

Докторска дисертација

Београд, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Slavica S. Akšam

**FIRST TRIMESTER ULTRASONOGRAPHIC
PARAMETERS IN PREDICTION OF THE COURSE
AND OUTCOME OF MONOCHORIONIC TWIN
PREGNANCIES**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018.

MENTOR:

Prof.dr Snežana Plešinac, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Komisija za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata mr sci med. Slavice Akšam, izabrana je u sastavu:

1. Prof. dr Darko Plećaš, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Olivera Kontić-Vučinić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandra Dimitrijević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Kragujevcu

Na redovnoj sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u beogradu, održanoj 15.03.2018. godine.

ZNAČAJ PARAMETARA ULTRAZVUČNE BIOMETRIJE ZA PREDVIĐANJE ISHODA MONOHORIONIJSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

REZIME

Uvod: Prema sadašnjim stavovima i preporukama, ultrasonografska fetalna merenja u prvom i drugom trimestru imaju najveću moć za predikciju daljih komplikacija kao i samih ishoda monohorionskih trudnoća, ali su rezultati prethodnih studija nekonzistentni ili nedovoljno pouzdani zbog male incidence monohorionskih blizanaca, pa su dalja istraživanja na ovu temu još uvek potrebna.

Cilj: Ciljevi studije su bili analizirati tok i ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća, a zatim ispitati povezanost i potencijalnu prediktivnu vrednost ultrasonografskih parametara koji se određuju u prvom i drugom trimestru trudnoće na tok i ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća.

Materijal i metod: Sprovedena je prospektivna kohortna studija svih trudnica sa monohorionskim blizanačkim trudnoćama koje su kontrolisane i porođene u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od 01. januara 2010. godine do 31. decembra 2015. godine. Svakoj pacijentkinji je već tokom prvog pregleda uzeta kompletna anamneza sa podacima o godinama života, komorbiditetima, paritetu, kao i načinu nastanka trudnoće. U prvom trimestru, između 11 i 14 nedelje trudnoće za svakog blizanca su ultrazvučno izmereni dužina teme-trtica (crown-rump length CRL) i debljina nihalne translucence (NT). U periodu od 16 do 18 nedelje trudnoće, ultrazvučnim pregledom za oba blizanca, određeni su biometrijski parametri: biparijetalni dijametar (biparietal diameter BPD), obim trbuha (abdominal circumference AC) i dužina butne kosti (femur length FL). Redovno su registrovane 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), spontanog pobačaja (pre 24. nedelje gestacije) ili prevremenog porođaja (pre 35. nedelje gestacije) i smrti jednog ili oba blizanca. Kao osnovni pozitivni ishod trudnoće u našem istraživanju smatrana je živorođenost (jednog ili oba blizanca). Ishod trudnoće je smatran kao dobar ako je trudnoća završena nakon 35 nedelje gestacije i kada je Apgar skor blizanaca bio iznad 7. Gestaciona nedelja u kojoj je došlo do porođaja, kao i način tj. tip porođaja (vaginalni ili carski rez SC), su registrovani za svaku ispitanicu. Svi prikupljeni podaci su analizirani u skladu sa ishodom trudnoće i obrađeni metodama deskripcione i analitičke statistike.

Rezultati: Studija je obuhvatila 39 monohorionskih blizanačkih trudnoća. Trudnoće su se u proseku završavale u 32 nedelji gestacije (16 do 39 nedelja). Porođaj je završen carskim rezom kod 61.5 % ispitanica. Od ukupnog broja trudnoća 30 je završeno porođajem, od čega prevremenim 14, terminskim 16, a pobačajem 9 trudnoća. Ukupan broj živorođene dece je 61, dok je broj mrtvorodene 17. Apgar skorovi na rođenju, kako prvog tako i drugog gemela, su prosečno iznosili 5 (Apgar skor 0 do 9). Nešto više od polovine blizanaca (51,28%) je bilo bez fetalnih komplikacija. Najčešće komplikacije trudnoće u našem uzorku bile su diskordantni rast (25%), TTTS (20,5%) i IUGR (9%). Ukupno je bilo 10 trudnoća sa poremećajem količine plodove vode. Ruptura vodenjaka je obično nastupala u porođaju, a do PPRM-a je došlo kod 7 pacijentkinja.

Razlika CRL između blizanaca u 12. nedelji trudnoće veća od 10% može imati pozitivnu prediktivnu vrednost u detekciji jednog broja komplikacija trudnoće. Pored toga i debljina nuhalne translucence korelira pozitivno sa Apgar skorovima ($p=0,025$ I gemel i $p=0,017$ II gemel) i telesnim težinama na rođenju ($p=0,032$ I gemel i $p=0,029$ II gemel) monohorionskih blizanaca. U našoj studiji su postavljene i nove granične vrednosti (cut off) za CRL i NT koje imaju bolju senzitivnost i specifičnost u predikciji ishoda trudnoće. Razlika u CRL manja od 3,75 mm je dobar prediktor za živorođenost monohorionskih blizanaca. Razlika NT veća od 1,3 mm je dobar prediktor za razvoj komplikacija kod monohorionskih blizanaca.

Na osnovu ROC analize pokazano je da su AC ($p=0.017$) i FL ($p=0.037$) mereni u drugom trimestru trudnoće dobri prediktori živorodenosti, dok BPD nije značajan za ovu predikciju ($p=0.757$). Razlika u AC $>17\text{mm}$ kao i razlika u FL $>1,5\text{mm}$ između blizanaca u 16. nedelji gestacije ima pozitivnu prediktivnost za pojavu kasnijih komplikacija trudnoće kao i loših ishoda trudnoće. Diskordantnost u AC i FL merama u drugom trimestru između blizanaca predviđa loš ishod trudnoće sa pouzdanošću od 76.1% za AC i 59.3% za FL.

Zaključak: Ukupno gledano, ishodi praćenih monohorionskih trudnoća su bili sa živorodenošću oba gemela većom od 75% (30 parova blizanaca živorodeno) što se može smatrati veoma dobrim ishodom. Rezultati studije potvrđuju potencijalnu prediktivnu vrednost ultrasonografskih parametara koji se određuju u prvom i drugom trimestru trudnoće na tok i ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća.

Ključne reči: monohorionski blizanci, CRL, NT, AC, FL, biometrija, komplikacije trudnoće

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

FIRST TRIMESTER ULTRASONOGRAPHIC PARAMETERS IN PREDICTION OF THE COURSE AND OUTCOME OF MONOCHORIONIC TWIN PREGNANCIES

ABSTRACT

Introduction: According to current positions and recommendations, ultrasonographic fetal measurements in the first and second trimesters have the greatest power to predict further complications as well as the outcomes of monochorionic pregnancies, but the results of previous studies are inconsistent or insufficiently reliable due to the small incidence of monochorion twins, so further research on this matter is always necessary.

Objective: The aims of the study were to analyze the course and outcome of monochorionic twin pregnancies, and then examine the connection and potential predictive value of ultrasonographic parameters that are assessed in the first and second trimester of pregnancy on the course and outcome of monochorion twin pregnancies.

Material and Method: We conducted a prospective cohort study of all pregnant women with monochorionic twin pregnancies checked-up and delivered at the Clinic for Gynecology and Obstetrics Clinical Center of Serbia in Belgrade, in the period from January 1, 2010 to December 31, 2015. Already during the first examination, a complete history was taken from every patient with data on age, comorbidity, parity, and the way of pregnancy commencement. In the first trimester, between 11 and 14 weeks of pregnancy for each twin, the crown-rump length (CRL) and the thickness of nuchal translucency (NT) were measured ultrasonically. In the period from 16 to 18 weeks of pregnancy, ultrasound examination for both twins determined biometric parameters: biparietal diameter (BPD), abdominal circumference (AC) and femur length (FL). All complications of pregnancy were registered regularly. Particular attention was paid to the occurrence of intrauterine growth restriction (IUGR) in one or both twins, twin-to-

twin transfusion syndrome (TTTS), spontaneous abortion (before 24 weeks of gestation) or premature labor (before 35 weeks of gestation) and the death of one or both twins. The basic positive outcome of pregnancy in our study was the live birth (one or both twins). The outcome of pregnancy was considered as good if the pregnancy was completed after 35 weeks of gestation and when the Apgar score of the twins was above 7. The gestational week in which the delivery occurred and the way ie. type of labor (vaginal or cesarean SC) were registered for each case. All collected data were analyzed according to the outcome of pregnancy and processed by methods of descriptive and analytical statistics.

Results: The study included 39 monochorionic twin pregnancies. Pregnancy generally ended in the 32nd gestational week (16 to 39 weeks). The delivery was completed by caesarean section in 61.5% of patients. Out of the total number of pregnancies, 30 were completed by birth, of which 14 were premature, 16 were terminated, and 9 were aborted. The total number of live-born children was 61, while the number of stillborn was 17. The Apgar scores on delivery of both the first and the second twin were on average 5 (Apgar score 0 to 9). Just over half of twins (51.28%) were without fetal complications. The most common complications of pregnancy in our sample were discordant growth (25%), TTTS (20.5%) and IUGR (9%). In total, there were 10 pregnancies with a disorder of the amount of amniotic fluid. Rupture of the amniotic sac was usually performed during labour, while 7 patients had PPRM.

The difference in CRL between twins in the 12th week of pregnancy greater than 10% may have a positive predictive value in detecting a number of complications of pregnancy. In addition, the thickness of nuchal translucency correlates positively with Apgar scores ($p = 0.025$ I gemel and $p = 0.017$ II gemel) and body weight at birth ($p = 0.032$ I gemel and $p = 0.029$ II gemel) of monochorionic twins. In our study, new cut-off values for CRL and NT have been set, which have better sensitivity and specificity in the prediction of pregnancy outcome. The difference in CRL of less than 3.75 mm is a good predictor for having live born monochorion twins. The NT difference greater than 1.3 mm is a good predictor for the development of complications in monochorionic twin pregnancies.

Based on the ROC analysis, AC ($p = 0.017$) and FL ($p = 0.037$) measured in the second trimester of pregnancy were good predictors of live birth, while BPD was not significant for this prediction ($p = 0.757$). The difference in AC $> 17\text{mm}$ as well as the difference in FL $> 1.5\text{mm}$ between the twins in the 16th week of gestation has a positive predictive value for the onset of late complications of pregnancy and poor outcomes of pregnancy. Discordance in AC and FL measures in the second trimester between twins predicts a poor outcome of pregnancy with a confidence of 76.1% for AC and 59.3% for FL.

Conclusion: Overall, the outcomes of monitored monochorionic pregnancies were with the survival of both twins greater than 75% (30 pairs of twins live born), which can be considered a very good outcome. The results of the study confirm the potential predictive value of ultrasonographic parameters that are determined in the first and second trimester of pregnancy on the course and outcome of monochorionic twin pregnancies.

Key words: monochorion twins, CRL, NT, AC, FL, biometrics, pregnancy complications

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Gynecology and Obstetrics

Zahvalnica

Zahvaljujem se mentoru, Prof. dr Snežani Plešinac, na strpljenju, razumevanju i podršci koje mi je pružala tokom izrade doktorske teze, kao i godinama pre nego što je ideja za ovu tezu nastala.

Naročito sam zahvalna dr Jeleni Dotlić, na neizmernom trudu u statističkoj obradi podataka, svestranoj pomoći i dragocenim savetima koje mi je davala.

Zahvaljujem se članovima Komisije, na korisnim sugestijama i korekcijama.

Veliko hvala mojim prijateljima na bezgraničnom ohrabrenju i razumevanju.

Na kraju, najvažnije, najveću zahvalnost dugujem porodici jer sa njima sve ima svoj smisao.

Za Marka

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. BLIZANAČKE TRUDNOĆE	1
1.1.1. Incidenca	1
1.1.2. Perinatalni mortalitet i morbiditet	1
1.1.3. Maternalni morbiditet	2
1.2. NASTANAK I PODELA	2
1.3. HORIONICITET.....	3
1.4. KOMPLIKACIJE MONOHORIONSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA.....	6
1.4.1. Strukturne anomalije.....	7
1.4.2. Blizanački transfuzijski sindrom - twin-to-twin transfusion sindrom (TTTS)	7
1.4.3. Blizanačka anemija policitemija sekvenca – twin anemia polycythemia sequence (TAPS).....	10
1.4.4. Sindrom obrnute blizanačke arterijske perfuzije - twin reversed arterial perfusion (TRAP).....	11
1.5. RAST BLIZANACA.....	12
1.6. INTRAUTERUSNA SMRT BLIZANACA.....	15
1.7. MONOHORIONSKI MONOAMNIONSKI BLIZANCI	16
1.8. SPOJENI BLIZANCI.....	17
1.9. NADZOR MONOHORIONSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA.....	17
1.9.1. Kombinovani skrining na aneuploidije za monohorionske blizanačke trudnoće	18
1.9.2. Značaj ultrazvučnih parametara u cilju predikcije toka i ishoda monohorionskih blizanačkih trudnoća	22
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	24

3. MATERIJAL I METOD	25
3.1. Protokol ispitivanja.....	25
3.1.1. Kriterijumi uključivanja u istraživanja	25
3.1.2. Kriterijumi isključivanja iz istraživanja.....	26
3.2. Kliničko praćenje ispitanica u prvom trimestru trudnoće.....	27
3.3. Kliničko praćenje ispitanica u drugom trimestru trudnoće.....	27
3.4. Kliničko praćenje ispitanica u trećem trimestru trudnoće	28
3.5. Dijagnostika komplikacija trudnoće.....	30
3.6. Praćenje ishoda trudnoće	30
3.7. Statistička analiza.....	32
4. REZULTATI	37
4.1. Deskripcija ispitivane populacije	37
4.1.1. Ultrazvučni i biohemijski parametri prvog trimestra trudnoće	38
4.1.2. Ultrazvučni i biohemijski parametri drugog trimestra trudnoće	39
4.1.3. Ultrazvučni parametri trećeg trimestra trudnoće.....	41
4.1.4. Analiza količine plodove vode po trimestrima.....	45
4.2. Ishodi praćenih monohorionskih trudnoća	46
4.3. Roc analiza ultrazvučnih parametara prvog i drugog trimestra trudnoće.....	49
4.4. Korelacije ispitivanih parametara po trimestrima trudnoće.....	54
4.5. Značajnosti razlika ispitivanih parametara po trimestrima trudnoće	68
4.6. Modeli za predikciju ishoda monohorionskih trudnoća	83
5. DISKUSIJA	86
6. ZAKLJUČAK	100
7. LITERATURA	101

1. UVOD

1.1. BLIZANAČKE TRUDNOĆE

Trudnoće u kojima postoji prisustvo više od jednog ploda u materici nazivaju se višeploidne, multifetalne ili multiple trudnoće. Ukoliko se radi o dva ploda govorimo o blizanačkoj trudnoći.

1.1.1. Incidenca

Blizanačke trudnoće se javljaju sa učestalošću od 3% živorođenih neonatusa (1). Po evropskom registru ESHRE incidenca spontano nastalih blizanačkih trudnoća je 1.5% od svih trudnoća (1/89 porođaja), dok učestalost posle primene metoda asistirane reprodukcije raste i dostiže 25% (2). Dok prevalencije dizigotnih blizanaca varira među različitim populacijama, prevalenca monozigotnih blizanaca je skoro konstantna i iznosi 3-5 na 1000 rođenih i ne zavisi od životne dobi, pariteta, rase ili nasleđa (1).

Sve većem porastu višeploidnih trudnoća, poslednjih decenija, doprineo je značajni napredak asistiranih reproduktivnih tehnologija (ART) i sve kasnije odlučivanje za rađanje (3).

1.1.2. Perinatalni mortalitet i morbiditet

Izuzev postermanske trudnoće i makrozomije, blizanačke trudnoće su povezane sa povišenim rizikom od gotovo svih komplikacija trudnoće (4).

Vodeće razloge povećanog perinatalnog mortaliteta i dalje predstavljaju prevremeni porođaj, monohorionicitet i rađanje dece male telesne težine (5). Neurološki morbiditet, pre svega cerebralna paraliza predstavlja svakako vodeći problem (6). Sve ovo doprinosi da neonatusi iz blizanačkih trudnoća čine 10% sve dece hospitalizovane u jedinicama intenzivne nege i neonatalnu negu čine skupljom 16 puta (7). I kasniji rast i razvoj kod monozigotnih blizanaca ima svoje specifičnosti. Kod dece koja su

diskordantna u rastu, takav trend će se nastaviti i kasnije, pa će manji blizanac biti niži, a njegova težina i koeficijent inteligencije manji (8). Ali ukoliko se uporede diskordantni blizanci u rastu i deca kod kojih se tokom trudnoće razvio blizanački transfuzijski sindrom, kod onih neskladnih u rastu kašnjenja u razvoju će biti manja (9).

1.1.3. Maternalni morbiditet

Ne samo fetalni već i maternalni morbiditet je značajno povišen kod žena sa multiplom trudnoćom, premda po većini studija, horionicitet ne utiče na povišen rizik. (10). Značajno je viši procenat arterijske hipertenzije, anemije, infekcije urinarnog trakta i abrupcije posteljice u poređenju sa ženama iz jednoplodnih trudnoća (11).

Preeklampsija se javlja sa učestalošću od 13% prema 5%-6% kod jednoplodnih trudnoća, sa ispoljenom težom kliničkom slikom i u ranijem periodu trudnoće (12). Ni u ovom entitetu zigotnost ne doprinosi ukupno većem riziku razvoja preeklampsije (13, 14). Osim toga češće se javljaju akutna masna jetra, intrahepatična holestaza i tromboembolizam (15). S obzirom na to da kod višeplođnih trudnoća posteljice zauzimaju veću površinu, rizik od placente previje je viši u odnosu na 4% koliko iznosi kod jednoplođnih trudnoća (16). Svakako veći procenat operativnog završavanja ovakvih trudnoća, sa svim pratećim komplikacijama carskog reza, doprinosi značajnom porastu maternalnog morbiditeta, a i mortaliteta (17).

1.2. NASTANAK I PODELA

Prema broju jajnih ćelija iz kojih nastaju, blizanci se mogu podeliti na monozigotne (33%) i dizigotne (67%). Oplođenjem dve jajne ćelije nastaju dvojajčani blizanci (18). Ukoliko nastaju oplodnjom jedne jajne ćelije, koja se deli slučajno i nezavisno u dve odvojene celine, radi se o jednojajčanim ili monozigotnim blizancima (18).

Usporen prolazak kroz jajovode, odložena implantacija ili oštećenje oocite prilikom manipulacije u postupcima ART mogu biti razlozi za njihov nastanak (19).

Međutim objavljeni su retki slučajevi atipičnih blizanaca (npr. himerični blizanac, diskordantni monozigotni blizanci) koji su podstakli hipoteze o drugim mehanizmima nastanka monozigotnih blizanaca (20).

Ishod monozigotnih trudnoća zavisi od vremena kada dolazi do podele zigota (18). Podeljeni blizanci mogu imati zajedničku posteljicu, amnionsku šupljinu ili fetalne organe. Ukoliko do podele dođe unutar 72h od fertilizacije, kada se trofoblast i embrioblast još uvek nisu diferencirali, razvije se dva embriona, dve amnionske i dve horionske šupljine odnosno diamnionski dihorionski blizanci. Ako se podela desi između 4-8 dana od oplodjenja kada amnionska šupljina još nije formirana, ali je započela diferencijacija trofoblasta i embrioblasta, nastaje monohorionski diamnionski blizanci. Monohorionska monoamnionska blizanačka trudnoća nastaje ako se postimplatacijska podela desi između 8-13 dana, kada je formirana amnionska šupljina i ovi blizanci imaju jednu amnionsku i jednu horionsku šupljinu. Deoba između 13-16 dana dovešće do razvoja spojenih ili sijamskih blizanaca (18). Svi monohorionski blizanci su monozigoti i istog pola. Dijagnostikovani su retki slučajevi dizigotnih blizanaca sa monohorionskom posteljicom posle primenjenih tehnika ARTa, sa etiologijom koja nije objašnjena (21,22). Ukoliko je placenta dihorionska, a fetusu su istog pola, oko 20% biće monozigotni.

Veća učestalost monozigotnih blizanaca nastaje posle trudnoće koja je ostvarena postupkom ART (21), a posebno ako se blastocista vrati petog dana od oplodjenja (23).

1.3. HORIONICITET

Ultrazvučni pregled u prvom trimestru trudnoće je suverena metoda za tačno i pravilno praćenje blizanačke trudnoće, gde je određivanje amnionskog i horionskog statusa osnovni uslov (24).

U poređenju sa redovnim sonografskim pregledom, randomizovane studije su pokazale da značajan broj blizanačkih trudnoća nije prepoznat sve do trećeg trimestra ili porođaja, ukoliko se ultrazvuk radio samo prema kliničkim indikacijama (25,26). The

Helsinki Ultrasound Trial je pokazao da 25% blizanačkih trudnoća nije identifikovano sve do 21 nedelje trudnoće kod žena koje nisu imale rutinski sonografski pregled (26).

U svakodnevnoj praksi, ultrazvuk kod blizanaca smatra se faktorom prognoze graviditeta gde tačna dijagnoza i pravilno praćena trudnoća smanjuju intrauterusne komplikacije i nepovoljan perinataloški ishod sa 60 na 25%. (27).

Nasuprot tome, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) savetuje ultrazvučni pregled samo kada postoje specifične indikacije, kao što je veličina materice veća od očekivane za izostanak menstruacije, jer smatraju da u populaciji žena sa niskim rizikom od komplikacija trudnoće rutinski ultrazvučni pregled nije rezultirao smanjenim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom (26,28,29). Gestacijski mešak se u 95% slučajeva može vizualizovati transvaginalnim ultrazvukom 35 dana od poslednje menstruacije, kada njegova veličina iznosi između 2-5 mm (30). Krajem pete ili početkom šeste nedelje, može se registrovati srčana aktivnost (31). Amnijski status se sa sigurnošću može odrediti u 7 nedelji trudnoće, kada je došlo do porasta količine plodove vode i odvajanja amniona od embriona (32,33). To je ujedno i poželjno vreme za izvođenje prvog ultrazvučnog pregleda sa senzitivnošću većom od 98 %, da bi se ona smanjila u ranom drugom trimestru na $\geq 90\%$. (34). Prisustvo više od jedne žumančane kese unutar gestacijskog meška omogućuje nam da trudnoću označimo kao višestruku. U jednoj seriji na 48 monohorionskih blizanaca, za koje sonografski pregled nije izvršen do 11. nedelje trudnoće u 37.5% slučajeva je došlo do nepravilne dijagnoze. (35). Manja učestalost pojavljivanja, kao i pojava amnijske membrane posle 7 nedelje trudnoće mogu biti razlozi za potcenjenost monohorionskih blizanaca. Međutim nalaz blizanca koji se naknadno pojavljuje može da predvidi slučajeve sa većim rizikom od komplikacija (35).

Sve veći broj trudnoća nastalih kao posledica ART dovelo je do ranog praćenja beta HCG, te se sumnja na multiplu trudnoću može postaviti prema značajno povišenim vrednostima ovog parametra, čak i kada se ultrazvukom ne vidi više gestacijskih mešaka (36).

Razlika između visoko rizičnih monohorionskih i dihorionskih blizanačkih trudnoća, moguća je otkrivanjem lambda ili T znaka (37).

U desetoj nedelji trudnoće, kod dihorionskih diamnionskih trudnoća, spoj dve amnionske šupljine sadrži nešto horionskog tkiva koji pravi klinastu strukturu koja postaje tanja kako se dublje uvlači između ovojaka i koja se ultrazvučno prikazuje kao lambda znak (31,37). Kod monohorionskih diamnionskih trudnoća, spoj amnionskih šupljina stvara skoro prav ugao u odnosu prema zidu materice, sa tankom membranom u kojoj posteljične resice ne prave trouglast prostor i sonografski izgleda kao veliko slovo T (31,37). U najvećoj studiji o tačnosti lambda i T znaka za određivanje horioniciteta u prvom trimestru dobijene su vrednosti od 100% i 99.8% za njihovu senzitivnost i specifičnost (38). Ukoliko su trudnoće praćene pojavom krvarenja, prisustvo placentalnog hematoma može da onemogući pravilnu dijagnozu T ili lambda znaka (39). Sistematskim pregledom iz 2016. godine, prisustvo lambda znaka u predviđanju dihorionskih trudnoća pokazalo je osetljivost 99%, a specifičnost 95%, dok je odsustvo lambda znaka u predviđanju monohorionskih trudnoća imalo senzitivnost 96%, a specifičnost 99% (40).

U situacijama kada horionicitet nije određen tokom prvog trimestra, ultrasonografski pregled drugog trimestra se može odrediti merenjem debljine interblizanačke membrane ili brojanjem njenih slojeva (41). Ultrasonografski postavljamo sumnju da se radi o monohorionskoj trudnoći ukoliko je membrana tanja od 2 mm i sastavljena iz dva amnionska sloja. Nasuprot tome interblizanačka membrana deblja od 2 mm, sastavljena od dva horionska i dva amnionska sloja je dokaz dihorionske diamnionske trudnoće (42).

U studiji Carrol i autora prosečna debljina interblizanačke membrane kod dihorionskih blizanaca iznosila je 2 mm, naspram 0,9 mm kod monohorionskih (37). Određivanje debljine membrane, udruženo sa prisustvom lambda ili T znaka povećava senzitivnost za dijagnostiku horioniciteta za 1.3% (43).

Još jedan od načina da ne previdimo rizičnije monohorionske trudnoće je određivanje fetalnog pola koje se u 14. nedelji može videti sa stopom uspeha od 90 % (44).

Ponekada tačnu dijagnozu horioniciteta može otežavati prisustvo dve odvojene posteljice koje se zbog fuzije, na sonografskom pregledu, mogu prikazati kao spojene

(45). Scardo i autori objavljuju da nalaz jedne posteljice u predviđanju monohorionske trudnoće ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 51.8% i negativnu prediktivnu vrednost od 97.7% (46). Retko i monohorionska posteljica koja je bilobata ili sukcenturiata može da izgleda kao dve odvojene posteljice (47).

I konačno može se reći da je horionicitet, pre nego zigotnost, prognostički faktor za ishod blizanačkih trudnoća (48).

Kristiansen i autori su u svojoj studiji pokazali da ukoliko su oba ploda živa u 12. nedelji trudnoće, šansa da se rodi bar jedno živo dete bila je 98.2% za dihorionske, a 92.3% za monohorionske diamnionske blizance i 66.7 % za monohorionske monoamnionske blizance (48).

1.4. KOMPLIKACIJE MONOHORIONIJSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

Najrizičniji tip blizanačke trudnoće predstavljaju monohorionske blizanačke trudnoće u kojima plodovi dele jednu, zajedničku posteljicu (49). Osnovna patofiziologija većine komplikacija je direktno ili indirektno povezana sa jedinstvenom angioarhitekturom monohorionske posteljice (50). U različitim studijama, fetalni mortalitet monohorionskih blizanaca se kreće od 6-13% i većina smrtnih slučajeva bila je pre 24 nedelje trudnoće (49,50,51). I posle ovog perioda, rizik za smrt fetusa ostaje trostruko viša do kraja trudnoće (52). Vodeći uzrok perinatalne smrtonosti svakako je prematuritet (53). Prevremani porođaj, posebno pre 32 nedelje trudnoće, komplikuje 10% monohorionskih blizanačkih trudnoća (54). Deca sa intrauterinim zastojem u rastu jednog ploda, čija je težina na rođenju ispod 5 percentila javljaju se sa učestalošću od 30%, a sa zastojem u rastu oba ploda sa učestalošću od 8% ovih trudnoća (49).

U eri invazivne antenatalne terapije 90% monohorionskih blizanaca dijagnostikovanih u prvom trimestru preživi (55). Preciznije, u 85% monohorionskih trudnoća prežive oba blizanca, u 7.5% preživi jedan, a u 7.5% ne preživi ni jedan blizanac (55).

Posteljica, za koju se može reći da je u suštini gotovo svih problema povezanih sa ovim trudnoćama, dovešće do razvoja blizanaca koji mogu biti diskordantni u količini plodove vode, veličini, prisustvu kongenitalnih anomalija i koncentraciji hemoglobina.

1.4.1. Strukturne anomalije

Incidenca urođenih anomalija je kod monozigotnih blizanaca je 3-5 puta viša u odnosu na jednopodne trudnoće, ili dizigotne blizance i viša je u monohorionskih monozigotnih nego u dihorionskih monozigotnih blizanaca (56). Krupne kongenitalne anomalije se javljaju u 6% monohorionskih trudnoća kod jednog blizanca, dok se poremećaj kod oba ploda javlja u 20% monohorionskih trudnoća (57). Razlog za nastanak malformacija se može tražiti u nepravilnoj podeli embriona, postojanju podeljene cirkulacije, sa svim hemodinamskim poremećajima koje ona nosi ili kao posledica nedostatka prostora u materici (53). Iako blizanci nisu predisponirani na određeni tip anomalija, urođene srčane mane otkrivene su kod 5-7.5% monohorionskih blizanaca tokom sonografskog pregleda između 18 i 22 nedelje trudnoće, te je fetalni ehokardiografski pregled postao neophodan u vođenju ovih trudnoća (58,59,60).

1.4.2. Blizanački transfuzijski sindrom - twin-to-twin transfusion sindrom (TTTS)

Blizanački transfuzijski sindrom predstavlja najvažniji uzrok smrti i hendikepa kod monohorionskih blizanaca (61). Obično se razvija između 16 i 26. nedelje trudnoće i javlja sa učestalošću od 10-15% monohorionskih monozigotnih blizanačkih trudnoća (50,55). Nastaje kao posledica nejednake, nebalansirane preraspodele krvotoka kroz posteljlične anastomoze (62). Placentne anastomoze su prisutne kod 95% blizanaca, tako da se transfuzija između blizanaca, sve dok je ona ravnomerna, balansirana, može smatrati normalnom pojavom i neće dovesti do kliničke manifestacije ovog sindroma (63). Potrebno je naglasiti da se u posteljici razlikuju dva tipa anastomoza: 1. Površne koje su uvek arterio-arterijske (AA) ili vensko-venske (VV) i omogućavaju dvosmerni protok krvi i 2. Duboke koje su arterio-venske (AV) i omogućuju samo jednosmeran protok krvi (62). Ovaj sindrom karakteriše postojanje dubokih AV anastomoza, ali i odsustvo površnih AA anastomoza koje vrše kompenzaciju hemodinamskog poremećaja

nastalog jednosmernim protokom u dubokim anastomozama (63). Iako su vaskularne anastomoze anatomski preduslov, patogeneza TTTS je svakako kompleksnija od jednostavnog prelaska krvi između plodova, posebno kada je pokazano da su im vrednosti hemoglobina slične (64). Osim toga razlika u količini plodove vode u kojoj je zapreminom preopterećen recipijent, a donor uskraćen za volume, predstavljaju veći problem od nivoa hemoglobina kod anemičnog donora i policitemičnog recipijenta (64). Takođe, endokrini faktori jednog blizanca zbog razmene krvi utiču i na drugog blizanca, te tako prelazak renin angiotenzin aldosterona iz donora delimično može objasniti hipertenzivnu kardiomiopatiju recipijenta i preopterećenje volumenom (65).

Ispoljavanje TTTS je promenljivo, a njegov tok je nepredvidiv. Postepen razvoj transfuzijskog sindroma odlika je hroničnog oblika gde davalac postaje hipovolemičan, hipotenzivan, sa intrauterusnim zastojem u rastu i smanjenom količinom plodove vode zbog smanjene bubrežne perfuzije, skoro nevidljivom bešikom, te može biti pritisnut, fiksiran za zid materice. Nasuprot njemu primalac je hipervolemičan, sa uvećanom mokraćnom bešikom zbog dejstva atrijalnog natriuretičkog peptida, pletoričan sa ubrzanim rastom, kardiomeglijom i insuficijencijom miokarda, hidropsom, hipertenzijom, policitemijom i polihidramnionom zbog povećane bubrežne perfuzije (66).

S obzirom na to da je diskordantnost u količini plodove vode prisutna, većina evropskih centara prihvatila je sledeće kriterijume: maksimalni vertikalni džep manji od 2 cm koji se očekuje kod donora i maksimalni vertikalni džep veći od 8 cm kod recipijenta pre 20 nedelje gestacije, a dublji od 10 cm posle 20 nedelje gestacije (67). Nasuprot tome, u USA granična vrednost najdubljeg džepa recipijenta koja se koristi tokom cele trudnoće iznosi 8 cm. Postoji konsenzus o definicije oligohidramniona kod donora (67).

Zbog značajne kliničke varijabilnosti u ispoljavanju ovog sindroma predloženi su sonografski kriterijumi za klasifikaciju težine poremećaja po Quinteru podeljeni u pet stadijuma (62). Kod I stadijuma vidljiva je bešika donora, a vrednosti doplera arterije umbilikalis su normalne. U II stadijumu bešika donora se ne vidi, ali su vrednosti doplera i dalje normalne. Dok kod III stadijuma bešika donora nije vidljiva, a dopler

pokazuje patološke vrednosti u IV stadijumu je prisutan ascites, perikardni ili pleuralni izliv i prisustvo hidropsa obično recipijenta. Na kraju, o V stadijumu govori se kada postoji intreuterusna smrt jednog ili oba blizanca. Svakako treba napomenuti da ne prolaze blizanci kroz svaku od ovih faza, te da je konačna prognoza uslovljena stadijumom kada je primenjena terapija, pre nego stadijumom inicijalne dijagnoze (62).

Ranija pojava ovog sindroma, ukazuje na lošiju prognozu. Perinatalni mortalitet je oko 80% kod onih otkrivenih pre 28 nedelje trudnoće, a posle 28 nedelje iznosio između 40-60%. (68) Zbog pojave policitemije i tromboze recipijenta, odnosno anemije i hipotenzije donora, u 35% slučajeva može se razviti oštećenje bele mase mozga, bez hroničnih sekvela. Neurološke sekvele sa dugotrajnim posledicama javiče se kod 4-8% slučajeva i biće podjednako zahvaćeni i donor i recipijent (69).

S obzirom na to da je prirodni tok ovakvih trudnoća izuzetno nepovoljan, lečenje ovog sindroma predstavlja veliki izazov. Amnioredukcije (serijske amniocenteze) koje se koriste u cilju smanjivanja povećane količine plodove vode kod recipijenta, mogu biti opcija u situacijama kada ne postoje tehnički i kadrovski uslovi za izvođenje laserske intervencije i kada se, što je ređe, TTTS razvio posle 26. nedelje trudnoće (70). Septostomijom se pokušava izjednačavanje količine plodove vode u amnionskim šupljinama, kao i oralna rehidracija donora koji na taj način povećava diurezu, ali uz postojanje rizika za stvaranja jatrogenog monoamnioniciteta (71). Ukoliko se težak polihidramnion javi pre 20. nedelje trudnoće postoji opcija selektivnog feticide (71).

Najnovijim preporukama predloženo je da se TTTS koji se javi pre 26. nedelje trudnoće treba tretirati fetoskopskom laser ablacijom svih anastomoza duž ekvatora, u centrima koji obavljaju najmanje 15 ovakvih procedura godišnje (72,73). Uspešan prekid anastomoza dovodi do normalizacije količine urina, količine plodove vode i srčane funkcije kod recipijenta. Nedeljno se savetuju dopler merenja na nivou arterije umbilicalis, MCA PSV (srednja pulsna brzina u arteriji cerebri mediji) i dopler na nivou ductus venosus sa izračunavanjem procenjene telesne mase ploda (estimated fetal weight – EFW) (74).

U poređenju sa amnioredukcijom tretman laser koagulacijom ne smanjuje ukupni mortalitet, ali studijama je pokazano da su neurološke sekvele manje (75).

I konačno porođaj blizanaca tretiranih zbog TTTS treba planirati između 34 i 37. nedelje trudnoće (72), po potrebi i ranije i to najčešće carskim rezom, uz prethodnu primenu kortikosteroida (76).

1.4.3. Blizanačka anemija policitemija sekvenca – twin anemia polycythemia sequence (TAPS)

Ukoliko su monohorionski blizanci diskordantni u nivou hemoglobina govorimo o blizanačkoj anemija policitemija sekvenci. Ovo stanje dijagnostikuje neonatolog, jer se manifestuje rađanjem velikog pletoričnog i obično malog anemičnog blizanca (77). TAPS može da se javi spontano u prethodno nekomplikovanoj trudnoći ili da se javi posle nekompletne laserske koagulacije u tretmanu TTTS-a (78). Jatrogeni TAPS je češći i javlja se u 13% slučajeva posle tretmana laserom i dijagnostikuje se porastom MCA-PSV > 1.5 MoM kod blizanca donora što ukazuje na anemiju i MCA-PSV < 0,8 MoM kod recipijenta što ukazuje na policitemiju (79). Najčešće nastaje nekoliko nedelja posle intervencije, uglavnom kod primaoca koji postaje anemičan i bivšeg donora koji postaje policitemičan. Javlja se zato što su tokom intervencije, a zbog povećane količine plodove vode i povećanog intrauterusnog pritiska, propuštene anastomoze malog kalibra, manjeg od 1 mm (63). Sa druge strane, spontani TAPS se javlja kod 5% prethodno urednih trudnoća, obično posle 30 nedelje gestacije, a prisutnim diskordantnim rastom koji se javio kasnije (63). Može da bude uzrok kasnije intrauterusne smrti plodova, a bez jasno uočljivih razloga (63). I ako određeni stepen razlike u količini plodove vode postoji, on je obično diskretan i nedovoljan da bi se postavila dijagnoza TTTS-a (78). Posle porođaja, ukoliko je razlika u hemoglobinu najmanje 8gr/dl, sa prisutnom hroničnom anemijom i retikulocitozom donora, a policitemijom kod recipijenta, možemo biti sigurni u dijagnozu. Diferencijalno dijagnostički razliku od stanja posle akutne intrauterusne transfuzije napraviće retikulocitoza i odsustvo hipovolemičkog šoka kod donora (79).

Posteljice, bez obzira na spontani ili jatrogeni način nastanka TAPSa, pokazuju nekoliko malih jednosmernih arterijsko venskih anastomoza, manjih od 1 mm, bez kompenzacije arterijsko-arterijskim anastomozama, sugerišući da je TAPS rezultat hronične transfuzije kroz ove tanane anastomoze (63,79). Fetoskopska laserska ablacija,

koristeći tehniku Solomon, značajno smanjuje rizik od ponavljanog TAPS. Zahteva dobru obučenost i veštinu kako zbog polihidramniona, tako i zbog prisustva nežnih anastomoza (72). Kao mogućnosti za tretman dolaze u obzir i selektivni fetucid ili intraperitonealna transfuzija (80). Ishod ovih trudnoća može da bude od uspešnog sa rađanjem dva zdrava novorođenčeta sa razlikama u vrednostima hemoglobina, do katasrofalnog sa intaruterusnom smrću oba ploda.

Skrining TAPS pomoću serijskih dopler merenja MCA-PSV se ne može smatrati rutinskim i rezervisan je samo za komplikovane monohorionske trudnoće gde je rizik za njegov nastanak visok (72). Ono što je sigurno, svakoj od ovih trudnoća treba pristupiti individualno pri donošenju najbolje odluke za planiranje porođaja. I podaci o dugotrajnom morbiditetu su oskudni zbog slučajeva u malim serijama koji su uglavnom ograničeni na hematološke probleme (80).

1.4.4. Sindrom obrnute blizanačke arterijske perfuzije - twin reversed arterial perfusion (TRAP)

TRAP sekvenca predstavlja najradikalniju manifestaciju interblizanačke transfuzije. Javlja se sa učestalošću od 1% svih monozigotnih blizanačkih trudnoća (81,82). Sada već rutinska primena skrininga između 11 i 14 nedelje trudnoće uslovlila je sve raniju dijagnozu ovog ekstremnog poremećaja blizanačke transfuzije.

Za razvoj TRAP sekvence neophodna su dva kriterijuma: prvo prisustvo arterijsko-arterijskih anastomoza, a drugo diskordantan rast ili intrauterusna smrt jednog od blizanaca koja dozvoljava obrnut protok krvi (83). Jedan od plodova nema razvijeno srce (akardijakus), ali zbog stvaranja arterijsko-arterijskih šantova unutar posteljice dolazi do preraspodele krvotoka između blizanaca, pri čemu se akardijakus ponaša kao pravi parazit blizanac (84). Arterijski krvotok je usmeren od zdravog blizanca prema akardijakusu i dijagnoza se može postaviti prisustvom obrnutog protoka u pupčanoj arteriji color doplerom (82). Zbog obrnutog puta fetalne perfuzije kroz umbilikalne i ilijakalne arterije, nedostaju glava i gornji ekstremiteti, dok su donji delovi tela razvijeni (81). Razvoj srčane insuficijencije kod normalnog blizanca uslovljuje pojavu polihidramniona, perikardijalnog izliva i ascitesa. Ukoliko se ne primeni koagulacija

pupčanika i/ili placentalnih anastomoza intrafetalnim laserom ili radiofrekventnom ablacijom, intrauterusna smrt zdravog blizanca javiće se u 50-75% slučajeva (84,85,86).

Intrauterusne intervencije se ne rade pre 16-18. nedelje trudnoće, zbog iskustva sa ranim amniocentezama, a zbog komplikacija od pobačaja i talipesa koji su značajno češći, ako se intervencije rade pre obliteracije celomske šupljine (87). Pojedini autori smatraju da intervenciju ne treba odlagati, jer dolazi do spontanog prestanka cirkulacije među blizancima i smrti oba, a i pokazano je da nema sonografskih parametara u prvom trimestru koji bi pomogli u razlikovanju onih koji će preživeti do intervencije između 16 i 18. nedelje trudnoće (81).

1.5. RAST BLIZANACA

S obzirom na činjenicu da je materica ograničeno sposobna za potrebe rasta više od jednog ploda, blizanačke trudnoće su najčešće pogođene neadekvatnim rastom.

Rast u blizanačkim trudnoćama se može opisati na dva načina: kao procenjena telesna težina svakog pojedinačnog ploda ili razlika tj. diskordantnost u procenjenoj težini među blizancima (88). Neadekvatan rast se može manifestovati na tri načina: 1. jedan blizanac je mali za gestacijsku dob; 2. oba blizanca su mala za gestacijsku dob; 3. jedan blizanac može biti znatno manji od drugog (diskordantni), ali nisu mali za gestacijsku dob (88).

Dva važna obeležja su karakteristična za fetalni rast kod blizanaca. Prvo obeležje je usporavanje fetalnog rasta koje počinje već posle 28. nedelje trudnoće, kada plodovi više ne prate normalnu krivu rasta kod jednoplodnih trudnoća (89,90,91), pri čemu je ova pojava naglašenija kod monozigotnih blizanaca. Ovo usporeenje rasta je najpre vidljivo merenjem obima abdomena od 29. nedelje, zatim biparijetalnog prečnika, a femur zaostaje od 34. nedelje trudnoće (89). Uglavnom je prihvaćeno da se rast kod višeplodnih trudnoća upoređuje sa rastom jednoplodnih, jer je tada prepoznavanje plodova u riziku najpreciznije (90). Bilo je pokušaja se stvore krivulje rasta za blizance, ali su bili ograničeni malim uzorcima i nije se uzimao u obzir

horionicitet (91). Drugo obeležje je diskordantni tj nejednak individualni rast kod iste višeploidne trudnoće (92).

Nema koncenzusa u pogledu optimalnog praga za definisanje diskordantnosti kod blizanaca, ali se razlika u telesnoj težini na rođenju od 15-40% smatra prediktivnom za negativan perinatalni ishod (93, 94).

Genetski potencijal i funkcija posteljice su ključni faktori koji određuju fetalni rast jednoploidnih trudnoća (95). Kod monohorionskih blizanaca ovi faktori su identični za oba ploda, pa razlike u rastu mogu biti objašnjene neadekvatnom deobom jedne oplođene jajne ćelije ili pak neravnomernom cirkulacijom kroz vaskularne anastomoze u posteljici (88). Dalji rast monohorionskih blizanaca zavisice od tri faktora: 1. nejednake podele posteljice koja je zapravo osnovni uzrok diskordantnog rasta 2. postojanje većih arterijsko arterijskih anastomoza u nejednako podeljenoj posteljici sa velikom interblizanačkom transfuzijom i 3. suboptimalna implantacija koja može dovesti do ograničenja rasta (79,88).

Sonografskim pregledom se nejednaka podela posteljice ne može vizualizovati, ali određivanjem insercije pupčanika može se identifikovati trudnoća u riziku za diskordantni rast (96). Ne treba zaboraviti da monohorionski blizanci mogu biti diskordantni i za hromozomske anomalije i genetske sindrome. U literaturi su prikazani primeri trizomija 18, triploidije i Beckwith Wiedemann sy. (97,98).

Izolovani diskordantni rast komplikuje oko 15% monohorionskih blizanačkih trudnoća (99). Ponekada nije lako napraviti razliku između diskordantnog rasta i TTTS, jer postoji određeni stepen razlike u količini plodove vode. Blizanac koji je manji će svakako proizvoditi manju količinu urina, ali će od ključne pomoći biti odsustvo polihidramniona kod većeg blizanca. Oko 20% blizanaca sa diskordantnim rastom će progredirati do TTTS, ali važnije je naglasiti da diskordantni rast ima mnogo niži mortalitet (10% naspram 55%) (79, 100,101).

U odnosu na period trudnoće kada se javlja, izolovani diskordantni rast monohorionskih blizanaca može se podeliti na rani i kasni (102). O ranom govorimo kada se javi pre 20. nedelje trudnoće i praćen je značajnim mortalitetom koji je oko

15%, a povezan je sa transfuzijskim sindromom. Kasni diskordantni rast počinje posle 26. nedelje trudnoće, uslovljen je placentnom nutritivnom asimetrijom, obično se dijagnostikuje u vreme rođenja i prati ga stopa mortaliteta oko 4% (102).

Osim podele prema vremenu javljanja diskordantnog rasta, ovakve trudnoće mogu se podeliti i prema protoku na nivou arterije umbilicalis na tri tipa (103). Tip I se odlikuje urednim protokom na nivou arterije umbilicalis, podelom posteljice koja je blago nejednaka i prisustvom arterijsko arterijskih anastomoza većih od 2 mm u skoro 70% posteljica. Ovakve trudnoće prati obično uspešan završetak (79). Kod Tipa II protok na nivou arterije umbilicalis je odsutan ili reverzan u dijastoli, razlika u veličini posteljice je izraženija nego kod tipa I, ali je tipičan nedostatak velikih arterijsko-arterijskih anastomoza (tj javljaju se sa učestalošću od 18%). S obzirom na to da se velike anastomoze javljaju sa učestalošću od 18%, veći blizanac, putem malih anastomoza, ima nikakve ili vrlo male mogućnosti da koriguje nedostatke kod manjeg. Takođe dopler na nivou a cerebri medie i poremećaj BFP ukazuju na progresivno pogoršanje i u 90% slučajeva ukazuju na neposrednu smrt ploda. Sve to uslovljava najlošiju prognozu i preživljavanje svega oko 60% ovih blizanaca (79). Tip III je najčešći i najnepredvidiviji, a javlja se kod ranog, početnog diskordantnog rasta ploda. Podela posteljice je izrazita i velike arterijsko arterijske anastomoze su prisutne u 98% slučajeva. Protok na nivou arterije umbilicalis pokazuje povremeno end dijastolni blok ili reverzan protok kod manjeg blizanca. Ovakva karakteristika anastomoza može dovesti do iznenadne smrti manjeg blizanca u 15 % slučajeva, a takođe čak kod polovine može nastupiti intrauterusna smrt oba blizanca, a bez prethodnih znakova asfiksije (79). Kod ovog tipa posebno je ugrožen veći blizanac, jer se zbog postojanja bradikardije ili hipotenzije manjeg blizanca, krv preko velikih anastomoza usmerava ka njemu, a kod većeg blizanca mogu nastati ishemijske promene u mozgu (103). Konačno, veći blizanac može imati kardiomegaliju, sa povećanom debljinom ventrikularnog zida što se javlja u jednom od pet slučajeva. Ove promene su reaktivne i ne dovode do lošijeg ishoda kod neonatusa. Može se zaključiti da ovakav tip anastomoza favorizuje rast manjeg blizanca, ali je zato veći blizanac pod značajno višim rizikom (104).

Ovakav nepredvidiv tok ovih trudnoća svakako zahteva i češće i pažljivije kontrole. Tako se za tipove II I III savetuje CTG tri puta dnevno, BFP i dopler dva puta nedeljno, počevši od 28. nedelje trudnoće. Porođaj se planira u 32-33. nedelji trudnoće, uz obaveznu prethodnu maturaciju fetalnih pluća kortikosteroidima (105). Kod tipa I, ukoliko je dopler protok u umbilikalnoj arteriji uredan, savetuje se dopler na nivou arterije cerebri medie jednom nedeljno zbog mogućnosti javljanja TAPS i planira porođaj sa 34-36. nedelja trudnoće (105).

1.6. INTRAUTERUSNA SMRT BLIZANACA

Blizanačke trudnoće mogu biti komplikovane intrauterusnom smrću jednog blizanca. Istraživanjima je pokazano da se intrauterusna smrt kod jednog blizanca pre 22 nedelje trudnoće javlja kod 0.7% dihorionskih i 0.9% monohorionskih diamnionskih blizanačkih trudnoća, a posle 22 nedelje kod 1.7 % diamnionskih blizanaca koji dele zajedničku posteljicu (48). Češće se javlja kod onih komplikovanih intrauterusnim zastojem u rastu ploda ili onih koje su tretirane zbog TTTS, mada mogu postojati i kod monohorionske trudnoće koja nije praćena komplikacijama (106). I kod ovog entiteta jedinstvena struktura posteljice i vaskularne anastomoze mogu da dovedu do pada pritiska i niske perfuzije kod preživelog blizanca što dovodi do oštećenja mozga (107). Postoje hipoteze kojima se urođene anomalije i cerebralna paraliza pripisuju ranom fetalnom gubitku jednog embriona u blizanačkoj trudnoći (108). Retrospektivnom studijom je pokazano da je rizik od kongenitalnih anomalija preživelog ploda, ukoliko se gubitak jednog ploda desio pre 16 nedelje, bio dva puta viši nego kada do ove komplikacije nije došlo (109). Opasnost od komplikacija posle intrauterusne smrti jednog blizanca je kod monohorionskih blizanaca značajno viša. Tako je rizik da će posle prvog ploda u trudnoći umreti i drugi, pet puta veća kod monohorijalnih blizanaca, rizik za prevremeni porođaj je 68% kod monohorionskih, a 54% kod dihorionskih, a rizik od neuroloških sekvela kod preživelog je 26% kod monohorionskih prema 2% kod dihorionskih parova (110).

Smrt jednog blizanca može dovesti do poremaćaja koagulacione kaskade kod majke i preživelog ploda, što se na sreću retko dešava (111). Najčešće dolazi do prolaznog pada nivoa fibrinogena. U posteljici ploda koji nije živ može se naći fibrin (verovatno istaloženi i potrošeni majčin), s obzirom na to da je njegov krvotok začepljen ne dozvoljava prolazak tromboplastičnog materijala u cirkulaciju majke i nastanak DIKa (112). Spontana rezolucija hipofibrinogenemije se dešava obično bez terapije. Terapiju niskomolekularnim heparinom treba uvesti samo ako postoji aktivna hipofibrinogenemija sa krvarenjem ili trombotičke komplikacije (112). Kod ovakvih trudnoća ekspektativni tretman ima prednost, jer bi brzi porođaj, na već postojeću hipotenziju i potencijalna cerebralna oštećenja, bio samo dodatno ugrožen prematuritetom (113). Savetuju se redovne sonografske kontrole i MRI mozga ploda koji treba raditi mesec dana od smrti jednog blizanca (114).

1.7. MONOHORIONSKI MONOAMNIONSKI BLIZANCI

Ukoliko blizanci dele zajedničku posteljicu i amnionsku šupljinu, a bez postojanja interblizanačke membrane, govorimo o monohorionskim monoamnionskim blizancima (115). Njihova učestalost je oko 1%, a njihov mortalitet je prilično visok i kreće se oko 50% i javlja se obično pre 24 nedelje trudnoće (116). Do nedavno se verovalo da je broj žumančanih kesica merilo amnionskog statusa. Slučajevi u literaturi pokazuju da mali deo monoamnionskih blizanaca ima 2 žumančane kesice (117). Kod ovih blizanaca su u posteljici skoro uvek prisutne arterijsko arterijske anastomoze, tako da je TTTS retka pojava. Zato se kongenitalne malformacije javljaju u 10% slučajeva, a srčane anomalije u 4% (118). I pored toga pretpostavlja se da je osnovni razlog smrti kod ovih blizanaca, koja je obično neočekivana i iznenadna, akutno fetofetalno krvarenje preko anastomoza velikog kalibra koje pokreće umotavanje pupčanika. Kolor dopler je svakako koristan u vođenju ovih trudnoća, a planiranje pretermijskog carskog reza između 32 i 34 nedelje trudnoće poboljšava stopu preživljavanja na 80% (119). U slučaju otkrivanja teške anomalije kod jednog blizanca, selektivni feticid se izvodi

ultrazvučnom bipolarnom koagulacijom pupčanika i kasnijom fetoskopskom laser transekcijom istog (120).

1.8. SPOJENI BLIZANCI

Ukoliko se podela bliznaca desi kasno, posle 13 dana od fertilizacije, javiće se, u manje od 1%, jako retka komplikacija monozigotnih blizanaca - spojeni blizanci (115,121). U zavisnosti od dela tela kojim su spojeni mogu biti: torako-omfalopagusi koji se javljaju u 28% slučajeva, torakopagusi u 18%, omfalopagusi sa zajedničkim trbušnim zidom u 10% i kraniopagusi u 6% slučajeva (122). Na sonografskom pregledu mislićemo o njima kada se ne vidi interblizanačka membrana, a delovi tela ne mogu da se prikažu odvojeno, ili kada se fetalna glavica vidi u nivou sa telom (123). Češće su udruženi sa polihidramnionom (75%) i češće su ženskog pola (124). Ukoliko se ne javi intrauterusna smrt ploda, manje od polovine živorođenih preživi (125). Detaljan ultrazvučni pregled, fetalna ehokardiografija i eventualna magnetna rezonanca su od suštinskog značaja za određivanje stepena deformiteta. Carski rez je metoda izbora za porođaj ovih blizanaca, a kasnijem odvajanju u postnatalnom periodu, pristupa se multidisciplinarno. Ishod će najviše zavisiti od organa koje dele i hirurškog umeća, a prevashodno i primarno od želje roditelja (126).

1.9. NADZOR MONOHORIONSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

Od posebne važnosti u vođenju blizanačkih trudnoća je ne samo određivanje tipa placentacije, već i orijentacije plodova u materici i njihovo tačno i precizno obeležavanje. S obzirom na to da se radi o trudnoćama koje mogu zahtevati primenu invazivnih dijagnostičko/terapijskih metoda, od krucijalnog značaja je u svakom trenutku znati o kom plodu se radi.

Prihvaćeno je da se plod koji je najbliži unutrašnjoj osovini grlića, orijentisan vertikalno, obeleži sa A, a sledeći najbliži je B itd., što je korisno samo u trećem

trimestru trudnoće (38). U prvom i drugom trimestru orijentacija fetusa jednog naspram drugog je definisana ili kao lateralna (levo-desno) ili kao vertikalna (gore-dole). O lateralnoj orijentaciji govori se kada je interblizanačka membrana postavljena vertikalno u odnosu na uzdužnu osovinu uterusa, a vertikalna orijentacija je kada je interblizanačka membrana postavljena horizontalno (127).

Prilikom vođenja ovih trudnoća posebnu pažnju treba obratiti na: a) zastoje u rastu kod jednog ili oba ploda; b) diskordantne blizance; c) oligohidramnion; d) ograničene fetalne pokrete; e) komplikacije kod majke (72).

Određivanje količine plodove vode je neizostavan parametar u praćenju blizanačkih trudnoća. Ne postoji dogovor o optimalnom sonografskom metodu za merenje količine plodove vode, te se koriste ukupni volumen plodove vode bez obzira na fetalne membrane, merenje volumena ponaosob u svakoj amnionskoj šupljini ili merenje najdubljeg džepa u svakoj amnionskoj kesi (128).

Najnovijim preporukama za praćenje monohorionskih blizanačkih trudnoća, savetuju se sonografski pregledi na 2 nedelje u nekomplikovanim trudnoćama, počevši od 16 nedelje trudnoće do porođaja (72). Na svakom pregledu treba izmeriti najdublji vertikalni džep, kao i dopler protok kroz arteriju umbilikalis. Svakako treba vizualizovati i postojanje fetalne bešike kod oba ploda. Pregled obuhvata i fetalnu biometriju, kao i izračunavanje telesne mase ploda (72). Suština sonografskih pregleda između 16 i 26. nedelje trudnoće je otkrivanje TTTS koji se može, mada retko, javiti i posle 26. nedelje trudnoće. Posle 26. nedelje trudnoće sonografski pregled nam pomaže u detekciji diskordantnog rasta plodova (72).

1.9.1. KOMBINOVANI SKRINING NA ANEUPLOIDIJE ZA MONOHORIONSKE BLIZANAČKE TRUDNOĆE

Rizik od trizomije 21, kod blizanačkih trudnoća, računa se za svaki plod posebno, bazira se na kombinovanju godina majke, ultrazvučnim merama NT ploda i serumskim markerima, ali se u obzir uzima i horionicitet, a srednji rizik dva fetusa, smatra se rizikom trudnoće kao celine (129,130).

Smatra se da monozigotni blizanci imaju isti rizik za Down sindrom kao i jednostruke trudnoće iste maternalne starosti, za razliku od dizigotnih blizanaca koji imaju dvostruko veći rizik da je bar jedan fetus aficiran. Međutim, nedavnom studijom populacije, zasnovanoj na prevalenci Downovog sindroma kod multiplih trudnoća, pokazan je niži rizik nego kod jednoplodnih trudnoća, korigovan za godine majke, pri čemu je kod monozigotnih trudnoća relativni rizik 0.34, u poređenju sa jednoplodnim trudnoćama (131). Smatra se da je procenat Down sindroma niži od očekivanog, verovatno posledica veće učestalosti gubitaka plodova (132).

Smatra se da je, kao posledica veličine posteljice, koncentracija biohemijskih markera u blizanačkoj trudnoći približno dva puta viša u odnosu na one u jednoplodnim trudnoćama. Međutim i kod normalnih fetusa postoji razlika u koncentraciji markera kod dva tipa blizanaca, tako je slobodni beta hCG i PAPP-A kod dihorionskih oko 2 MoM, a kod monohorioskih 1.5 MoM u odnosu na normalne jednoplodne trudnoće (133,134). Nedostatak referentnih vrednosti free beta hCG i PAPP-A za blizanačke monohorionske/monoamnionske trudnoće kod kojih postoji trizomija 21, predstavlja važno pitanje, jer je većina studija koristila referentne vrednosti dobijene iz jednoplodnih trudnoća (135).

Što se tiče integracije NT vrednosti u izračunavanju rizika za trizomiju 21 kod monohorionskih blizanaca najefikasnije je koristiti prosečna NT merenja dva ploda, što bi predstavljalo aritmetičku sredinu (136). Još jedan predlog je korišćenje geometrijske sredine, mada drugi autori koriste srednju vrednost izračunavanja rizika dva fetusa (134,137). Pri svemu ovome, treba voditi računa da je kod monohorionskih blizanaca debljina NT u proseku znatno viša od dihorionskih, što se više dovodi u vezu sa specifičnom građom i vaskularnim anastomozama posteljice, negoli sa zigocitetom (138,139). Poznajući ovu činjenicu i podatke da incidence Down syndrome nije viša kod monohorionskih blizanaca, treba biti veoma obazriv u savetovanju invazivne dijagnostike (140). Povećan NT može ukazati na srčane anomalije, malformacije, TTTS i rani disbalans placentne cirkulacije, bez kasnijeg javljanja komplikacija (141,142,143,144,145).

Nisu zabeležene nikakve razlike u proceni monohorionskih naspram dihorionskih blizanaca u vezi sa nosnom kosti, ali studije opisuju nižu osetljivost na aneuploidije među blizancima korišćenjem ovog parametra u odnosu na jednoplodne trudnoće (146, 147).

S obzirom na postojanje vaskularnih anastomoza, trikuspidna regurgitacija i duktus venosus kod monohorionskih blizanaca mogu procenu rizika za trizomiju 21 učiniti manje preciznom.

Dok se pojava kardijalnog ili placentnog disbalansa u cirkulaciji mogu manifestovati obrnutim a talasom, dotle je trikuspidna regurgitacija češća kod fetusa sa urođenim srčanim defektom, za koje su monohorionske trudnoće i inače pod većim rizikom (143,148).

U radu Pratsa i autora iz 2014 godine analiza kombinovanog testa (NT i godine majke) je pokazala senzitivnost od 86% kod dihorionskih blizanaca, a kod monohorionskih 87% (149). Dodatni faktor koji komplikuje prenatalnu dijagnozu monozigotnih blizanaca je što retko mogu imati različite genotipove usled fetalnog ili placentnog mozaicizma (150). Ova pojava heterokariotipije može da nastane zbog fenomena postzigotnog nerazdvajanja. Oni takođe mogu biti diskordantni za inaktivan X hromozom, različiti genski imprinting ili mikrodelecije (151). Zbog svega ovoga, u slučaju indikovane invazivne dijagnostike, potrebno je uzeti kariotip kod oba ploda (97,150).

Kod malformaciono konkordantnih blizanaca (oba ploda sa hromozomskom anomalijom) najčešći je Daunov sindrom (152). U slučajevima kada jedan fetus ima hromozomsku anomaliju klasična je kombinacija normalnog kariotipa i Tarnerovog sindroma (152). Anomalije centralnog nervnog sistema su najčešće anomalije monohorionskih blizanaca koje su indikacija za selektivnu terminaciju (152).

Za selektivni fetucid kod monohorionskih blizanaca koriste se bipolarna koagulacija pupčanika ili radiofrekventna ablacija, sa različitom stopom živorođenosti. Zavisno od citirane studije, ona iznosi 90% kod bipolarne koagulacije i 33-90% kod radiofrekventne ablacije (153,154). U odluci da li se opredeliti za selektivni fetucid ili

ekspektativni pristup, treba proceniti rizik pogrešne selekcije fetocida (pobačaj zdravog i nastavak trudnoće hendikepiranog) i mogućnost da dođe do spontanog pobačaja zdravog fetusa i nekoliko meseci posle intervencije. Raniji fetocid aficiranog ploda daje veće šanse za terminski porođaj zdravog fetusa. Ekspektativni tretman svakako je opcija za hromozomopatije koje imaju nizak procenat intrauterusnog preživljavanja (155).

U slučajevima kad trudnica nije obavila biohemijski skrining prvog trimestra, ostaje skrining drugog trimestra – kvadripl test sa stopom detekcije 80% fetusa sa patološkim nalazima uz stopu lažno pozitivnih nalaza od 3% (156).

Kada se sagledaju sve ove karakteristike bliznačkih trudnoća jasno je da je biohemijski skrining na hromozomopatije manje uspešan, da zahteva mnogo više opreza prilikom tumačenja rezultata i svakako detaljno objašnjenje trudnicama radi donošenja informisanih odluka i adekvatnog vođenja ovih trudnoća (157).

U skriningu na trizomije kod nekomplikovanih monohorionskih blizanaca testiranje slobodne fetalne DNK iz seruma majke treba da bude pouzdano kao kod jednoplodnih trudnoća, iako su trenutno literaturni podaci oskudni (158). Stopa detekcije bila je 94%, uz lažno pozitivnu stopu od 0%. Problem je što se radi samo o tri studije sa ukupno 18 slučajeva sa trizomijom 21 (159). U najvećoj objavljenoj studiji, koja je poredila jednoplodne i blizanačke trudnoće stopa neuspešnih testova kod bliznaca iznosila je 5,6% u poređenju sa jednoplodnim trudnoćama pri čemu horionicitet nije uziman u obzir (159).

Pošto je na osnovu rezultata cell free DNA nemoguće utvrditi koji blizanac ima hromozomopatiju, potrebna je invazivna dijagnostika, da bi se detektovalo da li je uopšte i koji plod, aficiran (160). Dodatni izazov predstavlja najmanja količina slobodne frakcije DNA sa kojom učestvuje svaki od blizanaca i koja je manja nego kod jednoplodne trudnoće (161).

Konačno, neinvazivni prenatalni test se može ponuditi svim pacijentima posle stizanja rezultata double skrining testa (162, 163).

1.9.2. ZNAČAJ ULTRAZVUČNIH PARAMETARA U CILJU PREDIKCIJE TOKA I ISHODA MONOHORIONSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

Upotreba antenatalnog ultrazvuka za predviđanje potencijalnih komplikacija monohorionskih blizanačkih trudnoća zaokuplja veliku pažnju poslednjih godina. Sve rasprostranjenija primena ultrazvučnog pregleda od 11 do 14 nedelje trudnoće je prilika za proučavanje hemodinamske neravnoteže monohorionskih blizanaca i njihovih specifičnih komplikacija. Cilj je identifikacija trudnoća koje zahtevaju češće kontrole i eventualnu ranu intervenciju, kako bi se poboljšao ukupni ishod i prognoza ovih trudnoća.

U prvom trimestru trudnoće dijagnozu neadekvatnog rasta embriona je moguće postaviti na dva načina: izračunavanjem odnosa između dužine teme-trtica (crown-rump length - CRL) i veličine gestacijskog meška ili upoređivanjem izmerenih dužina između blizanaca (164). Postoje dokazi da se CRL dva fetusa, bez obzira da li su monohorionski ili dihorionski, često ne podudaraju, pri čemu je srednja razlika oko 3.4 mm, a srednja procentualna razlika većeg fetusa iznosi 5.1%. U 95% slučajeva CRL se razlikuje za manje od 10 mm dužine ili do 15% većeg fetusa i 3-4 dana trudnoće (165). Ovo otežava ne samo određivanje termina porođaja, već može biti znak hromozomske anomalije ili malformacije manjeg fetusa i svakako predstavlja negativan prognostički znak (166,167). Kako bi ovakva situacija mogla biti interpretirana kao postojanje dva fetusa za različitom gestacijskom starošću u istoj trudnoći, dogovoreno je da je kod blizanaca gestacijska starost ista za oba ploda, bez obzira na moguću, ali veoma retku mogućnost superfetacije (168). Ranije studije sugerišu da gestacijsku starost treba računati prema fetusu sa većim CRL ukoliko je trudnoća nastala spontano, a ako je nastala postupkom ART preciznije se određuje prema veličini manjeg blizanca (136,165,169,170). U tim trudnoćama veći blizanac se koristi samo ako razlika među CRL prelazi 95 percentil (165).

Postojanje razlike u dužini teme- trtica između embriona je svakako signal za detaljno anatomsko pretraživanje i brižnije kontrole zbog povišenog rizika od kongenitalnih anomalija u takvim trudnoćama. U studiji Dickey i saradnika pokazano je

da je razlika od 3 mm i više u veličini gestacijskog meška ili dužine teme-trtica povezana sa spontanim pobačajem u više od 50% slučajeva, kao i većim procentom rađanja samo jednog deteta (171).

Kada sonografskim pregledom između 11-13.6 nedelja trudnoće kod bar jednog od monohorionskih blizanaca detektujemo povećanu debljinu NT, u daljem toku trudnoće doći će do razvoja TTTS kod oko 30% blizanaca. Nasuprot tome kod 10% blizanaca sa povećanom debljinom NT poremećaj se ipak neće razviti (172).

Međutim čak i u slučajevima kada su blizanci konkordantni u veličini CRL ili NT, ne isključuju se mogućnosti komplikacija karakterističnih za monohorionske blizance, te je od izuzetnog značaja pažljivo vođenje ovakvih trudnoća i što ranije upućivanje u tercijarne ustanove (173).

Procenjuje se i uloga biometrije u drugom trimestru, premda značajno manje, u toku rutinskog ultrazvučnog pregleda, pri čemu su abdominalna cirkumferenca i očekivana telesna težina mogući potencijalni prediktori nepovoljnog ishoda ovakvih trudnoća (174).

Prema sadašnjim stavovima i preporukama navedena ultrasonografska fetalna merenja u prvom i drugom trimestru se mogu koristiti za predikciju komplikacija kao i ishoda monohorionskih trudnoća. Ipak rezultati studija su često nekonzistentni ili nedovoljno pouzdani, jer su zbog male incidence monohorionskih blizanaca istraživanja rađena na malom uzorku (175,176). Pored toga, još uvek se vodi debata o tome koji od ultrasonografskih parametara su najbolji prediktori ishoda trudnoće (oni određeni već u prvom ili tek kasnije u drugom trimestru trudnoće) kao i koje su najadekvatnije referentne vrednosti za svaki parametar (177). Potrebno je sprovesti još studija na većem uzorku da bi se konstruisali algoritmi za predikciju komplikacija i ishoda monohorionskih blizanačkih trudnoća na osnovu fetalnih ultrasonografskih merenja po trimestrima trudnoće.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Analizirati tok i ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća u ispitivanoj populaciji
2. Ispitati povezanost i potencijalnu prediktivnu vrednost ultrasonografskih (CRL, NT) parametara koji se određuju u prvom trimestru trudnoće na tok i ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća
3. Ispitati povezanost i potencijalnu prediktivnu vrednost ultrasonografskih biometrijskih (BPD, AC, FL) parametara koji se određuju u drugom trimestru trudnoće na tok i ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća

3. MATERIJAL I METOD

3.1. PROTOKOL ISPITIVANJA

Sprovedena je prospektivna kohortna studija trudnica sa monohorionskim blizanačkim trudnoćama koje su kontrolisane i porođene u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od 01. januara 2010. godine do 31. decembra 2015. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta broj 440/X-3, od dana 10.10.2010. godine.

3.1.1. Kriterijumi uključivanja u istraživanja

Osnovni kriterijum za uključivanje u studiju bilo je postojanje monohorionske blizanačke trudnoće. Na prvom pregledu, u prvom trimestru trudnoće, za svaku ispitanicu je ultrasonografski potvrđeno da se radi o vitalnoj, intrauterusnoj, monohorionskoj blizanačkoj trudnoći.

Kriterijumi za dijagnostiku monohorioniciteta su bili u skladu sa standardnim preporukama: ultrasonografski registrovan jedan gestacijski mešak sa dva embriona i jednom ili dve žumančane kesice, jedna placentalna ploča sa negativnim lambda znakom i intra-amnionskom membranom koja je tanja od 2mm.

Sve trudnoće su praćene po aktuelnim protokolima za visokorizične trudnoće sa detaljnim mesečnim kontrolama. Radi tačnog datiranja i što ranijeg određivanja horioniciteta i dinamike rasta prvi sonografski pregled je obavljen između 11 i 14. nedelje trudnoće. Tada je rađen i kombinovani skrining na aneuploidije prvog trimestra (Double skrining test). Ponovni sonografski pregled učinjen je između 16 i 18. nedelje trudnoće kada je rađen i biohemijski skrining na aneuploidije drugog trimestra (Quadriple test). Počevši od 20. nedelje trudnoće rađen je fetalni ehokardiografski pregled svakom plodu. Ovaj pregled radili su obučeni stručnjaci iz ove oblasti. Ispitanice su zatim kontrolisane redovnim sonografskim pregledima na 2 nedelje. Kardiotokografija (NST – non stress test) rađena je jednom nedeljno počevši od 28.

nedelje trudnoće. Biofizički profil ploda rađen je jednom nedeljno počevši od 32 nedelje trudnoće, a zatim dva puta nedeljno do 35 nedelje trudnoće, a potom svakodnevno. Ispitivanje fetomaternalne cirkulacije kolor doplerom rađeno je jednom nedeljno od 28 nedelje trudnoće, od 32 nedelje dva puta nedeljno, a od 35 nedelje svakodnevno.

Pacijentkinje su detaljno obavestene o svim dijagnostičkim procedurama i dale su pisani pristanak za učešće u studiji.

3.1.2. Kriterijumi isključivanja iz istraživanja

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili spontani pobačaj pre osme gestacione nedelje, 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).

Svakoј 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 načinu nastanka trudnoće (spontano ili asistiranom oplodnjom tj. asisted reproductive techniques ART; intrauterinom inseminacijom IUI; in vitro fertilizacijom IVF; intracitoplazmatskom inekcijom spermatozoida ICSI). 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. Biohemijski markeri su određivani u biohemijskoj laboratoriji KGA KCS na aparatu BRAHMS fluorimetrijskim imunoesejem. Softver za obradu podataka je SsdwLab5, a vrednosti su izražavani u MoM.

3.2. KLINIČKO PRAĆENJE ISPITANICA U PRVOM TRIMESTRU TRUDNOĆE

U prvom trimestru, između 11 i 14 nedelje trudnoće, za svakog blizanca su ultrazvučno izmereni dužina teme-trtica (crown-rump length CRL) i debljina nuhalne translucence (NT) u sagitalnom preseku fetusa sa glavom u neutralnoj poziciji, prema FMF (Fetal Medicine Foundation) standardima. Za minimalnu dužinu od temena do trtice uzeto je 45 mm, a maksimalna dužina 84 mm. Kod NT merena je maksimalna debljina potkožnog rasvetljenja između kože i mekog tkiva koje se nalazi iznad cervikalnog dela kičme, a u obzir je uzimana najveća mera. Za graničnu vrednost urednog nalaza NT uzimana je vrednost do 3 mm. Razlika u merama CRL i NT između blizanaca je izračunata oduzimanjem manjih/kraćih od većih/dužih vrednosti. Na taj način je dobijena direktna razlika CRL i NT kod blizanaca. Dobijena vrednost direktne razlike u rastu predstavljena je kao procenat dužine većeg blizanca. Da postoji diskordantni rast blizanaca smatrano je u slučaju da je CRL razlika bila preko 10% dužine većeg blizanca. Pored toga, vrednosti CRL i NT su i rekatégorisane prema graničnim vrednostima dobijenim na osnovu ROC analize za direktnu razliku u CRL i NT koja je urađena u našoj studiji (manje ili više od granične vrednosti).

Od biohemijskih analiza u prvom trimestru određivani su medijana PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) i slobodnog β HCG (β subjedinicica humanog horionskog gonadotropina). Rizik za trizomiju 21 izračunavan je za svaki fetus, a zasnivao se na starosti majke, debljini fetalne NT i biohemijskom skriningu seruma majke. Prosečni rizik dva fetusa se smatrao rizikom trudnoće u celini.

3.3. KLINIČKO PRAĆENJE ISPITANICA U DRUGOM TRIMESTRU TRUDNOĆE

U periodu od 16 do 18. nedelje trudnoće, ultrazvučnim pregledom za oba blizanca, određeni su biometrijski parametri: biparijetalni dijametar (BPD), obim trbuha (abdominal circumference AC) i dužina butne kosti (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 umbilikalne vene, želudac i rebra. Dužina butne kosti merena je od jednog do drugog kraja butne kosti. Na osnovu ovih mera procenjivan je diskordantni rast blizanaca u drugom trimestru tako što su od većih/dužih oduzete manje/kraće vrednosti odgovarajućeg biometrijskog parametra. Na taj način dobijena je direktna razlika u rastu blizanaca u drugom trimestru. Direktna razlika u AC je kategorisana kao manja ili veća od 17mm, što je najčešća granična vrednost korišćena u aktuelnoj dostupnoj literaturi. Takođe, vrednosti AC i FL razlike su i rekategorisane prema graničnim vrednostima dobijenim na osnovu ROC analize za direktnu razliku ovih parametara koja je urađena u našoj studiji (manje ili više od granične vrednosti).

Od 20 nedelje trudnoće svi blizanci su imali i fetalni ehokardiografski pregled tokom koga je konstatovano da li postoje srčane anomalije i nalazi su bili kategorisani kao uredni ili patološki (postojanje srčanih anomalija ili nepravilnosti u srčanom radu).

Od biohemijskih markera u drugom trimestru pri izvođenju Quadriple testa određivani su β HCG (β subjedinica humanog horionskog gonadotropina), AFP (alfa fetoprotein), inhibin i estriol.

3.4. KLINIČKO PRAĆENJE ISPITANICA U TREĆEM TRIMESTRU TRUDNOĆE

Kardiotokografija (CTG) rađena je od 28 nedelje trudnoće najmanje jednom nedeljno. Reaktivan CTG od ≥ 32 .nedelje gestacije je definisan bazalnom frekvencom 120-160 u/min, amplitudom oscilacija 10-25 u/min, dve ili više akceleracije od ≥ 15 otkucaja/minuti u odnosu na bazalnu frekvencu koje su trajale ≥ 15 sekundi, u toku 20 minuta i odsutnim deceleracijama. U gestacijskoj starosti od 28-32.nedelje, reaktivnim

se smatrao CTG sa dve akceleracije od bar 10 otkucaja/minuti iznad bazalne frekvence koje traju ≥ 10 sekundi.

Od 32 nedelje trudnoće praćen je i bodovan biofizički fetalni profil (BFP) 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 prema originalnim uputstvima Manninga i saradnika (Maning et al 1980). Ukupan skor ≥ 8 u vreme testiranja ukazivao je na odsustvo hipoksemije/acidemije centralnog nervnog sistema, a vrednosti BFP manje od 6 smatrane su znakom kompromitovanog fetalnog stanja. Ocnom 2 su ocenjivani disajni pokreti ploda u trajanju od od 30 sekundi u intrevalu od 30 minuta. Disajni pokreti ploda kraći od 30 sekundi u intervalu od 30 minuta ili odsustvo disajnih pokreta u intervalu od 30 minuta ocenjivani su ocenom 0. Istezanje tela sa snažnim pokretima i vraćanjem u potpunu fleksiju, sa namanje tri pokreta za 30 minuta ocenjivani su ocenom 2. Usporeni pokreti bez vraćanja u fleksiju ili izostanak pokreta ocenjivani su ocenom 0. Normalnim fetalnim tonusom smatran je aktivni pokret fetalnih ekstremiteta koji se završava vraćanjem u punu fleksiju, najmanje jedna epizoda u toku 30 minuta ocenjivana je ocenom 2. Spora ekstenzija sa delimičnom fleksijom ocenjivana je ocenom 0. Količina plodove vode gradirana je prema dijametri najvećeg vertikalnog džepa plodove vode: ocenom 2 ocenjivano je prisustvo džepa ≥ 2 cm, pri čemu je horizontalna dimenzija morala biti najmanje 1cm.

U 32. nedelji gestacije svakoj trudnici je rađen detaljan ultrasonografski pregled trećeg trimestra sa biometrijom oba ploda (BPD, AC, FL).

Mereni su i dopler protoci kroz umbilikalnu arteriju (RiAu) i arteriju cerebri mediju (RiCm-index rezistencije arterije cerebri medie) blizanaca počevši od 28. nedelje trudnoće. Indeks otpora (resistance index Ri) kroz arteriju umbilikalis i arteriju cerebri mediju između 5 i 95 percentila za datu gestacionu starost smatran je normalnim. Patološkim nalazima smatrani su smanjivanje do izostanaka protoka u dijastoli (absent end diastolic flow - AEDF) ili obrnuti protok (reverse flow - RF) gde krv u dijastoli ide u suprotnom smeru.

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).

3.5. DIJAGNOSTIKA KOMPLIKACIJA TRUDNOĆE

Redovno su registrovane sve komplikacije trudnoće. Naročita pažnja se obraćala na pojavu intrauterusnog zastoja u rastu jednog ili oba blizanca (intrauterine growth restriction IUGR), interblizanačkog transfuzionog sindroma (twin-to-twin transfusion syndrome TTTS), spontanog pobačaja (pre 24. nedelje gestacije) ili prevremenog porođaja (pre 35. nedelje gestacije) i smrti jednog ili oba blizanca.

Sindrom intreblizanačke transfuzije je definisan prisustvom oligohidramniona 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.

Intrauterusni zastoj u rastu u našoj studiji je dijagnostikovao kada je procenjena telesna težina ploda bila ispod desetog percentila od očekivane za gestacionu dob. Ozbiljni diskordantni rast definisan je kada je razlika bila 20% ili više u telesnoj težini između blizanaca na rođenju u odsustvu sindroma interblizanačke transfuzije.

3.6. PRAĆENJE ISHODA TRUDNOĆE

Kao primarni pozitivni ishod trudnoće u našem istraživanju smatrana je živorođenost (jednog ili oba blizanca). Pored toga, ishod trudnoće je smatran kao dobar ako je trudnoća završena posle 35. nedelje gestacije i kada je Apgar skor blizanaca bio iznad 7, a u suprotnom (kada jedan ili oba navedena kriterijuma nisu bila zadovoljena)

ishod trudnoće je smatran kao loš. Svi prikupljeni podaci su analizirani u skladu sa ishodom trudnoće.

Gestaciona nedelja u kojoj je došlo do porođaja kao i način tj. tip porođaja (vaginalni ili carski rez SC) su registrovani za svaku ispitanicu. U odnosu na gestacionu nedelju završetak trudnoće je kategorisan kao rani pobačaj do 12 nedelje gestacije, kasni pobačaj do 24 nedelje gestacije, prevremeni porođaj do 35 nedelje gestacije i porođaj posle 35 nedelje trudnoće. Svi mrtvorodeni plodovi (nevezano za gestacionu dob) su upućeni na autopsiju gde su određivene njihove mere kao i uzrok nepovoljnog ishoda trudnoće.

U porođaju, u skladu sa protokolima naše ustanove, sve pacijentkinje su bile na kontinuiranom kardiotokografskom (CTG) monitoringu. 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 hipoksemiju ploda. Po završetku porođaja, za svakog blizanca su zabeleženi pol (muški ili ženski), obim glave, dužina, telesna težina i Apgar skor na rođenju.

Pored toga konstatovano je da li je do ruptуре plodovih ovojaka došlo prevremeno (premature preterm membrane rupture – PPRM) ili po započinjanju porođaja. Kvalitet tj. osobine plodove vode na porođaju su kategorizovane kao bistra/mlečasta voda što je predstavljalo uredan tj. dobar nalaz i kao zamućena/zelena/krvava voda što je bio patološki nalaz.

Posle porođaja, sve placente su histopatološki (HP) analizirane i konstatovano je prisustvo horioamnionitisa (akutnog ili hroničnog) i/ili vaskularnih patoloških nalaza. Od vaskularnih promena naročito se obraćala pažnja na postojanje anastomoza između krvnih sudova placente (površnih ili dubokih) na osnovu čega se potvrđivala dijagnoza TTTS. Registrovano je i mesto pripoja pupčanika oba blizanca (centralno, marginalno, velamentozno). Na kraju, potvrđen je monohorionicitet i konstatovano da li je bilo dva ili samo jedan amnion. U slučaju da su veličina i prokrvljenost placente bili uredni i da nije bilo vaskularnih patologija kao ni horioamnionitisa HP nalaz je smatran urednim.

3.7. 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 parametarska obeležja koja su prikupljena tokom trudnoće ($p \geq 0,05$) ovi podaci su prikazani preko njihovih aritmetičkih sredina i standardih devijacija. S druge strane, neparametarski podaci su opisani preko učestalosti njihovih kategorija kod ispitivanih pacijentkinja.

Od analitičkih metoda korišćeni su neparametarska Spearmanova korelacija, Hi kvadrat test i jednofaktorska analiza varijanse parametarska ANOVA kao i neparametarska ANOVA tj. Kruskal – Wallis test ($KW \chi^2$), ROC i regresiona analiza.

Pearson-ov Hi kvadrat test (χ^2) je statistički analitički neparametarski 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 količine plodove za I i II gemela u sva tri trimestra trudnoće, učestalosti nalaza ultrazvučnih i Dopler parametara za I i II gemela tokom trudnoće, učestalosti različitih kategorija ishoda trudnoće kao i procenu značajnosti razlike u učestalosti novih kategorija CRL i NT u našem uzorku.

Jednofaktorska analiza varijanse ANOVA (F) je statistički analitički parametarski metod. Zasnovana je na posebnoj klasi statističkih modela, generalnim linearnim modelima, a njena specifičnost je da omogućava kontrolu individualnih varijacija jedinica posmatranja. Koristi se za ispitivanje dejstva jednog obeležja (faktor) na jedinice posmatranja. U ovom radu jednofaktorska ANOVA je korišćena za

ispitivanje značajnosti razlike parametarskih biometrijskih i biohemijskih parametara prvog i drugog blizanca.

Jednofaktorska Kruskal Wallis ANOVA ($KW\chi^2$) je statistički analitički neparametarski metod koji se primenjuje u slučaju da je rezultujuće obeležje mereno ordinalnom skalom. Prema tome, $KW\chi^2$ se koristi za procenu dejstva jednog faktora (obeležja, karakteristike) na više nezavisnih uzoraka tj. grupa različitih jedinica posmatranja (gradacije, faktora). U ovom radu $KW\chi^2$ test je primenjivan u cilju ispitivanja značajnosti razlika parametara određivanih u prvom i drugom trimestru kao i na kraju trudnoće u odnosu na ishode trudnoće, na Apgar skorove, na stanje posteljice i vodenjaka kao i značajnost razlika parametara određivanih u prvom i drugom trimestru, kao i na kraju trudnoće, u odnosu na komplikacije trudnoće.

Spearman-ova korelacija rangova je statistički analitički neparametarski 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 (ρ) 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, fetalnim i maternalnim komplikacijama tokom trudnoće.

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 (%) 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 ovoj studiji ROC analiza je korišćena da se ispita mogućnost adekvatne diskriminacije između poželjnih i loših ishoda trudnoće na osnovu CRL, NT, AC, FL i njihovih razlika. Pored toga, ovom analizom smo ispitali postojeće i predložili nove granične

vrednosti za razlike u biometrijskim parametrima blizanaca koje bi mogle biti korišćene za predikciju ishoda trudnoće (iznad cut-off vrednosti se očekuje lošije preživljavanje monohorionskih blizanaca).

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). Za primenu multiple tj. višestruke linearne regresije obavezni su parametarski prediktori i njihova normalnost raspodele, linearnost veze, homogenost varijansi i nezavisnost empirijskih podataka. S druge strane 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 po različitim statističkim kriterijumima 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 multipli linearni

regresioni metod su ANOVA, koeficijent R, adjusted R, koeficijenti b_0 - b_k i jednačina modela ($y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$). Statistički parametri karakteristični za binarni logistički regresioni metod su χ^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. Korigovani koeficijent višestruke determinacije (adjusted R square) je nepristrasna ocena populacione vrednosti. Metodom analize varijanse (ANOVA: F, p) se testira značajnost korigovanog koeficijenta višestruke determinacije i procenjuje uspešnost modela, odnosno, kvalitet predikcije kompletnog modela višestruke linearne regresione analize ($p < 0,05$ dobra).

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 prosečnu promenu zavisno promenljive kada se odgovarajuća nezavisno promenljiva promeni za jedinicu mere, odnosno, pokazuju koliko dobro svaki prediktor regresionog modela doprinosi predviđanju vrednosti kriterijuma. Pozitivan predznak regresionih koeficijenata pokazuje direktnu, a negativan inverznu vezu odgovarajućih promenljivih. Značajnost nestandardizovanih regresionih koeficijenata (B) u regresionoj analizi procenjuje se T-testom ($p < 0,05$ – prediktor daje statistički značajan jedinstveni doprinos jednačini modela).

S druge strane, Hi kvadrat testom (χ^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.

Koeficijentom R^2 (Nagelkerke R^2) se procenjuje učešće prediktora u ukupnom varijabilitetu (varijansi) celog binarnog regresionog modela. Wald-ov test (koeficijent tj. empirijska vrednost, df, p) pokazuje važnost svakog prediktora, odnosno, značajnost doprinosa prediktivnoj sposobnosti modela svake nezavisne promenljive ($p < 0,05$:

značajan; $p > 0,05$: doprinos nije značajan, pa se odgovarajući prediktor možda može izostaviti iz modela).

Eksponencirani logistički koeficijenti - $\text{Exp}(b)$ su količnici verovatnoće (odds ratios – odnos šansi) za svaku nezavisnu promenljivu (prediktor). Vrednost $\text{Exp}(b)$ veća od jedan (1) pokazuje koliko puta je veća šansa da jedinica posmatranja koja je nosilac proučavane karakteristike bude u kategoriji očekivanog ishoda te karakteristike (tog prediktora).

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 živorođenosti gemela, nedelje gestacije u kojoj najčešće dolazi do završetka trudnoće kao i pojave komplikacija u trudnoći na osnovu parametara koji su određivani tokom prvog i drugog trimestra trudnoće.

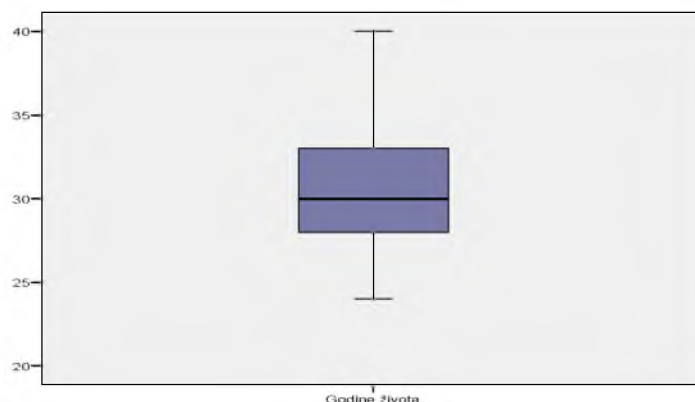
4. REZULTATI

4.1. DESKRIPCIJA ISPITIVANE POPULACIJE

Studija je obuhvatala 39 trudnica koje su prosečno imale $30,8 \pm 4,2$ godina života. Najstarija trudnica je imala 40, a najmlađa 24 godine života (Tabela 1, Grafik 1). Prvorotki je bilo 20, drugorotki 18 (prethodni vaginalni porođaj imalo je 13, a carski rez 5 ispitanica), a jedna trudnica je bila trećerotka ($\chi^2=21,385$; $p=0,001$). Prethodne spontane pobačaje je imalo 9 ispitanica, dok je namerni prekid trudnoće imalo 3 trudnice (Tabela 1). Ispitivana monohorionska blizanačka trudnoća je kod 3 pacijentkinje nastala postupkom ART.

Tabela 1. Opšti podaci pacijentkinja

Parametri	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Godine života	24,00	40,00	30,8462	4,15830
Broj prethodnih porođaja	0,00	2,00	0,5128	0,55592
Broj prethodnih pobačaja	0,00	2,00	0,4103	0,63734



Grafik 1. Raspon godina života pacijentkinja

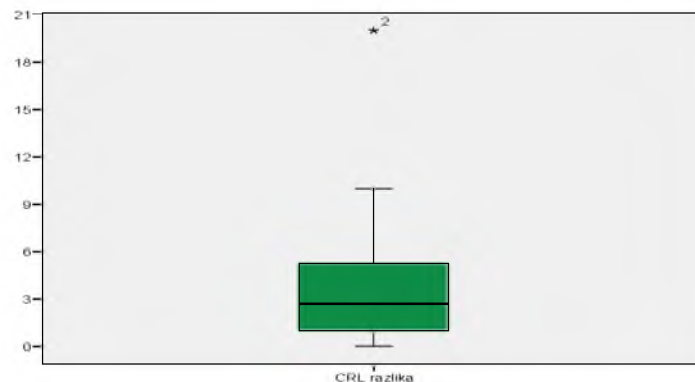
4.1.1. Ultrazvučni i biokemijski parametri prvog trimestra trudnoće

U tabeli 2 su prikazane srednje vrednosti ultrasonografskih, a u tabeli 3 biokemijskih parametara koji su određivani u prvom trimestru prilikom biokemijskog skrininga na aneuploidije (Double testa) za svakog blizanca. Na osnovu dobijenih nalaza vidi se da su oba blizanca u prvom trimestru u većini slučajeva po svom rastu odgovarala nedelji gestacije. Kod 8 parova blizanaca (20.5%) postojala je razlika u CRL $\geq 10\%$ što nije predstavljalo visoko statistički značajnu razliku (tabela 4 i grafik 2).

Tabela 2. Ultrazvučni parametri ispitivani u prvom trimestru trudnoće

Parametri	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
CRL gemel 1	45,00	72,60	55,9513	7,58450
NT gemel 1	0,90	2,80	1,5372	0,33133
CRL gemel 2	45,00	70,30	54,9846	8,64482
NT gemel 2	1,00	3,30	1,6033	0,39822
CRL direktna razlika	0,00	20,00	3,6128	3,67532
NT direktna razlika	0,00	0,60	0,2235	0,18236

Legenda: CRL – *crown rump length* tj. dužina teme trtica ploda; NT – nuhalna translucenca



Grafik 2. CRL razlika između gemela (mm)

Tabela 3. Biohemijski parametri ispitivani u prvom trimestru trudnoće

Parametri	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
PAPPA gemel 1	0,52	5,71	2,0255	1,29988
PAPPA gemel 2	0,53	4,75	2,0806	1,27017
β HCG gemel 1	0,37	6,48	1,9600	1,26568
β HCG gemel 2	0,34	6,48	1,9341	1,17363

Legenda: HCG – humani horionski gonadotropin; PAPPA – plazma protein A povezan sa trudnoćom

Tabela 4. Razlike između prvog i drugog blizanca prema CRL u prvom trimestru

Parametri	Broj	%	χ^2	p	
CRL kategorije	razlika < 10%	31	79,5	13,564	0,001
	razlika \geq 10%	8	20,5		

Legenda: CRL razlika od 10% – razlika CRL manja ili veća od 10% dužine većeg gemela

4.1.2. Ultrazvučni i biohemijski parametri drugog trimestra trudnoće

U tabeli 5 predstavljene su vrednosti biohemijskih parametara koji su određivani u drugom trimestru tokom skrininga na aneuploidije (Q testa), a u tabeli 6 ultrasonografski biometrijski parametri plodova. Na osnovu biometrije blizanaca u

drugom trimestru vidi se da su u većini slučajeva blizanci odgovarali u rastu i razvoju gestacinom dobu i da ne postoje značajne razlike u biometriji između prvog i drugog gemela u drugom trimestru. U ispitivanom uzorku AC razlika je bila u proseku 11.45 mm (Grafik 3), a razlika FL između gemela 1.69 mm. Razlika AC merena u drugom trimestru između blizanaca je kod 84.6% bila manja od 17 mm, što je najčešća vrednost koja se koristi za ranu detekciju komplikacija monohorionskih blizanačkih trudnoća, što nije predstavljalo statistički značajnu razliku (tabela 7). Vrednost dužine femura u drugom trimestru kao prediktora komplikacija do sada u literaturi nije opisivana.

Tabela 5. Deskripcija biohemijskih parametara ispitivanih u drugom trimestru trudnoće

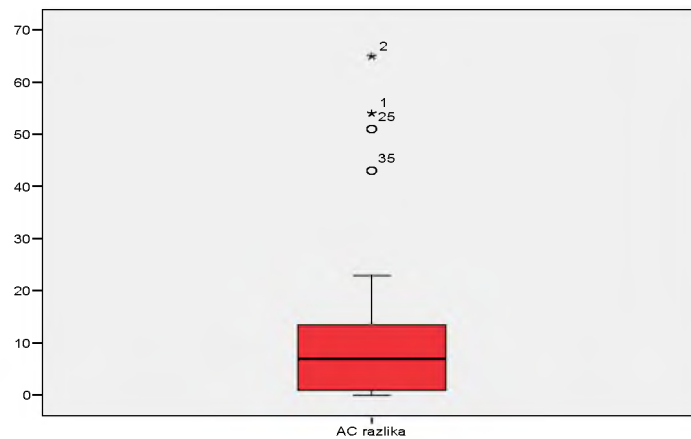
Parametri	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
β HCG gemel 1	0,56	5,49	1,6540	1,33331
β HCG gemel 2	0,57	6,00	1,6620	1,43310
Estriol gemel 1	0,72	3,88	1,4340	0,76957
Estriol gemel 2	0,67	3,88	1,4393	0,76790
AFP gemel 1	0,70	3,35	1,3553	0,83110
AFP gemel 2	0,72	3,19	1,3507	0,78534
Inhibin gemel 1	0,72	1,77	1,2000	0,40140
Inhibin gemel 2	0,72	1,77	1,2050	0,40776

Legenda: AFP – alfa fetoprotein, HCG – humani horionski gonadotropin

Tabela 6. Deskripcija ultrasonografskih parametara ispitivanih u drugom trimestru trudnoće

Parametri	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
BPD gemel 1	24,00	52,00	35,0769	6,18736
BPD gemel 2	28,00	53,00	35,9385	5,45993
AC gemel 1	62,00	149,00	104,5897	20,05219
AC gemel 2	71,00	171,00	106,1667	20,99760
AC direktna razlika	0,00	65,00	11,4487	15,75252
FL gemel 1	13,00	32,00	19,9949	4,26380
FL gemel 2	16,00	32,00	20,3487	3,74383
FL direktna razlika	0,00	10,00	1,6918	2,10137

Legenda: BPD – biparijetalni dijamer; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – femur length tj. dužina femura



Grafik 3. AC razlika između gemela (mm) u drugom trimestru

Tabela 7. Razlike između prvog i drugog blizanca prema AC u drugom trimestru

Parametri		Broj	%	χ^2	p
AC kategorije	<17mm	33	84,6	18,692	0,001
	≥ 17mm	6	15,4		

Legenda: AC - abdominalna cirkumferencija

4.1.3. Ultrazvučni parametri trećeg trimestra trudnoće

Tabela 8 prikazuje biometrijske mere blizanca u trećem trimestru, kao i biofizički profil svakog gemela na osnovu kog može se videti da su u trećem trimestru u proseku blizanci bili nekomplikovani i bez znakova fetalne asfiksije (prosečan BFP skor 8).

Tabela 8. Deskripcija parametara ispitivanih u trećem trimestru

Parametri	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
BPD gemel 1	42,00	94,00	80,6452	11,42088
AC gemel 1	117,00	370,00	274,2581	49,92926
FL gemel 1	30,00	74,00	60,0323	10,55299
BPD gemel 2	54,00	92,00	79,5806	10,16128
AC gemel 2	166,00	350,00	279,3226	47,58318
FL gemel 2	38,00	72,00	59,8710	9,70135
BFP gemel 1	0,00	8,00	7,5652	1,49967
BFP gemel 2	0,00	8,00	7,6522	1,45960

Legenda: BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – *femur lenght* tj. dužina femura; BFP – biofizički profil

Tabela 9 pokazuje nalaze *Dopler* protoka arterije umbilicalis i arterije cerebri medie oba blizanca koji su mereni na kontrolnom pregledu u trećem trimestru trudnoće. Detalji o nalazima dobijenim u dodatnim pregledima blizanaca koji su rađeni tokom trudnoće kao što su FES, BFP i CTG dati su u tabeli 10. Fetalnom ehokardiografijom je kod jednog od blizanaca (*gemelus secundus*) postavljena sumnja na postojanje srčane mane – koarktacija aorte, što je i potvrđeno po rođenju. Nalazi BFP-a, *Dopler* protoka, kao i CTG zapisa, trudnica u trećem trimestru su u više od 80% ispitanica bili uredni za oba blizanca. U slučaju jednog para gemela kod kog je postojao nereaktivan CTG zapis zbog prolongirane bradikardije, urađen je hitan carski rez. Kod pet pacijentkinja je konstatovan izostanak protoka u dijastoli (end dijastolni blok), kao i obrnuti protok u dijastoli (*reverse flow*), u 4 slučaja za oba, a u jednom samo za drugog blizanca određivan na nivou arterije umbilicalis. Kod ovih pacijentkinja je zbog znakova fetalne hipoksije urađen carski rez.

U tabeli 11 prikazane su vrednosti telesne težine, dužine, obima glavice i prosečnog Apgar skora svakog blizanca na rođenju, kao i nedelja gestacije u kojoj je nastupio porođaj ili spontani pobačaj. Trudnoće su se u proseku završavale u 32 NG (pre 24 NG je završeno 9, između 28 NG i 32 NG još 6, pre 35 NG 8 trudnoća, a posle 35 NG 16 trudnoća). Apgar skorovi na rođenju kako prvog tako i drugog gemela su prosečno iznosili 5.

Tabela 9. Karakteristike nalaza *Dopler* parametara za prvog i drugog gemela u trećem trimestru

Parametri		Broj	%	χ^2	P
RIAU gemel 1	uredan	27	90,0	16,133	0,001
	patološki	3	10,0		
RIAU gemel 2	uredan	26	83,9	13,333	0,001
	patološki	5	16,1		
RICM gemel 1	uredan	27	96,4	17,286	0,001
	patološki	1	3,6		
RICM gemel 2	uredan	27	96,4	17,286	0,001
	patološki	1	3,6		

Legenda: RIAU – rezistentni index umbilikalne arterije; RICM – rezistentni index arterije cerebri medije

Tabela 10. Karakteristike nalaza dodatnih pregleda tokom trudnoće za prvog i drugog gemela

Parametri		Broj	%	χ^2	p
FES gemel 1	uredan	31	100	32,743	0,001
	patološki	0	0		
FES gemel 2	uredan	30	96,8	27,129	0,001
	patološki	1	3,2		
CTG gemel 1	reaktivan	22	95,8	20,167	0,001
	patološki	1	4,2		
CTG gemel 2	reaktivan	22	95,8	20,167	0,001
	patološki	1	4,2		
BFP gemel 1	0	1	4,0	34,783	0,001
	6	4	16,0		
	8	20	80,0		
BFP gemel 2	0	1	4,0	19,174	0,001
	6	3	12,0		
	8	21	84,0		

Legenda: FES – fetalna ehokardiografija; CTG – kardiotokografija; BFP – biofizički profil

Tabela 11. Podaci o blizancima na rođenju

Parametri	Minimum	Maximum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
NG por/pob	16,00	39,00	31,7692	6,57132
Telesna težina gemel 1	150,00	3100,00	1840,5263	906,08438
Dužina gemel 1	20,00	50,00	40,6316	8,33884
Obim glave gemel 1	15,00	35,00	29,0526	5,97720
Apgar skor gemel 1	0,00	9,00	4,7436	3,66863
Telesna težina gemel 2	150,00	3100,00	1799,7297	947,92899
Dužina gemel 2	20,00	50,00	40,6757	9,27078
Obim glave gemel 2	15,00	35,00	28,7838	6,30756
Apgar skor gemel 2	0,00	9,00	5,1026	3,52282

Legenda: NG – nedelja gestacije; por/pob – porođaj ili pobačaj

Nije bilo značajnih statističkih razlika između prvog i drugog gemela u odnosu na njihove ultrazvučno određivane biometrijske mere ni u jednom periodu trudnoće, kao ni po rođenju. Nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima biohemijskih parametara koji su praćeni u okviru skrininga na hromozomopatije između blizanaca (Tabela 12).

Tabela 12. Značajnost razlike biometrijskih i biohemijskih parametara merenih tokom cele trudnoće između prvog i drugog blizanaca

Parametri	F	p	
I trimestar	CRL	0,276	0,601
	NT	0,636	0,428
	PAPPA	0,036	0,850
	β HCG	0,009	0,926
II trimestar	BPD II trimestar	0,425	0,516
	AC II trimestar	0,115	0,735
	FL II trimestar	0,152	0,698
III trimestar	BPD III trimestar	0,150	0,700
	AC III trimestar	0,167	0,684
	FL III trimestar	0,004	0,950
Na rođenju	Telesna težina na rođenju	0,036	0,849
	Dužina na rođenju	0,000	0,983
	Obim glave na rođenju	0,036	0,850
	Apgar skor na rođenju	0,194	0,661

4.1.4. Analiza količine plodove vode po trimestrima

Količina plodove vode, određivana ultrasonografski i procenjivana preko najdubljeg džepa plodove vode (DFP), nije pokazivala statistički značajne razlike. U prvom trimestru nije bilo slučajeva smanjene količine plodove vode, a povećana je bila kod 5% blizanaca. U drugom i trećem trimestru kod 8 ispitanica su registrovani nalazi polihidramniona kao i oligo/anamniona. Ukupno je bilo 10 trudnoća sa poremećajem količine plodove vode, od kojih je kod 6 došlo do smrtnog ishoda jednog ili oba blizanca (Tabela 13).

Tabela 13. Učestalost kategorija količine plodove vode prema nalazima najdubljeg džepa plodove vode za prvog i drugog gemela u sva tri trimestra trudnoće

Parametri		Broj	%	χ^2	p
DFP I trimestar gemel 1	Normalna	37	94,9	31,410	0,001
	Povećana	2	5,1		
DFP I trimestar gemel 2	Normalna	37	94,9	31,410	0,001
	Povećana	2	5,1		
DFP II trimestar gemel 1	Normalna	33	84,6	46,769	0,001
	Povišena	5	12,8		
	Smanjena	1	2,6		
DFP II trimestar gemel 2	Normalna	31	79,5	35,231	0,001
	Povišena	1	2,6		
	Smanjena	7	17,9		
DFP III trimestar gemel 1	Normalna	22	56,4	23,484	0,001
	Povišena	7	17,9		
	Smanjena	1	2,6		
DFP III trimestar gemel 2	Normalna	22	56,4	19,806	0,001
	Povećana	4	10,3		
	Smanjena	4	10,3		

Legenda: DFP – *deepest fluid pocket* – najdublji džep plodove vode (normalno iznosi 2 do 8cm)

4.2. ISHODI PRAĆENIH MONOHORIONSKIH TRUDNOĆA

Parametri koji su smatrani kao ishodi trudnoće i učestalost njihovih kategorija u ispitivanom uzorku monohorionskih blizanaca se mogu videti u tabeli 14. Nije bilo statistički značajnih razlika po polu između gemela. Do PPROM-a je došlo kod 7 ispitanica. Ruptura vodenjaka je obično nastupala u porođaju, dok je plodova voda uglavnom bila bistra ili mlečasta. Histopatološkim pregledom posteljice horioamnionitis bio je dijagnostikovao kod 15,4% posteljica (Tabela 14).

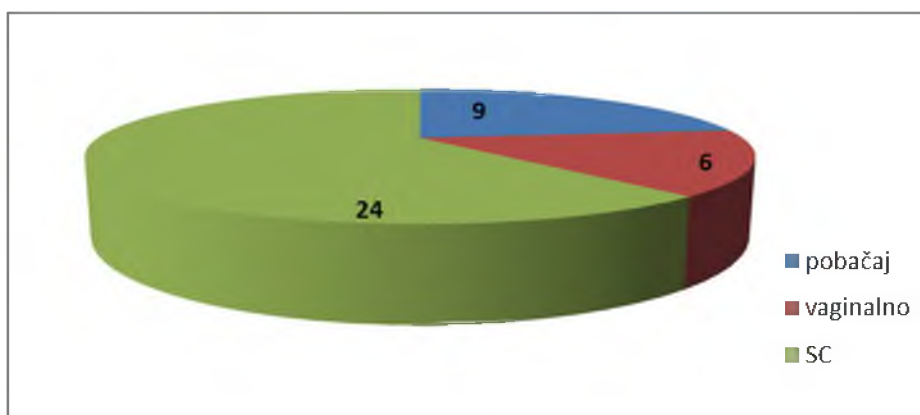
Tabela 14. Učestalosti različitih kategorija ishoda trudnoće

Parametri		Broj	%	χ^2	p
Nastanak trudnoće	Prirodno	36	92,3	27,923	0,001
	IVF/ICSI/ET	3	7,7		
Tip porođaja	Vaginalni	15	38,5	14,000	0,001
	SC – carski rez	24	61,5		
Živorodenost	Ne – oba gemela	8	20,5	11,308	0,001
	Ne – jedan gemel	1	2,6		
	Da – oba živa	30	76,9		
Pol gemel 1	Muški	21	53,8	0,421	0,516
	Ženski	17	43,6		
Pol gemel 2	Muški	21	53,8	0,421	0,516
	Ženski	17	43,6		
Prezentacija gemel 1	Glava	33	84,6	46,769	0,001
	Karlica	5	12,8		
	Ostalo	1	2,6		
Prezentacija gemel 2	Glava	24	61,5	14,308	0,001
	Karlica	6	15,4		
	Ostalo	9	23,1		
Vodenjak	U porođaju	32	82,1	16,026	0,001
	PPROM	7	17,9		
Plodova voda	Bistra / mlečasta	29	74,4	9,256	0,002
	Zamućena / zelena / krvava	10	25,6		
HP placente	Uredan nalaz	15	38,5	6,000	0,050
	Vaskularna patologija	18	46,2		
	Horioamnionitis	6	15,4		

Legenda: PPROM – prevremena pretermenska ruptura plodovih ovojaka; HP – histopatološki nalaz; IVF/ICSI/ET – metode veštačke oplodnje; vodenjak – vreme rupture; plodova voda – kvalitet

Kod urednih nalaza placente nije bilo značajnih razlika u veličini posteljice prvog i drugog blizanca, niti su postojali zapaljenski infiltrati. S druge strane, kod blizanaca sa TTTS posteljice su bile mnogokrvne i po veličini različite između gemela, sa prisutnim površnim anastomozama grana pupčanika.

Porodaj je završen carskim rezom kod 61,5% trudnica (tabela 14, grafik 4). Carski rezovi su rađeni kod tri trudnice kod kojih je prethodna trudnoća završena carskim rezom, kod pet ispitanica čija je trudnoća komplikovana razvojem TTTS, kod dve trudnice sa IUGR jednog gemela, kod pet kod kojih je prvi gemel prednjačio karlicom i kod pet trudnica kod kojih je CTG-om i/ili *Doplerom* dijagnostikovana početna asfiksija jednog od plodova, kao i kod tri ispitanice čije su trudnoće nastala metodama asistirane reprodukcije. Kod pet ispitanica dodatna indikacija za carski rez bile su i godine starosti majke, dok je kod jedne trudnice uzeto u obzir pri odluci za završavanje porođaja operativnim putem, da je u toku trudnoće bila operisana dermoidna cista levog jajnika.

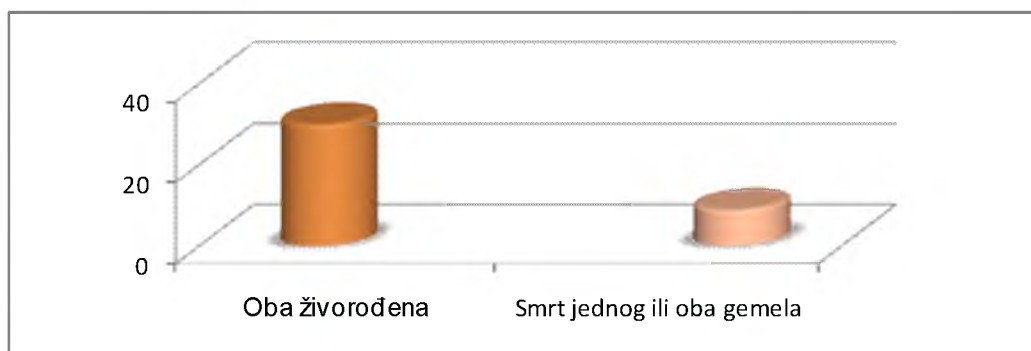


Grafik 4. Broj pacijentkinja sa različitim ishodom tj. porođajem/pobačajem

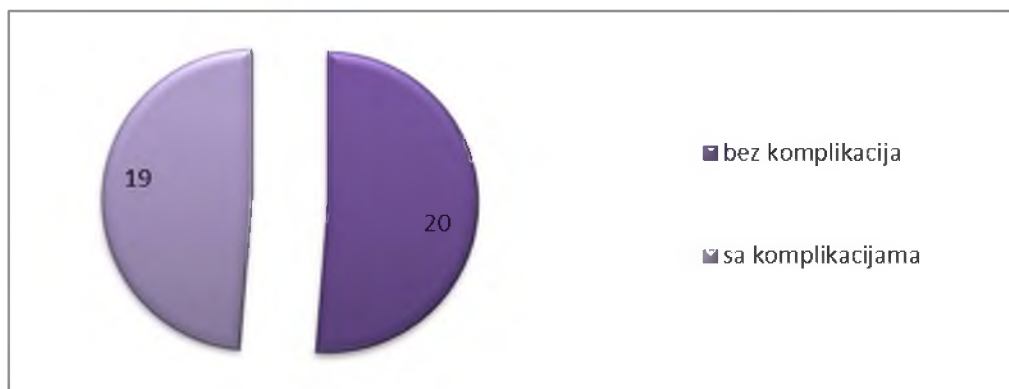
Nešto više od polovine blizanaca (51,28%) je bila bez registrovanih (ultrazvučnim pregledima ili na samom rođenju) fetalnih komplikacija i bila je živorođena (tabele 14 i 15) (grafici 5 i 6). Histopatološkom analizom i autopsijom plodova od 8 trudnoća kod kojih je došlo do smrtnog ishoda kod 6 ispitanica se radilo o akutnoj, purulentnoj intrauterusnoj infekciji, a kod preostale dve trudnoće analizom je uočeno da se radilo o hroničnom TTTS. Ukupno gledano, ishodi praćenih

monohorionskih trudnoća su bili sa živorođenošću oba gemela većom od 75%. Ipak, iako je 30 parova blizanaca živorođeno, u ranom neonatalnom periodu egzistiralo je još 11-oro dece (u 5 slučajeva oba blizanca, a u jednom slučaju jedan od dva blizanca), najčešće zbog komplikacija prematuriteta. Prema tome, povoljan neonatalni ishod je bio kod 48,72% trudnoća.

Bez komplikacija je prošlo 51% praćenih monohorionskih blizanačkih trudnoća. Pobačaj do 12 NG nije bio zabeležen u praćenom uzorku monohorionskih blizanaca. Bilo je više blizanaca je rođenih pre 35NG nego posle (58,9% prema 41,1%). Kasni pobačaj je nastupio kod 23%, do prevremenog porođaja došlo je kod 35,9% pacijentkinja, dok je intrauterusna smrt (fetus mortus in utero - FMU) registrovana u 4 slučaja (jednom za jednog i tri puta za oba blizanca). S druge strane, do termina je uspešno izneto 16 trudnoća (tabela 15). Bilo je 8 parova blizanaca (20,5%) kod kojih je došlo do razvijanja TTTS. Nije bilo značajnih razlika u učestalosti normalnog rasta plodova i intrauterusnog zastoja u rastu blizanaca. IUGR je registrovan kod 7 trudnoća (17,9%), 5 puta za samo jednog blizanca, a 2 puta kod oba. Diskordantni rast je bio registrovan kod 9 (23,1%) trudnoća (tabela 15).



Grafik 5. Živorodenost gemela



Grafik 6. Učestalost fetalnih komplikacija

Tabela 15. Učestalosti različitih komplikacija ispitivanih monohorionskih blizanačkih trudnoća

Parametri	Broj	%	χ^2	p	
Fetalne komplikacije	bez komplikacija	20	51,28	0,641	0,423
	komplikacije	19	48,72		
TTTS	Ne	31	79,5	13,564	0,001
	Da	8	20,5		
IUGR	Ne	32	82,1	5,400	0,067
	jedan gemel	5	12,8		
	oba gemela	2	5,1		
Fetus Mortus in Utero	Ne	35	89,7	56,000	0,001
	jedan gemel	1	2,6		
	oba gemela	3	7,7		
Diskordantni rast gemela	Ne	30	76,9	6,081	0,014
	Da	9	23,1		
Pobačaj tj. porođaj	rani pobačaj do 12 NG	0	0	2,293	0,232
	kasni pobačaj do 24 NG	9	23,0		
	porođaj do 35 NG	14	35,9		
	porođaj posle 35 NG	16	41,1		

Legenda: IUGR – intrauterini zastoje u rastu ploda; TTTS – transfuzioni sindrom blizanaca

4.3. ROC ANALIZA ULTRAZVUČNIH PARAMETARA PRVOG I DRUGOG TRIMESTRA TRUDNOĆE

Sprovedena je ROC (*Receiver Operating Characteristics*) analiza radi određivanja graničnih vrednosti (*cut-off*) svih ultrazvučnih parametara merenih u prvom

i drugom trimestru koje bi mogle ukazivati na dobar/loš ishod trudnoće (živorođenost) za ispitivanu populaciju (Grafici 7 – 11). Prema procentu mogućnosti za pravilnu predikciju ishoda trudnoće (površina ispod ROC krive $\geq 50\%$) ustanovljeno je da od svih parametara CRL i NT mereni u prvom trimestru kao i AC i FL mereni u drugom trimestru, mogu biti značajni prediktori ishoda trudnoće. Zato su ovi parametri u odnosu na njihove granične vrednosti dobijene ROC analizom prekodirani kao pozitivan nalaz (iznad nove granične vrednosti) ili negativan, tj. uredan nalaz (ispod nove granične vrednosti). Pored toga, analizirani su i odnosi CRL, NT, AC i FL između blizanaca, tj. njihove razlike između prvog i drugog blizanca. Vrednosti dobijenih razlika su se pokazale značajnim prediktorima, pa su prekodirane prema novim graničnim vrednostima. Vrednosti za AC u drugom trimestru nisu rekodirane u odnosu na one iz literature, jer su nalazi generalno odgovarali standardnim graničnim vrednostima iz literature (< 17 mm ili ≥ 17 mm). Ipak i za AC razliku je napravljen stroži kriterijum koji može pre i još pouzdanije da sugeriše lekarima na potencijalne komplikacije koje se mogu razviti u daljem toku praćenja monohorionske trudnoće. U Tabeli 16 su prikazane koordinate ROC i površina ispod krive na osnovu kojih je određena granična vrednost za analizirane parametre, a u Tabeli 17 učestalosti novoformiranih kategorija CRL, NT, AC i FL. Nije bilo statistički značajnih razlika u broju gemela prema novim kategorijama CRL, NT i FL, dok je značajno manje gemela imalo AC razliku $\geq 13,5$ mm.

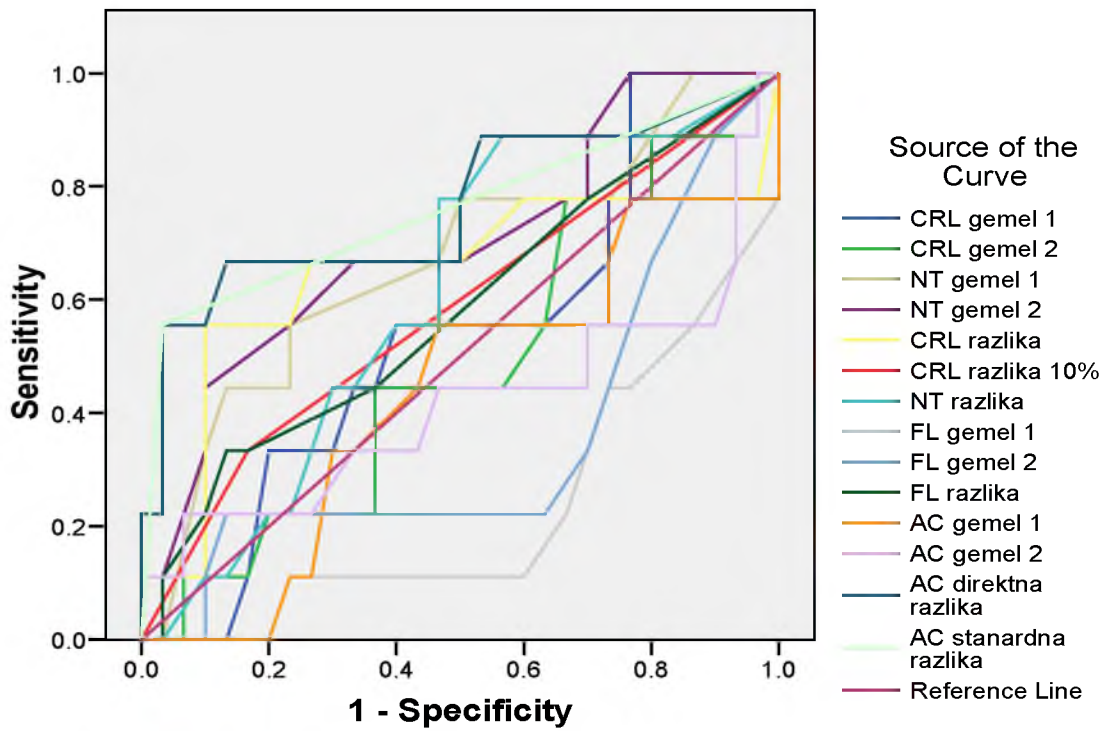
Tabela 16. Koordinate ROC krive i površina ispod krive na osnovu kojih je određena granična vrednost za analizirane ultrazvučne parametre prvog i drugog trimestra

Parametar	Površina ispod ROC krive %	Granične vrednost mm	Senzitivnost %	Specifičnost %
CRL I gemela	46,3	53,5	63,3	44,4
CRL II gemela	51,7	53,5	63,3	44,4
CRL direktna razlika	64,8	3,75	66,7	73,3
CRL 10%	58,3	/	33,0	16,7
NT I gemela	66,9	1,55	77,8	55,3
NT II gemela	69,6	1,55	66,7	50,0
NT direktna razlika	60,6	1,3	77,8	53,3
FL I gemela	77,0	18,3	70,0	65,0
FL II gemela	64,3	18,5	70,0	66,7
FL direktna razlika	58,0	1,5	44,4	63,3
AC II gemela	56,7	95,5	73,3	44,4
AC II gemela	58,5	95,0	70,0	44,4
AC direktna razlika	76,5	13,5	66,7	86,7
AC standardne granice	76,5	17,0	55,6	96,7

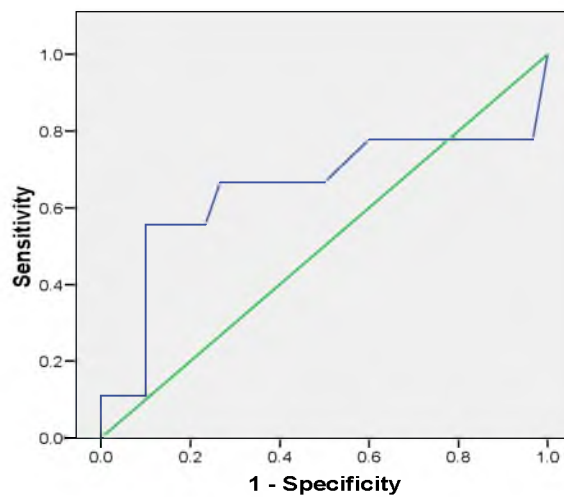
Tabela 17. Učestalosti novih kategorija razlika CRL, NT, AC i FL u našem uzorku

Parametri	Broj	%	χ^2	p	
CRL nove kategorije	< 3,75mm	25	64,1	3,103	0,078
	≥ 3,75mm	14	35,9		
NT nove kategorije	< 1,3mm	18	46,2	0,231	0,631
	≥ 1,3mm	21	53,8		
FL nove kategorije	< 1,5mm	24	61,5	2,077	0,150
	≥ 1,5mm	15	38,5		
AC nove kategorije	< 13,5mm	29	37,2	9,256	0,002
	≥ 13,5mm	10	12,8		

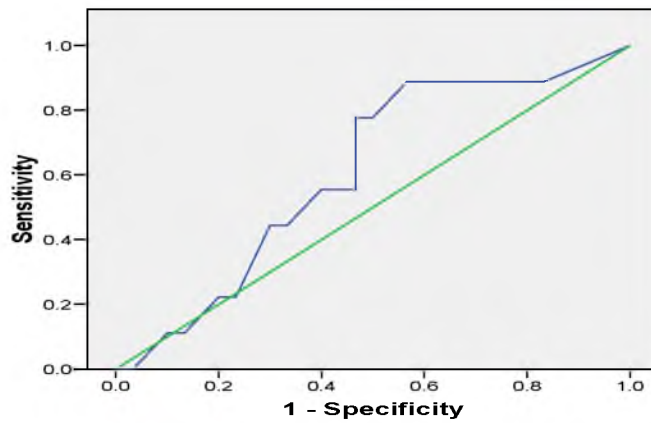
Legenda: CRL – *crown rump lenght* tj. dužina teme trtica ploda; NT – nuhalna translucenca; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – *femur lenght* tj. dužina femura



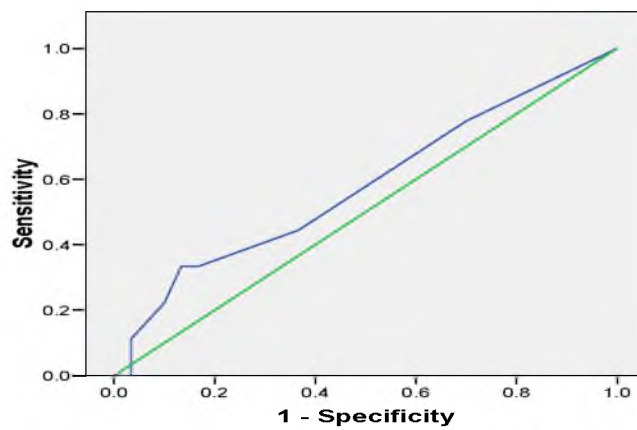
Grafik 7. ROC kriva za ultrazvučne parametre prvog i drugog trimestra kao potencijalne prediktore živorođenosti monohorionskih blizanaca



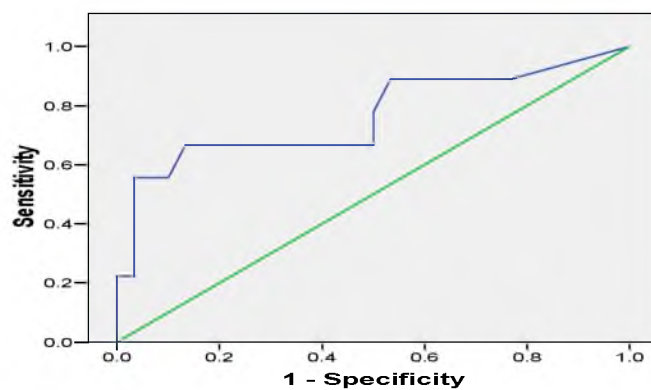
Grafik 8. ROC kriva za odnos razlike CRL gemela i njihovu živorođenost



Grafik 9. ROC kriva za odnos razlike NT gemela i njihovu živorođenost



Grafik 10. ROC kriva za odnos razlike FL gemela u drugom trimestru i njihovu živorođenost



Grafik 11. ROC kriva za odnos razlike AC gemela u drugom trimestru i njihovu živorođenost

4.4. KORELACIJE ISPITIVANIH PARAMETARA PO TRIMESTRIMA TRUDNOĆE

U tabelama 18 – 36 prikazane su korelacije parametara određivanih po trimestrima trudnoće u odnosu na različite kategorije ishoda trudnoće.

Tabela 18. Korelacije ishoda trudnoće sa ultrazvučnim parametrima merenim u prvom trimestru

Parametri		Tip porod	Zivi blizanci	Apgar gem1	Apgar gem2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
CRL gemel 1	ρ	-0,223	-0,054	0,061	-0,026	0,085	0,045	0,136
	p	0,173	0,743	0,713	0,875	0,609	0,790	0,422
DFP I trim gemel 1	ρ	0,179	0,127	0,121	0,152	0,182	0,102	0,101
	p	0,277	0,440	0,464	0,357	0,268	0,541	0,553
NT gemel 1	ρ	-0,271	-0,248	-0,357	-0,284	-0,271	-0,173	-0,140
	p	0,095	0,128	0,025	0,079	0,095	0,299	0,239
CRL gemel 2	ρ	-0,086	0,024	0,049	-0,073	0,087	0,050	0,144
	p	0,602	0,883	0,765	0,657	0,599	0,767	0,395
DFP I trim gemel 2	ρ	0,179	0,127	0,121	0,152	0,182	0,105	0,121
	p	0,277	0,440	0,464	0,357	0,268	0,543	0,503
NT gemel 2	ρ	-0,140	-0,288	-0,151	-0,462	-0,027	0,019	-0,080
	p	0,395	0,075	0,358	0,017	0,869	0,909	0,637
NT direktna razlika	ρ	-0,229	-0,155	-0,247	-0,122	-0,226	-0,226	-0,281
	p	0,161	0,347	0,129	0,459	0,167	0,172	0,092
NT nove kategorije	ρ	-0,100	-0,169	-0,285	-0,180	-0,220	-0,350	-0,360
	p	0,546	0,305	0,079	0,273	0,178	0,032	0,029
CRL direktna razlika	ρ	-0,230	-0,217	-0,094	-0,122	-0,265	-0,085	0,006
	p	0,159	0,184	0,570	0,460	0,103	0,614	0,972
CRL na 10% kategorije	ρ	-0,159	-0,174	-0,146	-0,203	-0,278	-0,019	-0,071
	p	0,333	0,290	0,375	0,215	0,086	0,912	0,676
CRL nove granice	ρ	-0,265	-0,351	-0,251	-0,281	-0,361	-0,172	-0,151
	p	0,102	0,028	0,123	0,083	0,024	0,301	0,371

Legenda: **Bold** – značajna razlika; tip porod – tip poroda tj. vaginalni ili carski rez; NG pob/por – nedelja gestacije kada je došlo do poroda ili pobačaja; težina gem 1 i 2 – težina na rođenju; CRL – crown rump length tj. dužina teme trtica ploda; NT – nugalna translucenca

Nedelja gestacije u kojoj je došlo do porođaja/pobačaja negativno je korelirala sa novo napravljenim CRL granicama za ispitivanu populaciju. U slučaju da je razlika CRL bila veća od 3,75mm trudnoće su se češće završavale pre 35 NG (25,64%). Apgar skor je bio negativno povezan sa NT odgovarajućeg gemela. Telesne težine gemela na rođenju su bile u negativnoj korelaciji sa novim kategorijama NT razlike (manje ili više od 1,3mm) između gemela u prvom trimestru. U slučaju da je razlika NT bila <1,3mm težine blizanaca na rođenju su bile u proseku 1840,53gr za prvog i 1799,73gr za drugog blizanca. Način porođaja nije bio u korelaciji ni sa jednim ultrasonografskim parametrom određivanim u prvom trimestru trudnoće (tabela 18).

Tabela 19. Korelacije ishoda trudnoće sa biometrijskim parametrima merenim u drugom trimestru

Parametri		Tip porod	Zivi blizanci	Apgar gem 1	Apgar gem 2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
AC II trim gemel 1	ρ	0,013	0,097	-0,051	-0,110	-0,062	-0,144	-0,227
	p	0,936	0,555	0,758	0,506	0,708	0,389	0,176
AC II trim gemel 2	ρ	0,012	0,124	0,042	0,003	0,035	-0,091	0,005
	p	0,943	0,450	0,801	0,983	0,831	0,586	0,975
AC direktna razlika	ρ	-0,379	-0,389	-0,518	-0,372	-0,468	-0,349	-0,371
	p	0,017	0,014	0,002	0,020	0,003	0,032	0,025
AC standard kategorija	ρ	-0,455	-0,610	-0,507	-0,540	-0,534	-0,466	-0,453
	p	0,004	0,001	0,001	0,001	0,001	0,003	0,005
BPD II trim gemel 1	ρ	0,133	0,141	-0,047	-0,101	-0,030	-0,095	-0,130
	p	0,418	0,391	0,776	0,542	0,856	0,571	0,442
FL II trim gemel 1	ρ	0,269	0,397	0,142	0,064	0,126	0,046	-0,010
	p	0,097	0,012	0,387	0,697	0,445	0,782	0,951
BPD II trim gemel 2	ρ	0,181	0,141	0,023	-0,038	0,014	-0,048	0,089
	p	0,271	0,391	0,890	0,820	0,934	0,773	0,601
FL II trim gemel 2	ρ	0,192	0,399	0,064	-0,023	0,059	-0,116	0,027
	p	0,240	0,011	0,699	0,891	0,720	0,490	0,874
FL II trim razlika	ρ	-0,201	-0,120	-0,152	-0,185	-0,327	-0,267	-0,226
	p	0,220	0,466	0,356	0,260	0,042	0,105	0,178
FL II trim kategorije	ρ	-0,181	-0,267	-0,093	-0,114	-0,226	-0,179	-0,135
	p	0,271	0,044	0,574	0,490	0,166	0,281	0,425

Legenda: **Bold** – značajna razlika; tip porod – tip porođaja tj. vaginalni ili carski rez; NG por/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja; težina gem 1 i 2 – težina na rođenju; BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – *femur lenght* tj. dužina femura; gem – gemel

Živorodenost oba gemela nije bila u korelaciji ni sa jednim parametrom direktno određivanim u prvom trimestru trudnoće. Takođe, pojava FMU nije korelirala sa parametrima prvom trimestra ($p > 0,05$). S druge strane, kada su CRL i NT prekodirani na osnovu ROC analize urađene za našu populaciju, nove kategorije CRL razlike su bile u značajnoj negativnoj korelaciji sa živorodenošću gemela (tabela 18). U slučaju da je razlika CRL bila veća od 3,75mm živorodenost je iznosila 20,51%.

Živorodenost oba gemela je bila u značajnoj negativnoj korelaciji sa AC razlikom prvog i drugog gemela koja je merena u drugom trimestru trudnoće, kategorijama AC razlike i kategorijama FL razlike (tabela 19). Takođe, pojava FMU je bila značajno povezana sa kategorijama AC razlike ($p = 0,508$; $p = 0,001$). Prema tome može se reći da ako je razlika AC u drugom trimestru bila manja od 17mm, onda je živorodenost 74,36%, a 15 trudnoća se završilo pre 35 NG. S druge strane, kada je razlika FL u drugom trimestru bio veći od 1,5mm, živorodenost je iznosila 28,21%, a 5 trudnoća je završeno posle 35 nedelje gestacije. Živorodenost blizanaca nije bila povezana sa količinom plodove vode u drugom trimestru trudnoće (tabela 20).

Tabela 20. Korelacije ishoda trudnoće sa količinom plodove vode u drugom trimestru i nalazom fetalne ehokardiografije

Parametri		Tip porod	Zivi blizanci	Apgar gem 1	Apgar gem 2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
DFP II trim gemel 1	ρ	0,001	-0,095	-0,517	-0,321	-0,371	-0,359	-0,391
	p	0,994	0,565	0,005	0,046	0,020	0,027	0,017
DFP II trim gemel 2	ρ	-0,231	-0,262	-0,391	-0,486	-0,536	-0,540	-0,589
	p	0,157	0,107	0,014	0,002	0,001	0,001	0,001
FES gemel 1	ρ	0,099	0,048	-0,187	-0,259	-0,196	-0,276	-0,184
	p	0,598	0,798	0,314	0,159	0,290	0,133	0,322
FES gemel 2	ρ	0,099	0,048	-0,187	-0,259	-0,196	-0,276	-0,184
	p	0,598	0,798	0,314	0,159	0,290	0,133	0,322

Legenda: **Bold** – značajna razlika; tip porod – tip porođaja tj. vaginalni ili carski rez; NG por/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja; težina gem 1 i 2 – težina na rođenju; FES – fetalna ehokardiografija; DFP – najdublji džep plodove vode; gem – gemel

Biohemijski parametri određivani u drugom trimestru trudnoće nisu bili značajno povezani ni sa jednim evaluiranim ishodom trudnoće (tabela 21).

Tabela 21. Korelacije ishoda trudnoće sa laboratorijskim parametrima merenim u drugom trimestru trudnoće

Parametri		Tip porod	Živi bliznci	Apgar gem1	Apgar gem2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
β HCG II trim gem1	ρ	-0,043	0,175	-0,080	-0,038	-0,150	0,062	-0,038
	p	0,878	0,534	0,776	0,893	0,594	0,827	0,894
β HCG II trim gem2	ρ	-0,020	0,175	-0,080	-0,029	-0,132	0,071	-0,023
	p	0,945	0,534	0,776	0,918	0,640	0,802	0,934
Estriol gemel 1	ρ	0,306	0,017	0,057	0,021	0,232	0,238	0,068
	p	0,267	0,951	0,841	0,941	0,404	0,394	0,810
Estriol gemel 2	ρ	0,273	-0,035	0,005	-0,024	0,204	0,206	0,032
	p	0,324	0,902	0,985	0,934	0,465	0,462	0,909
AFP gemel 1	ρ	0,232	-0,210	-0,239	-0,260	-0,042	0,220	-0,104
	p	0,405	0,453	0,391	0,348	0,881	0,431	0,713
AFP gemel 2	ρ	0,232	-0,210	-0,252	-0,273	-0,055	0,204	-0,115
	p	0,405	0,453	0,366	0,325	0,846	0,467	0,684
Inhibin gemel 1	ρ	0,062	0,414	0,471	0,522	0,232	0,314	0,486
	p	0,908	0,414	0,346	0,288	0,658	0,544	0,329
Inhibin gemel 2	ρ	0,062	0,414	0,471	0,522	0,232	0,314	0,486
	p	0,908	0,414	0,346	0,288	0,658	0,544	0,329

Legenda: tip porod – tip porođaja tj. vaginalni ili carski rez; NG por/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja; težina gem 1 i 2 – težina na rođenju; trim – trimestar; gem – gemel; AFP – alfa fetoprotein; HCG – humani horionski gonadotropin

Od parametara određivanih u trećem trimestru trudnoće živorođenost oba gemela je značajno negativno korelirala samo sa DFP oba gemela (tabele 22 i 23). Ukoliko je na rođenju postojao polihidramnion i oligoamnion živorođenost je iznosila 27,59%, a kada je količina plodove vode bila normalna 72,41%. S druge strane intrauterina smrt jednog ili oba ploda nije značajno korelirala ni sa jednim parametrom određivanim u trećem trimestru trudnoće ($p > 0,05$).

Tip porođaja je bio u pozitivnoj korelaciji sa prezentacije prvog blizanca. Nedelja gestacije porođaja je pozitivno korelirala sa svim biometrijskim parametrima trećem trimestra, a negativno sa DFP i *Dopler* protocima oba gemela. Apgar skorovi blizanca su bili veći ako su biometrijski parametri u trećem trimestru odgovarali

referentnim vrednostima, a manji kod polihidramniona kao i fetalne asfiksije blizanaca određivane dopler merenjima. S druge strane, telesne težine gemela su bile pozitivno povezane sa biometrijskim parametrima određivanim u trećem trimestru (tabele 23 i 24).

Tabela 22. Korelacije ishoda trudnoće sa ultrazvučnim parametrima merenim u trećem trimestru trudnoće

Parametri		Tip porod	Živi blizanci	Ap gem1	Ap gem2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
BPD III trim gem1	ρ	-0,112	0,022	0,566	0,544	0,667	0,640	0,655
	p	0,548	0,906	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001
AC III trim gem1	ρ	-0,086	0,000	0,484	0,548	0,744	0,757	0,721
	p	0,644	1,000	0,006	0,001	0,001	0,001	0,001
FL III trim gem1	ρ	-0,026	0,213	0,653	0,674	0,683	0,606	0,661
	p	0,890	0,250	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
DFP III trim gem1	ρ	-0,045	-0,460	-0,516	-0,525	-0,439	-0,429	-0,349
	p	0,810	0,009	0,004	0,003	0,014	0,016	0,055
BPD III trim gem2	ρ	-0,061	0,125	0,718	0,625	0,701	0,557	0,747
	p	0,746	0,503	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
AC III trim gem2	ρ	-0,013	-0,015	0,381	0,370	0,575	0,499	0,619
	p	0,945	0,937	0,034	0,041	0,001	0,004	0,001
FL III trim gem2	ρ	0,000	0,206	0,674	0,667	0,716	0,522	0,751
	p	1,000	0,267	0,001	0,001	0,001	0,003	0,001
DFP III trim gem2	ρ	0,146	-0,466	-0,421	-0,560	-0,656	-0,234	-0,535
	p	0,433	0,003	0,018	0,001	0,001	0,205	0,002

Legenda: Bold – značajna razlika; tip porod – tip porođaja tj. vaginalni ili carski rez; NG por/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja; težina gem 1 i 2 – težina na rođenju; BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – femur length tj. dužina femura

Živorodenost oba gemela je značajno pozitivno korelirala sa nedeljom gestacije završetka trudnoće, telesnim merama na rođenju i Apgar skorovima kako prvog tako i drugog gemela, dok je negativno bila povazana sa fetalnim komplikacijama i izmenjenom plodovom vodom – zamućena / zelena / krvava (tabele 24 i 25).

Apgar skorovi oba gemela su bili u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa načinom porođaja, nedeljom gestacije porođaja/pobačaja, težinom, dužinom, obimom glave, a u značajnoj negativnoj korelaciji sa vremenom ruptur vodenjaka i kvalitetom plodove

vode. Telesne težine gemela su bile u negativnoj korelaciji pojavom fetalnih komplikacija, kvalitetom plodove vode i nastankom PPRM-a (tabele 24 i 25).

Starost kao i paritet pacijentkinja nisu značajno korelirali sa intrauterinom smrću jednog ili oba blizanca kao ni sa drugim praćenim fetalnim komplikacijama (tabela 26).

Tabela 23. Korelacije ishoda trudnoće sa nalazima dodatnih pregleda u trećem trimestru

Parametri		Tip porođ	Živi blizanci	Ap gem1	Ap gem2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
BFP gem1	ρ	-0,162	-0,066	0,242	0,311	0,325	0,294	0,391
	p	0,459	0,766	0,265	0,149	0,131	0,173	0,065
BFP gem2	ρ	-0,112	-0,045	0,215	0,215	0,280	0,242	0,193
	p	0,610	0,837	0,324	0,324	0,196	0,266	0,377
CTG gem1	ρ	0,107	0,043	-0,124	-0,218	-0,170	-0,166	-0,347
	p	0,619	0,840	0,564	0,306	0,427	0,437	0,097
CTG gem2	ρ	0,107	0,043	-0,124	-0,218	-0,170	-0,166	-0,347
	p	0,619	0,840	0,564	0,306	0,427	0,437	0,097
RIAU gem1	ρ	0,196	0,073	-0,439	-0,415	-0,482	-0,404	-0,510
	p	0,299	0,702	0,015	0,022	0,007	0,027	0,004
RIAU gem2	ρ	0,224	0,083	-0,490	-0,500	-0,571	-0,312	-0,615
	p	0,235	0,663	0,006	0,005	0,001	0,093	0,001
RICM gem1	ρ	0,181	0,067	-0,381	-0,409	-0,428	-0,387	-0,222
	p	0,357	0,736	0,046	0,030	0,023	0,042	0,344
RICM gem2	ρ	0,181	0,067	-0,381	-0,409	-0,428	-0,217	-0,522
	p	0,357	0,736	0,046	0,030	0,023	0,532	0,004

Legenda: **Bold** – značajna razlika; tip porođ – tip porođaja tj. vaginalni ili carski rez; NG por/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja; težina gem 1 i 2 – težina na rođenju; CTG – kardiokotografija; BFP biofizički profil; RIAU – rezistentni index umbilikalne arterije; RICM – rezistentni index arterije cerbri medije

Tabela 24. Korelacije ishoda trudnoće sa karakteristikama blizanaca na rođenju

Parametri		Tip porod	Živi blizanci	Apgar gem1	Apgar gem2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
Apgar skor gemel 1	ρ	0,506	0,742	/	0,931	0,756	0,664	0,746
	p	0,001	0,001	/	0,001	0,001	0,001	0,001
Apgar skor gemel 2	ρ	0,519	0,734	0,931	/	0,813	0,724	0,774
	p	0,001	0,001	0,001	/	0,001	0,001	0,001
Prezentacija gemel 1	ρ	0,217	0,233	0,218	0,229	0,184	0,130	0,161
	p	0,184	0,153	0,183	0,160	0,263	0,437	0,340
Prezentacija gemel 2	ρ	-0,280	-0,234	-0,230	-0,153	-0,152	-0,312	-0,347
	p	0,085	0,152	0,160	0,354	0,357	0,056	0,035
Pol gemel 1	ρ	0,115	0,205	0,157	0,154	0,085	-0,051	0,114
	p	0,491	0,217	0,347	0,356	0,612	0,762	0,500
Telesna težina gemel 1	ρ	0,468	0,516	0,664	0,724	0,874	/	0,868
	p	0,003	0,001	0,001	0,001	0,001	/	0,001
Dužina gemel 1	ρ	0,522	0,509	0,671	0,722	0,865	0,935	0,830
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Obim glave gemel 1	ρ	0,523	0,522	0,603	0,689	0,851	0,853	0,802
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Pol gemel 2	ρ	0,115	0,205	0,157	0,154	0,085	-0,051	0,114
	p	0,491	0,217	0,347	0,356	0,612	0,762	0,500
Telesna težina gemel 2	ρ	0,455	0,537	0,746	0,774	0,905	0,868	/
	p	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	/
Dužina gemel 2	ρ	0,498	0,554	0,759	0,789	0,891	0,891	0,945
	p	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Obim glave gemel 2	ρ	0,505	0,557	0,722	0,781	0,864	0,769	0,872
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Tabela 25. Međusobne korelacije evaluiranih ishoda trudnoće

Parametri		Tip porod	Živi blizanci	Apgar gem1	Apgar gem2	NG pob/por	Težina gem 1	Težina gem 2
Tip porođaja	ρ	/	0,776	0,506	0,519	0,593	0,346	0,361
	p	/	0,001	0,001	0,001	0,001	0,033	0,028
Fetalne komplikacije	ρ	-0,590	-0,672	-0,723	-0,684	-0,782	-0,529	-0,580
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Zivorodjeni	ρ	0,776	/	0,742	0,734	0,601	0,516	0,537
	p	0,001	/	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
NG pob/por	ρ	0,593	0,601	0,756	0,813	/	0,874	0,905
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	/	0,001	0,001
Vodenjak	ρ	-0,435	-0,224	-0,364	-0,394	-0,509	-0,509	-0,454
	p	0,006	0,170	0,023	0,013	0,001	0,001	0,005
Plodova voda	ρ	-0,427	-0,654	-0,663	-0,682	-0,554	-0,376	-0,483
	p	0,007	0,001	0,001	0,001	0,001	0,020	0,002

Tabela 26. Korelacije fetalnih komplikacija sa opštim karakteristikama pacijentkinja

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodenjak	Plodova voda
Godine života	ρ	-0,179	-0,235	-0,181	0,236	-0,086	-0,221	-0,278
	p	0,275	0,149	0,338	0,147	0,612	0,177	0,087
Broj pre porođaja	ρ	0,326	-0,245	0,116	0,080	0,057	-0,064	0,113
	p	0,672	0,133	0,542	0,627	0,738	0,697	0,493
Broj pre pobačaja	ρ	0,185	0,136	0,145	-0,165	-0,135	0,236	-0,142
	p	0,260	0,409	0,445	0,315	0,426	0,147	0,390
Nastanak trudnoće	ρ	-0,267	-0,147	-0,134	0,290	0,023	-0,135	-0,170
	p	0,100	0,373	0,479	0,073	0,891	0,413	0,302

Legenda: IUGR – intrauterini zastoj u rastu ploda; TTTS – transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porođaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju

Fetalne komplikacije su bile u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa NT prvog i drugog gemela, njihovom razlikom i kategorijama razlike NT gemela (tabela 27). Pojava TTTS, IUGR i diskordantne težine blizanaca na rođenju nije bila povezana ni sa jednim parametrom koji je određivan u prvom trimestru trudnoće. Vreme završetka trudnoće (kasni pobačaj, prevremeni ili terminski porođaj) bio je u negativnoj korelaciji sa NT oba gemela kao i novim kategorijama CRL razlike gemela koje su merene u prvom trimestru trudnoće. Znači, što je NT oba gemela bio veći, do pobačaja/porođaja je dolazilo u ranijoj nedelji gestacije. Takođe, ranije su završene i one trudnoće kod kojih je CRL razlika bila veća. Nije bilo značajnih korelacija biohemijskih parametara merenih u prvom trimestru trudnoće i fetalnih komplikacija (tabela 28).

Tabela 27. Korelacije fetalnih komplikacija i ultrazvučnih parametara merenih u prvom trimestru

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodenjak	Plodova voda
CRL gemel 1	ρ	0,005	0,028	-0,335	-0,024	-0,313	-0,128	-0,144
	p	0,978	0,864	0,070	0,885	0,059	0,438	0,383
DFP I trim gemel 1	ρ	-0,215	-0,118	-0,043	0,233	0,106	-0,109	-0,137
	p	0,188	0,474	0,823	0,153	0,532	0,510	0,407
NT gemel 1	ρ	0,458	0,313	0,113	-0,335	0,159	0,320	0,339
	p	0,003	0,053	0,553	0,037	0,347	0,047	0,035
CRL gemel 2	ρ	0,039	0,034	-0,156	-0,057	-0,125	-0,163	-0,018
	p	0,814	0,838	0,422	0,730	0,462	0,320	0,912
DFP I trim gemel 2	ρ	-0,197	-0,122	-0,054	0,131	0,116	-0,109	-0,137
	p	0,231	0,453	0,823	0,447	0,442	0,510	0,407
NT gemel 2	ρ	0,605	0,085	-0,085	-0,330	0,206	0,333	0,383
	p	0,010	0,607	0,655	0,032	0,221	0,031	0,016
NT direktna razlika	ρ	0,331	0,261	-0,101	-0,152	0,189	0,161	0,063
	p	0,040	0,109	0,596	0,357	0,262	0,327	0,704
NT nove kategorije	ρ	0,329	0,216	-0,009	-0,184	0,278	0,165	0,102
	p	0,041	0,188	0,964	0,261	0,095	0,316	0,535
CRL direktna razlika	ρ	-0,002	0,060	-0,112	-0,066	0,203	-0,048	-0,010
	p	0,989	0,719	0,557	0,689	0,227	0,773	0,949
CRL na 10% kategorije	ρ	0,039	0,214	-0,057	-0,210	0,290	0,093	0,138
	p	0,813	0,191	0,765	0,200	0,082	0,572	0,402
CRL nove granice	ρ	0,058	0,149	-0,029	-0,412	0,181	0,068	0,173
	p	0,727	0,364	0,880	0,043	0,284	0,681	0,293

Legenda: **Bold** – značajna razlika ; CRL – dužina teme trtica ploda; NT – nihalna translucenca; DFP – najdublji džep plodove vode; IUGR – intrauterini zastoj u rastu ploda; TTTS –transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porodaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju

Tabela 28. Korelacije fetalnih komplikacija i biohemijskih parametara merenih u prvom trimestru

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodenjak	Plodova voda
PAPPA gemel1	ρ	-0,173	-0,065	-0,291	0,049	-0,144	-0,104	0,097
	p	0,293	0,695	0,119	0,766	0,395	0,529	0,559
PAPPA gemel2	ρ	-0,196	-0,056	-0,259	0,034	-0,163	-0,095	0,057
	p	0,232	0,733	0,168	0,839	0,334	0,565	0,728
β HCG gemel 1	ρ	-0,042	0,169	0,129	-0,069	0,169	0,113	-0,193
	p	0,799	0,303	0,498	0,676	0,317	0,494	0,239
β HCG gemel 2	ρ	-0,026	0,138	0,123	-0,092	0,138	0,089	-0,159
	p	0,876	0,401	0,517	0,577	0,414	0,590	0,333

Legenda: **Bold** – značajna razlika ; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPPA – plazma protein A povezan sa trudnoćom; IUGR – intrauterini zastoj u rastu ploda; TTTS –transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porodaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju

Pojava komplikacija bila je u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa kategorijama AC razlike prvog i drugog gemela koja je određivana u drugom trimestru trudnoće, razlikom FL prvog i drugog gemela i kategorijama FL razlike, kao i DFP oba gemela u drugom trimestru trudnoće (tabele 29 i 30). TTTS je bio u pozitivnoj korelaciji sa DFP oba gemela, AC kategorijama, razlikom u dužini femura blizanaca kao i njihovim kategorijama merenim u drugom trimestru trudnoće. IUGR je bio u pozitivnoj korelaciji sa količinom plodove vode oba blizanca merene u drugom trimestru. (tabele 29 i 30).

Tabela 29. Korelacije fetalnih komplikacija sa parametrima merenim u drugom trimestru trudnoće

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodenjak	Plodova voda
AC II trim gemel 1	ρ	0,098	0,391	0,180	-0,112	0,089	0,065	-0,086
	p	0,551	0,054	0,342	0,499	0,602	0,693	0,602
AC II trim gemel 2	ρ	-0,053	0,073	0,085	-0,013	-0,161	0,086	-0,146
	p	0,751	0,657	0,656	0,936	0,342	0,602	0,375
AC razlika	ρ	0,241	0,332	0,144	-0,467	0,276	0,018	0,399
	p	0,139	0,039	0,448	0,003	0,098	0,914	0,012
AC kategorija	ρ	0,461	0,381	0,272	-0,520	0,535	-0,014	0,726
	p	0,003	0,017	0,146	0,001	0,001	0,931	0,001
BPD II trim gemel 1	ρ	0,009	0,128	0,292	-0,203	0,064	0,161	-0,131
	p	0,956	0,437	0,117	0,216	0,707	0,328	0,427
FL II trim gemel 1	ρ	-0,140	0,250	0,337	-0,015	-0,072	0,176	-0,283
	p	0,395	0,125	0,068	0,926	0,670	0,284	0,081
BPD II trim gemel 2	ρ	0,039	0,275	0,177	-0,145	-0,019	0,173	-0,100
	p	0,814	0,091	0,350	0,378	0,909	0,293	0,547
FL II trim gemel 2	ρ	-0,120	0,272	0,200	-0,116	-0,081	0,078	-0,192
	p	0,469	0,093	0,291	0,483	0,634	0,639	0,243
FL II trim razlika	ρ	0,339	0,433	0,199	0,179	0,179	0,227	0,273
	p	0,035	0,040	0,292	0,290	0,290	0,164	0,093
FL II trim kategorije	ρ	0,520	0,382	0,140	0,141	0,141	0,180	0,260
	p	0,007	0,017	0,462	0,407	0,407	0,274	0,110

Legenda: **Bold** – značajna razlika; IUGR – intrauterine growth restriction tj. intrauterini zastoj u rastu ploda; TTTS – *twin-to-twin transfusion syndrome* tj. transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porodaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju; BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – femur length tj. dužina femura; vodenjak – vreme rupture; plodova voda – kvalitet plodove vode

Tabela 30. Korelacije fetalnih komplikacija sa količinom plodove vode u drugom trimestru i nalazom fetalne ehokardiografije

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodenjak	Plodova voda
DFP II trim gemel 1	ρ	0,321	0,838	0,489	-0,371	0,519	0,009	0,375
	p	0,046	0,001	0,006	0,020	0,001	0,954	0,019
DFP II trim gemel 2	ρ	0,471	0,928	0,489	-0,506	0,601	0,089	0,388
	p	0,002	0,001	0,006	0,001	0,001	0,589	0,015
FES gemel 1	ρ	0,271	0,235	0,256	-0,328	-0,118	0,564	-0,080
	p	0,140	0,071	0,153	0,071	0,554	0,001	0,669
FES gemel 2	ρ	0,271	-0,070	0,272	-0,339	-0,108	0,558	-0,080
	p	0,140	0,707	0,146	0,062	0,564	0,001	0,669

Legenda: **Bold** – značajna razlika; IUGR – *intrauterine growth restriction* tj. intrauterini zastoje u rastu ploda; TTTS – *twin-to-twin transfusion syndrome* tj. transfuzijski sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porođaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju; FES – fetalna ehokardiografija; DFP – najdublji džep plodove vode; vodenjak – vreme rupture; plodova voda – kvalitet plodove vode

Od svih ispitivanih biohemijskih parametara u drugom trimestru, tokom Q testa, samo su serumski nivoi AFP bili u pozitivnoj korelaciji sa postojanjem diskordantnog rasta blizanaca što ukazuje da treba obratiti pažnju na vrednosti iznad referentnog opsega AFP (u MoM) u drugom trimestru trudnoće (tabela 31).

Fetalne komplikacije su negativno korelirale sa svim biometrijskim parametrima kao DFP merenim u trećem trimestru trudnoće (tabele 32 do 34). Pored toga bile su povezane i sa *Dopler* protocima (pozitivno sa većim RIAU, negativno sa manjim RICM). Dobar kvalitet plodove vode na rođenju je pozitivno korelirao sa RIAU kao i DFP oba gemela. TTTS je bio pozitivno povezan sa DFP prvog i drugog gemela, kao i Dopler merenjima u trećem trimestru trudnoće. IUGR je bio pozitivno povezan sa DFP prvog i drugog gemela i Dopler merenjima u trećem trimestru trudnoće. Dijagnoza FMU je bila povezana sa zamućenjem plodove vode (tabele 32 do 34).

Tabela 31. Korelacije komplikacija sa laboratorijskim parametrima merenim u drugom trimestru trudnoće

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodenjak	Plodova voda
β HCG II trim gem1	ρ	-0,063	0,349	0,106	-0,116	0,410	0,093	0,000
	p	0,822	0,202	0,757	0,681	0,130	0,742	1,000
β HCG II trim gem2	ρ	-0,063	0,349	0,106	-0,097	0,410	0,062	0,000
	p	0,822	0,202	0,757	0,731	0,130	0,826	1,000
Estriol gemel1	ρ	-0,138	0,087	0,156	0,368	0,197	-0,232	0,300
	p	0,624	0,757	0,647	0,177	0,482	0,405	0,278
Estriol gemel2	ρ	-0,105	0,105	0,156	0,342	0,164	-0,186	0,346
	p	0,710	0,710	0,647	0,212	0,560	0,508	0,206
AFP gemel1	ρ	-0,017	0,004	0,159	0,062	0,607	-0,108	0,442
	p	0,952	0,979	0,641	0,827	0,016	0,700	0,099
AFP gemel2	ρ	0,009	0,035	0,184	0,062	0,607	-0,077	0,473
	p	0,975	0,902	0,588	0,827	0,016	0,784	0,075
Inhibin gemel1	ρ	-0,123	0,003	-0,866	0,062	-0,393	-0,262	-0,414
	p	0,816	0,986	0,333	0,908	0,441	0,345	0,414
Inhibin gemel2	ρ	-0,123	0,002	-0,866	0,062	-0,393	-0,227	-0,414
	p	0,816	0,974	0,333	0,908	0,441	0,415	0,414

Tabela 32. Korelacije fetalnih komplikacija sa ultrazvučnim parametrima merenim u trećem trimestru trudnoće

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disks	Vodenjak	Plodova voda
BPD III trim gemel 1	ρ	-0,452	-0,328	-0,680	0,519	-0,573	-0,244	-0,329
	p	0,011	0,071	0,001	0,003	0,001	0,186	0,071
AC III trim gemel 1	ρ	-0,424	-0,409	-0,762	0,614	-0,445	-0,269	-0,245
	p	0,017	0,022	0,001	0,001	0,012	0,144	0,184
FL III trim gemel 1	ρ	-0,583	-0,345	-0,675	0,563	-0,466	-0,385	-0,412
	p	0,001	0,058	0,001	0,001	0,008	0,033	0,021
DFP III trim gemel 1	ρ	0,383	0,674	0,511	-0,409	0,495	0,096	0,563
	p	0,034	0,001	0,044	0,022	0,005	0,609	0,001
BPD III trim gemel 2	ρ	-0,526	-0,280	-0,686	0,577	-0,578	-0,244	-0,032
	p	0,002	0,127	0,001	0,001	0,001	0,185	0,115
AC III trim gemel 2	ρ	-0,469	-0,756	-0,542	0,474	-0,446	-0,037	-0,054
	p	0,006	0,002	0,002	0,007	0,016	0,845	0,773
FL III trim gemel 2	ρ	-0,517	-0,248	-0,686	0,564	-0,611	-0,415	-0,466
	p	0,003	0,179	0,001	0,001	0,001	0,020	0,008
DFP III trim gemel 2	ρ	0,522	0,607	0,518	-0,652	0,651	0,206	0,553
	p	0,003	0,001	0,003	0,001	0,001	0,265	0,001

Tabela 33. Međusobne korelacije ispitivanih fetalnih komplikacija

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT diks	Vodenjak	Plodova voda
IUGR	ρ	0,395	0,487	/	-0,805	0,527	0,488	0,256
	p	0,047	0,006	/	0,001	0,003	0,006	0,172
TTTS	ρ	0,421	/	0,487	-0,513	0,520	0,093	0,350
	p	0,008	/	0,006	0,001	0,001	0,572	0,058
Diskordinantne težine	ρ	0,506	0,520	0,527	-0,385	/	-0,126	-0,497
	p	0,001	0,001	0,003	0,019	/	0,458	0,001
Fetus Mortus in Utero	ρ	0,365	0,257	-0,102	0,183	-0,140	-0,158	0,575
	p	0,022	0,114	0,593	0,265	0,415	0,337	0,000

Legenda: **Bold** – značajna razlika; IUGR –intrauterini zastoj u rastu ploda; TTTS –transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porodaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju; vodenjak – vreme rupture; plodova voda – kvalitet plodove vode

Tabela 34. Korelacije fetalnih komplikacija sa nalazima dodatnih pregleda u trećem trimestru trudnoće

Parametri		Komplikacije da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT diks	Vodenjak	Plodova voda
BFP gemel 1	ρ	0,119	0,066	-0,360	0,140	-0,318	0,093	0,066
	p	0,587	0,766	0,092	0,395	0,139	0,742	0,766
BFP gemel 2	ρ	0,083	0,045	-0,249	-0,216	0,083	0,062	0,045
	p	0,708	0,837	0,252	0,187	0,708	0,826	0,837
CTG gemel 1	ρ	-0,079	-0,043	0,254	0,120	0,552	0,093	-0,043
	p	0,714	0,840	0,231	0,575	0,005	0,742	0,840
CTG gemel 2	ρ	-0,079	-0,033	0,244	-0,236	0,661	0,062	-0,043
	p	0,714	0,750	0,242	0,210	0,003	0,826	0,840
RIAU gemel 1	ρ	0,385	0,423	0,399	-0,486	0,711	0,196	0,423
	p	0,036	0,020	0,029	0,021	0,001	0,299	0,020
RIAU gemel 2	ρ	0,488	0,614	0,495	-0,382	0,811	0,149	0,614
	p	0,006	0,001	0,005	0,037	0,001	0,432	0,001
RICM gemel 1	ρ	-0,382	0,627	0,433	-0,205	0,743	0,253	0,352
	p	0,045	0,001	0,021	0,296	0,001	0,193	0,066
RICM gemel 2	ρ	-0,382	0,627	0,433	-0,205	0,743	0,253	0,352
	p	0,045	0,001	0,021	0,296	0,001	0,193	0,066

Legenda: **Bold** – značajna razlika; IUGR –intrauterini zastoj u rastu ploda; TTTS –transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porodaj; TT disk – diskordinantne težine blizanaca na rođenju; BFP biofizički profil; RIAU – rezistentni index umbilikalne arterije; RICM –rezistentni index arterije cerebri medije; vodenjak – vreme rupture; plodova voda – kvalitet plodove vode

Pojava fetalnih komplikacija je značajno povezana sa ranijom nedeljom gestacije kad je došlo do porođaja/pobačaja, manjom težinom, dužinom, obimom glave i Apgar skorovima kako prvog tako i drugog gemela, patološkim nalazima HP posteljice i plodove vode (tabele 35 i 36).

Razvoj TTTS je bio u značajnoj negativnoj korelaciji sa telesnim merama na rođenju i Apgar skorovima oba gemela, kao i NG porođaja/pobačaja. Razvoj IUGR je bio u značajnoj negativnoj korelaciji sa težinom, dužinom, obimom glave i Apgar skorovima oba gemela, kao i NG porođaja/pobačaja. Pojava diskordantnih težina gemela na rođenju je bila u značajnoj negativnoj korelaciji sa težinom, dužinom, obimom glave i Apgar skorovima oba gemela, kao i NG porođaja/pobačaja (tabele 35 i 36). Kod diskordantnih blizanaca češće su registrovane zamućena/zelena/krvava plodova voda.

Tabela 35. Korelacije fetalnih komplikacija sa evaluiranim ishodima trudnoće

Parametri	Komplik da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodenjak	Plodova voda	
Tip porođaja	ρ	-0,431	-0,208	0,249	0,434	-0,065	-0,317	-0,427
	p	0,006	0,204	0,184	0,006	0,700	0,049	0,007
Fetalne komplikacije	ρ	/	0,385	0,393	-0,585	0,531	0,371	0,593
	p	/	0,015	0,031	0,001	0,001	0,020	0,001
Zivorodjeni	ρ	-0,592	-0,174	0,165	0,553	-0,290	-0,220	-0,654
	p	0,001	0,290	0,382	0,001	0,082	0,179	0,001
NG pob/por	ρ	-0,667	-0,500	-0,828	0,917	-0,533	-0,484	-0,554
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001
Vodenjak	ρ	0,399	0,282	0,350	-0,567	0,055	/	0,295
	p	0,012	0,082	0,058	0,001	0,748	/	0,068
Plodova voda	ρ	0,593	0,283	0,256	-0,497	0,520	0,184	/
	p	0,001	0,080	0,172	0,001	0,001	0,261	/
HP placente	ρ	0,396	0,369	0,699	-0,564	0,310	0,287	0,367
	p	0,013	0,021	0,001	0,001	0,062	0,076	0,022

Tabela 36. Korelacije fetalnih komplikacija sa karakteristikama blizanaca na rođenju

Parametri		Komplik da/ne	TTTS	IUGR	Pob/Por	TT disk	Vodnjak	Plodova voda
Apgar skor gemel 1	ρ	-0,723	-0,324	-0,582	0,728	-0,472	-0,344	-0,663
	p	0,001	0,044	0,001	0,001	0,003	0,032	0,001
Apgar skor gemel 2	ρ	-0,684	-0,420	-0,679	0,786	-0,521	-0,367	-0,682
	p	0,001	0,008	0,001	0,001	0,001	0,022	0,001
Prezentacija gemel 1	ρ	-0,232	-0,018	0,091	0,140	-0,104	-0,019	-0,067
	p	0,155	0,913	0,633	0,395	0,541	0,909	0,687
Prezentacija gemel 2	ρ	0,146	0,146	0,070	-0,216	-0,025	0,154	-0,090
	p	0,375	0,374	0,713	0,187	0,882	0,349	0,585
Pol gemel 1	ρ	-0,044	-0,075	0,089	-0,003	-0,244	0,191	-0,252
	p	0,795	0,654	0,639	0,988	0,146	0,251	0,127
Telesna težina gemel 1	ρ	-0,690	-0,501	-0,856	0,850	-0,419	-0,461	-0,376
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,010	0,004	0,020
Dužina gemel 1	ρ	-0,701	-0,482	-0,861	0,852	-0,426	-0,486	-0,462
	p	0,001	0,002	0,001	0,001	0,009	0,002	0,003
Obim glave gemel 1	ρ	-0,744	-0,501	-0,668	0,761	-0,527	-0,464	-0,469
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,003	0,003
Pol gemel 2	ρ	-0,044	-0,075	0,089	-0,003	-0,244	0,191	-0,252
	p	0,795	0,654	0,639	0,988	0,146	0,251	0,127
Telesna težina gemel 2	ρ	-0,680	-0,511	-0,812	0,819	-0,537	-0,460	-0,483
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,004	0,002
Dužina gemel 2	ρ	-0,658	-0,509	-0,841	0,826	-0,517	-0,475	-0,466
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,003	0,004
Obim glave gemel 2	ρ	-0,739	-0,462	-0,674	0,730	-0,581	-0,457	-0,527
	p	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001	0,004	0,001

4.5. ZNAČAJNOSTI RAZLIKA ISPITIVANIH PARAMETARA PO TRIMESTRIMA TRUDNOĆE

U tabelama 37 – 51 prikazane su statističke značajnosti razlika parametara određivanih po trimestrima trudnoće u odnosu na različite kategorije ishoda trudnoće.

Na veću mogućnost za živorođenost monohorionskih gemela ukazuju razlike u CRL manje od 3,75 mm. Značajno više parova gemela je imalo vrednosti CRL razlike

između prvog i drugog blizanca manje od 3,75mm (grafik 12). Vreme završetka trudnoće je bilo u kasnijim NG ako je CRL razlika između blizanaca u prvom trimestru bila manja. Fetalne komplikacije kod monohorionskih blizanaca kao i nastanak spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja su ređi ako je NT meren u prvom trimestru za oba blizanca manji od 1,3mm. Na pojavu IUGR mogu ukazivati snižene vrednosti PAPPa u prvom trimestru trudnoće. Poremećaj u kvalitetu plodove vode kao i PPRM su češće nastajali ako su NT oba gemela u prvom trimestru trudnoće bile veće od referentnih za NG. Nije bilo drugih statistički značajnih razlika u svim evaluiranim ishodima trudnoće u odnosu na parametre koji su mereni u prvom trimestru trudnoće (tabele 37 – 40).

Tabela 37. Značajnost razlika parametara merenih u prvom trimestru u odnosu na ishode trudnoće

Parametri	Živorodeni blizanci		Fetalne komplikacije		Tip porođaja		NG pob/por	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	F	p
Godine života	0,471	0,492	1,609	0,447	2,733	0,255	1,104	0,402
Nastanak trudnoće	0,950	0,330	2,447	0,294	1,979	0,372	1,451	0,205
CRL gem1	0,111	0,738	0,099	0,952	2,491	0,288	1,304	0,275
DFP I trim gem1	0,616	0,432	1,587	0,452	1,284	0,526	0,623	0,818
NT gem1	2,333	0,127	6,498	0,039	2,863	0,239	1,235	0,314
CRL gem2	0,023	0,881	0,299	0,861	0,939	0,625	1,869	0,086
DFP I trim gem2	0,000	1,000	0,000	1,000	0,000	1,000	1,406	0,355
NT gem2	3,152	0,076	7,683	0,031	1,057	0,589	1,028	0,461
NT razlika	0,661	0,416	4,786	0,091	4,670	0,097	1,344	0,254
NT kategorije	1,080	0,299	4,384	0,112	3,179	0,204	1,524	0,176
CRL razlika	1,797	0,180	3,953	0,139	3,057	0,217	4,330	0,001
CRL na 10%	0,964	0,326	0,700	0,403	1,149	0,284	1,454	0,203
CRL nove kategorije	4,690	0,030	4,967	0,083	7,024	0,030	1,634	0,141
PAPA gem1	0,040	0,841	1,136	0,567	0,692	0,707	1,207	0,332
PAPA gem2	0,023	0,881	1,459	0,482	1,118	0,572	1,043	0,448
β HCG I trim gem1	1,481	0,224	4,454	0,108	1,967	0,374	0,679	0,772
β HCG I trim gem2	1,210	0,271	3,248	0,197	2,081	0,353	0,634	0,811

Legenda: **Bold** – značajna razlika; tip porod – tip porođaja tj. vaginalni ili carski rez; NG pot/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja; CRL – *crown rump lenght* tj. dužina teme trtica ploda; NT – nuhalna translucenca; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPPa – *pregnancy associated plasma protein A*

Tabela 38. Značajnost razlika parametara merenih u prvom trimestru u odnosu na Apgar skorove

Parametri	Apgar skor gemela 1		Apgar skor gemela 2		Težina gemela 1		Težina gemela 2	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p
Godine života	11,567	0,239	5,297	0,808	1,330	0,318	1,618	0,263
Nastanak trudnoće	6,363	0,703	4,533	0,873	1,136	0,431	0,757	0,724
CRL gem1	9,341	0,406	2,058	0,991	2,528	0,055	1,503	0,301
DFP I trim gem1	5,178	0,819	5,178	0,819	0,646	0,826	0,178	0,872
NT gem1	8,261	0,508	13,889	0,126	2,159	0,091	2,308	0,127
CRL gem2	11,020	0,274	2,112	0,990	1,404	0,284	1,983	0,176
DFP I trim gem2	5,178	0,819	5,178	0,819	0,666	0,856	0,178	0,872
NT gem2	9,361	0,405	8,978	0,439	2,948	0,057	1,852	0,203
NT razlika	14,081	0,119	7,248	0,611	0,889	0,617	0,559	0,872
NT kategorije	11,155	0,265	8,176	0,517	1,080	0,469	1,097	0,488
CRL razlika	7,919	0,542	7,366	0,599	0,520	0,917	0,396	0,963
CRL na 10%	0,812	0,368	1,564	0,211	0,577	0,879	0,444	0,942
CRL nove kategorije	12,500	0,187	7,737	0,561	0,636	0,834	0,737	0,739
PAPA gem1	3,185	0,956	4,372	0,885	0,990	0,535	1,062	0,509
PAPA gem2	3,639	0,934	4,212	0,897	0,814	0,682	0,740	0,737
β HCG I trim gem1	16,530	0,057	15,146	0,446	1,228	0,373	1,044	0,521
β HCG I trim gem2	16,121	0,064	16,215	0,063	1,506	0,242	1,228	0,417

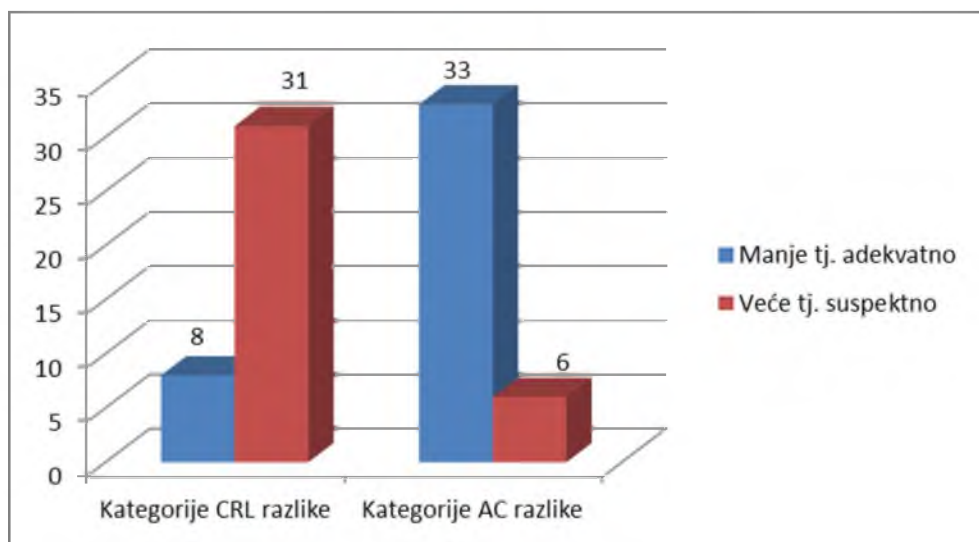
Tabela 39. Značajnost razlika parametara iz prvom trimestra u odnosu na komplikacije trudnoće

Parametri	TTTS		IUGR		TT diskord		Pob/Por	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p
Godine života	2,103	0,147	0,001	0,973	0,268	0,605	2,514	0,285
Nastanak trudn	0,817	0,366	0,013	0,909	0,020	0,888	3,694	0,158
CRL gem1	0,030	0,862	1,882	0,170	3,538	0,060	1,692	0,429
DFP I trim gem1	0,530	0,467	0,379	0,538	0,405	0,525	2,396	0,302
NT gem1	3,711	0,054	0,603	0,437	0,911	0,340	4,337	0,114
CRL gem2	0,044	0,835	0,286	0,593	0,560	0,454	0,164	0,921
DFP I trim gem2	0,530	0,467	0,379	0,538	0,405	0,525	2,396	0,302
NT gem2	0,275	0,600	0,498	0,480	1,526	0,217	0,171	0,918
NT razlika	2,817	0,093	0,680	0,410	1,525	0,217	3,905	0,142
NT kategorije	1,766	0,184	0,002	0,969	2,786	0,095	4,104	0,128
CRL razlika	0,135	0,713	0,113	0,737	1,489	0,222	0,787	0,675
CRL na 10%	1,736	0,188	0,065	0,799	3,022	0,082	1,789	0,409
CRL nove granice	0,848	0,357	0,702	0,402	1,179	0,278	3,886	0,143
PAPA gem1	0,160	0,689	4,290	0,038	0,747	0,388	2,201	0,333
PAPA gem2	0,121	0,728	4,758	0,033	0,962	0,327	1,774	0,412
β HCG I trim gem1	1,089	0,297	0,112	0,738	1,028	0,311	2,069	0,355
β HCG I trim gem2	0,726	0,394	0,071	0,789	0,690	0,406	2,072	0,355

Tabela 40. Značajnost razlika parametara merenih u prvom trimestru u odnosu na nalaze HP posteljice i nalaze vodenjaka i plodove vode

Parametri	HP nalaz posteljice		Vodnjak		Plodova voda	
	KW χ^2	p	KW χ^2	P	KW χ^2	p
Godine života	1,828	0,401	1,850	0,174	2,933	0,087
Nastanak trudnoće	5,067	0,079	0,693	0,405	1,092	0,296
CRL gem1	3,021	0,221	0,621	0,431	0,785	0,376
DFP I trim gem1	3,286	0,193	0,449	0,503	0,708	0,400
NT gem1	4,079	0,130	3,888	0,049	4,365	0,037
CRL gem2	4,125	0,127	1,015	0,314	0,013	0,910
DFP I trim gem2	0,013	0,910	0,449	0,503	0,023	0,872
NT gem2	0,271	0,873	3,888	0,049	5,567	0,018
NT razlika	1,003	0,606	1,123	0,289	0,077	0,781
NT kategorije	0,907	0,636	1,034	0,309	0,399	0,528
CRL razlika	4,251	0,119	0,087	0,768	0,004	0,948
CRL na 10%	1,293	0,255	0,331	0,565	0,723	0,395
CRL nove kategorije	3,938	0,140	0,175	0,676	1,133	0,287
PAPA gem1	0,186	0,911	0,410	0,522	0,354	0,552
PAPA gem2	0,144	0,931	0,343	0,558	0,125	0,723
β HCG I trim gem1	1,563	0,458	0,484	0,487	1,417	0,234
β HCG I trim gem2	1,543	0,462	0,301	0,583	0,963	0,327

Legenda: **Bold** – značajna razlika; CRL – *crown rump lenght* tj. dužina teme trtica ploda; NT – nuhalna translucenca; HCG – humani horionski gonadotropin; PAPP – *pregnancy associated plasma protein A*; HP – histopatološki nalaz; vodenjak – vreme rupture (u poropdaju ili PPRM); plodova voda – uredna ili ne



Grafik 12. Broj slučajeva u svakoj kategoriji CRL (< ili \geq 10%) i AC razlika (< ili \geq 17mm) prvog i drugog gemela

Na veću mogućnost za živorođenost monohorionskih gemela ukazuju razlike u AC prvog i drugog gemela manje od 17 mm kao i veće dužine femura od 18 mm oba gemela u drugom trimestru (tabela 41). Značajno više parova gemela je imalo adekvatne vrednosti AC razlike između prvog i drugog gemela (grafik 12). Blizanci su obično porađani carskim rezom ako je njihova AC razlika u drugom trimestru bila veća od 17 mm. Nastanak spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja kod monohorionskih blizanaca su ređe registrovani ako je razlika u AC i FL između gemela u drugom trimestru manja i ako su DFP u drugom trimestru u referentnom opsegu. Vreme završetka trudnoće je bilo u kasnijim nedeljama gestacije ako je DFP za oba blizanca u drugom trimestru nije bio povišen i ako je AC razlika između blizanaca u drugom trimestru bila manja od 17 mm (tabela 41).

Tabela 41. Značajnost razlika parametara merenih u drugom trimestru u odnosu na ishode trudnoće

Parametri	Živorodeni blizanci		Fetalne komplikacije		Tip porođaja		NG pob/por	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	F	p
AC II trim gem1	0,361	0,548	2,032	0,362	1,142	0,565	1,454	0,204
DFP II trim gem1	0,343	0,558	6,688	0,035	1,756	0,416	4,413	0,001
AC II trim gem2	0,588	0,443	0,183	0,912	2,680	0,262	1,683	0,127
DFP II trim gem2	2,610	0,106	9,761	0,008	3,639	0,162	4,352	0,001
AC razlika	5,741	0,017	7,404	0,025	5,472	0,065	4,925	0,001
AC kategorije	14,132	0,001	13,193	0,001	9,442	0,009	4,813	0,001
BPD II trim gem1	0,757	0,384	2,510	0,285	2,141	0,343	1,814	0,097
FL II trim gem1	5,985	0,014	4,013	0,134	2,817	0,244	1,323	0,265
BPD II trim gem2	0,757	0,384	0,889	0,641	4,015	0,134	0,759	0,699
FL II trim gem2	10,666	0,007	1,078	0,583	3,153	0,207	0,890	0,579
FL razlika	0,549	0,459	7,853	0,044	3,533	0,171	0,855	0,611
FL kategorije	0,172	0,678	3,099	0,212	2,445	0,295	1,026	0,462
β HCG II trim gem1	0,427	0,514	1,120	0,571	0,436	0,804	0,441	0,866
β HCG II trim gem2	0,427	0,514	1,120	0,571	0,292	0,864	0,406	0,887
Estriol gem1	0,004	0,948	0,280	0,869	4,898	0,086	16,718	0,008
Estriol gem2	0,017	0,896	0,166	0,920	3,929	0,140	11,560	0,015
AFP gem1	0,616	0,433	0,385	0,825	2,225	0,329	1,313	0,427
AFP gem2	0,616	0,433	0,286	0,867	2,225	0,329	1,665	0,329
Inhibin gem1	0,857	0,355	0,095	0,953	0,095	0,953	0,765	0,683
Inhibin gem2	0,857	0,355	0,095	0,953	0,095	0,953	0,676	0,709
FES gem1	0,000	1,000	0,000	1,000	0,000	1,000	2,183	0,068
FES gem2	0,069	0,793	2,875	0,238	0,292	0,589	2,183	0,068

Viši Apgar skor kao i veće telesne težine na rođenju su češće registrovane ako je razlika u AC prvog i drugog gemela u drugom trimestru bila manja od 17 mm, FL za oba gemela u drugom trimestru bio veći od 18 mm (tabela 42).

Tabela 42. Značajnost razlika parametara merenih u drugom trimestru u odnosu na Apgar skorove

Parametri	Apgar skor gemela 1		Apgar skor gemela 2		Težina gemela 1		Težina gemela 2	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p
AC II trim gem1	8,018	0,532	7,862	0,548	0,989	0,536	1,580	0,275
DFP II trim gem1	11,114	0,268	12,208	0,202	1,208	0,385	1,611	0,265
AC II trim gem2	7,094	0,627	4,984	0,836	0,580	0,877	0,703	0,766
DFP II trim gem2	14,762	0,098	15,901	0,069	2,219	0,083	2,926	0,072
AC razlika	16,881	0,051	12,447	0,189	3,049	0,028	3,079	0,023
AC kategorije	21,367	0,011	23,966	0,004	1,036	0,526	1,481	0,309
BPD II trim gem1	1,535	0,309	14,441	0,107	1,016	0,515	0,837	0,663
FL II trim gem1	18,621	0,029	12,272	0,198	1,304	0,332	1,427	0,329
BPD II trim gem2	9,689	0,376	13,690	0,134	1,031	0,504	1,129	0,470
FL II trim gem2	8,563	0,479	19,093	0,019	1,475	0,254	1,301	0,382
FL razlika	7,828	0,552	14,265	0,113	4,109	0,009	4,247	0,027
FL kategorije	7,216	0,615	8,703	0,465	1,447	0,265	1,503	0,301
β HCG II trim gem1	8,102	0,324	6,290	0,506	0,536	0,806	13,854	0,159
β HCG II trim gem2	8,102	0,324	6,115	0,526	0,466	0,847	19,006	0,144
Estriol gem1	6,981	0,431	7,785	0,352	7,267	0,065	12,380	0,219
Estriol gem2	7,663	0,363	8,479	0,292	1,382	0,440	10,910	0,233
AFP gem1	6,987	0,430	8,399	0,299	0,502	0,827	14,695	0,064
AFP gem2	6,310	0,504	7,847	0,346	0,577	0,782	13,765	0,068
Inhibin gem1	4,286	0,232	4,857	0,302	1,880	0,136	8,978	0,439
Inhibin gem2	4,286	0,232	4,857	0,302	0,839	0,661	7,248	0,611
FES gem1	3,000	0,001	0,000	1,000	0,401	0,959	9,341	0,406
FES gem2	0,000	1,000	24,500	0,001	0,401	0,959	5,178	0,819

Legenda: **Bold** – značajna razlika; gem – gemel; BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – *femur length* tj. dužina femura; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa fetoprotein; FES – fetalna ehokardiografija

Fetalne komplikacije kod monohorionskih blizanaca su bile ređe ako je razlika u AC i FL između gemela u drugom trimestru manja od 17 mm za AC i 1,5 mm za FL i ako u drugom trimestru nije bio registrovan oligoamnion (tabele 41 i 43). Razvoj TTTS je češći ako je u drugom trimestru razlika AC između gemela veća od 17 mm, razlika

FL veća od 1,5 mm, a DFP van referentnog opsega za oba gemela. Na činjenicu da postoji rizik za diskordantnim rastom monohorionskih blizanaca ukazuje postojanje poremećaja plodove vode merene preko DFP u drugom trimestru trudnoće, razlika AC između gemela u drugom trimestru koja je veća od 17 mm, kao i poremećaj *Dopler* protoka u drugom trimestru. Nije bilo značajnih razlika u pojavi IUGR u odnosu na parametre koji su određivani u drugom trimestru trudnoće.

Tabela 43. Značajnost razlika parametara prvog i drugog trimestra u odnosu na komplikacije trudnoće

Parametri	TTTS		IUGR		TT diskord		Pob/Por	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p
AC II trim gem1	5,524	0,019	1,223	0,269	0,283	0,594	0,746	0,689
DFP II trim gem1	26,669	0,001	2,286	0,131	9,703	0,002	5,995	0,042
AC II trim gem2	6,950	0,008	1,530	0,216	0,929	0,335	1,864	0,394
DFP II trim gem2	32,737	0,001	2,286	0,131	13,008	0,001	10,063	0,007
AC razlika	4,184	0,041	0,010	0,919	2,740	0,098	8,325	0,016
AC razlika skor	3,684	0,055	0,005	0,944	10,314	0,001	12,483	0,002
BPD II trim gem1	0,205	0,651	0,001	0,973	0,147	0,701	1,735	0,420
FL II trim gem1	2,367	0,124	0,005	0,946	0,189	0,664	0,844	0,656
BPD II trim gem2	2,867	0,090	0,018	0,893	0,014	0,907	0,802	0,670
FL II trim gem2	2,820	0,093	0,056	0,813	0,235	0,628	0,517	0,772
FL razlika	4,131	0,042	0,005	0,944	1,149	0,284	5,590	0,061
FL kategorije	5,531	0,019	0,695	0,404	0,712	0,399	2,775	0,250
β HCG II trim gem1	1,708	0,191	0,111	0,739	2,348	0,125	5,300	0,071
β HCG II trim gem2	1,708	0,191	0,111	0,739	2,348	0,125	4,690	0,096
Estriol gem1	0,107	0,744	0,023	0,888	0,542	0,462	2,083	0,353
Estriol gem2	0,153	0,695	0,023	0,888	0,375	0,540	1,688	0,430
AFP gem1	0,017	0,896	0,111	0,739	5,152	0,023	7,375	0,025
AFP gem2	0,017	0,896	0,111	0,739	5,152	0,023	7,375	0,025
Inhibin gem1	0,007	0,991	1,500	0,221	0,771	0,380	0,095	0,953
Inhibin gem2	0,007	0,991	1,500	0,221	0,771	0,380	0,095	0,953
FES gem1	0,148	0,700	0,148	0,700	0,348	0,555	14,500	0,001
FES gem2	0,148	0,700	0,148	0,700	0,348	0,555	14,500	0,001

Legenda: **Bold** – značajna razlika; gem – gemel; BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – *femur lenght* tj. dužina femura; HCG – humani horionski gonadotropin; AFP – alfa feto protein; FES – fetalna ehokardiografija; IUGR –intrauterini zastoje u rastu ploda; TTTS –transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porođaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju

Tabela 44. Značajnost razlika parametara merenih u drugom trimestru u odnosu na nalaze HP posteljice i stanje vodenjaka i plodove vode

Parametri	HP nalaz posteljice		Vodenjak		Plodova voda	
	KW χ^2	p	KW χ^2	P	KW χ^2	p
AC II trim gem1	3,570	0,168	0,162	0,687	0,282	0,595
DFP II trim gem1	4,759	0,093	0,003	0,953	6,373	0,013
AC II trim gem2	1,842	0,398	0,282	0,596	0,812	0,368
DFP II trim gem2	2,322	0,313	0,302	0,583	5,727	0,017
AC razlika	0,792	0,673	0,012	0,912	6,039	0,014
AC kategorije	7,625	0,022	0,008	0,930	20,036	0,001
BPD II trim gem1	2,369	0,306	0,984	0,321	0,652	0,420
FL II trim gem1	1,699	0,428	1,178	0,278	3,049	0,081
BPD II trim gem2	0,433	0,805	1,135	0,287	0,376	0,540
FL II trim gem2	0,512	0,774	0,229	0,632	1,394	0,238
FL razlika	1,137	0,566	1,962	0,161	2,822	0,093
FL kategorije	0,538	0,764	1,226	0,268	2,568	0,109
β HCG II trim gem1	0,266	0,876	0,907	0,636	0,354	0,552
β HCG II trim gem2	0,266	0,876	4,251	0,119	0,125	0,723
Estriol gem1	0,014	0,993	2,891	0,089	1,258	0,262
Estriol gem2	0,018	0,991	2,455	0,117	1,681	0,195
AFP gem1	0,800	0,670	0,962	0,327	2,732	0,098
AFP gem2	0,800	0,670	0,723	0,395	3,136	0,077
Inhibin gem1	3,714	0,156	0,214	0,643	0,857	0,355
Inhibin gem2	3,714	0,156	0,214	0,643	0,857	0,355
FES gem1	1,385	0,500	9,333	0,002	0,192	0,661
FES gem2	1,385	0,500	9,333	0,002	0,192	0,661

Legenda: **Bold** – značajna razlika; AC – abdominalna cirkumferenca; AFP – alfa fetoprotein; gem – gemel; BPD – biparijetalni dijametar; FES – fetalna ehokardiografija; FL – femur length tj. dužina femura; HCG – humani horionski gonadotropin; HP – histopatološki nalaz; vodenjak – vreme ruptore (u porodaju ili PPRM); plodova voda – uredna ili ne

Na veću mogućnost za živorođenost monohorionskih gemela ukazuju normalna količina plodove vode u trećem trimestru. Vreme završetka trudnoće je bilo u kasnijim nedeljama gestacije ako su svi biometrijski parametri trećeg trimestra očekivani za gestacionu nedelju. Gemeli su imali veće telesne težine na rođenju ako su vrednosti AC i FL mereni u trećem trimestru bili veći. Normalni protoci kroz arteriju umbilikalis su bili češći kod gemela urednih telesnih težina (tabela 45).

Tabela 45. Značajnost razlika parametara merenih u trećem trimestru u odnosu na ishode trudnoće

Parametri	Živorođeni blizanci		Fetalne komplikacije		Tip porođaja		NG pob/por	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	F	p
BPD III trim gem1	0,015	0,904	10,502	0,005	0,378	0,539	9,396	0,001
AC III trim gem1	0,000	1,000	9,994	0,007	0,223	0,637	8,252	0,001
FL III trim gem1	1,362	0,243	11,550	0,003	0,020	0,887	6,722	0,001
DFP III trim gem1	6,343	0,012	5,278	0,071	0,061	0,805	3,581	0,008
BPD III trim gem2	0,469	0,493	11,172	0,004	0,110	0,740	8,084	0,001
AC III trim gem2	0,006	0,936	11,224	0,004	0,005	0,943	4,842	0,001
FL III trim gem2	1,270	0,260	9,531	0,009	0,000	1,000	6,982	0,001
DFP III trim gem2	11,822	0,005	5,471	0,065	0,639	0,424	11,710	0,001
BFP gem1	0,095	0,758	0,314	0,575	0,581	0,446	0,720	0,618
BFP gem2	0,045	0,831	0,150	0,699	0,278	0,598	0,503	0,770
CTG gem1	0,043	0,835	0,143	0,705	0,263	0,608	0,043	0,737
CTG gem2	0,043	0,835	0,143	0,705	0,263	0,608	0,043	0,737
RIAU gem1	0,154	0,695	5,330	0,021	1,115	0,291	1,025	0,465
RIAU gem2	0,200	0,655	8,436	0,004	1,450	0,229	0,200	0,655
RICM gem1	0,120	0,729	3,938	0,047	0,884	0,347	0,120	0,729
RICM gem2	0,120	0,729	3,938	0,047	0,884	0,347	0,120	0,729

Legenda: **Bold** – značajna razlika; gem – gemel; BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – femur length tj. dužina femura; CTG – kardiokografija; BFP – biofizički profil; RIAU i RICM – Rezistentni index kroz a.umbilicalis i a.cerebri mediu; NG por/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja

Apgar skorovi blizanaca na rođenju su viši ako su veće vrednosti biometrijskih parametara odgovarajućeg gemela u trećem trimestru (tabela 46).

Fetalne komplikacije kod monohorionskih blizanaca su ređe ako su BPD, AC, FL i *Dopler* protoci u trećem trimestru bili u referentnom opsegu. Razvoj TTTS je češći ako je DFP van referentnog opsega za oba gemela u trećem trimestru, ako postoji poremećaj u *Dopler* protocima u trećem trimestru. IUGR je povezan sa manjim BPD prvog i drugog gemela u trećem trimestru, lošijim biofizičkim profilom oba gemela i patološkim nalazom Doplera u trećem trimestru. Diskordantni rast monohorionskih blizanaca povezan je sa postojanjem poremećaja plodove vode merene preko DFP u trećem trimestru trudnoće i nereaktivnim CTG zapisom u trećem trimestru trudnoće (tabele 45 i 47).

Tabela 46. Značajnost razlika parametara merenih u trećem trimestru u odnosu na Apgar skorove

Parametri	Apgar skor gemela 1		Apgar skor gemela 2		Težina gemela 1		Težina gemela 2	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	F	p	F	p
BPD III trim gem1	17,170	0,046	11,846	0,158	2,695	0,064	2,930	0,092
AC III trim gem1	21,747	0,010	12,974	0,113	3,414	0,031	3,270	0,073
FL III trim gem1	16,827	0,032	16,844	0,051	10,597	0,004	2,898	0,051
DFP III trim gem1	17,901	0,022	15,179	0,086	1,068	0,485	1,060	0,517
BPD III trim gem2	15,383	0,052	18,844	0,027	2,263	0,103	3,736	0,053
AC III trim gem2	10,171	0,337	21,145	0,012	1,548	0,254	4,060	0,044
FL III trim gem2	14,636	0,101	17,567	0,025	1,935	0,154	8,519	0,007
DFP III trim gem2	16,442	0,058	17,981	0,021	1,637	0,258	3,637	0,057
BFP gem1	7,205	0,408	9,932	0,128	0,583	0,820	0,583	0,820
BFP gem2	10,500	0,162	4,750	0,576	0,522	0,863	0,522	0,863
CTG gem1	5,000	0,660	5,000	0,544	0,583	0,820	0,773	0,631
CTG gem2	0,000	1,000	0,000	1,000	0,522	0,863	0,651	0,742
RIAU gem1	16,452	0,058	10,178	0,253	3,401	0,030	2,670	0,066
RIAU gem2	16,483	0,057	13,340	0,101	2,670	0,066	3,300	0,035
RICM gem1	12,720	0,122	9,360	0,228	2,179	0,117	4,041	0,098
RICM gem2	12,720	0,122	9,360	0,228	2,179	0,117	4,041	0,098

Tabela 47. Značajnost razlika parametara merenih u trećem trimestru u odnosu na komplikacije trudnoće

Parametri	TTTS		IUGR		TT diskord		Pob/Por	
	KW χ^2	P	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p
BPD III trim gem1	3,235	0,072	5,474	0,019	9,860	0,002	8,898	0,012
AC III trim gem1	5,016	0,025	3,284	0,070	5,945	0,015	11,294	0,004
FL III trim gem1	3,563	0,059	1,979	0,160	6,520	0,011	9,566	0,008
DFP III trim gem1	13,626	0,001	1,027	0,311	7,345	0,007	15,292	0,001
BPD III trim g2	2,357	0,125	5,965	0,015	10,027	0,002	10,007	0,007
AC III trim gem2	9,731	0,033	3,024	0,082	9,599	0,008	6,771	0,034
FL III trim gem2	1,841	0,175	3,514	0,061	11,183	0,001	9,544	0,008
DFP III trim gem2	11,040	0,001	2,500	0,114	12,701	0,001	13,112	0,001
BFP gem1	0,095	0,758	5,250	0,022	2,230	0,135	0,738	0,390
BFP gem2	0,045	0,831	4,528	0,033	0,150	0,699	2,833	0,092
CTG gem1	0,043	0,835	2,667	0,102	7,000	0,008	0,333	0,564
CTG gem2	0,043	0,835	2,667	0,102	7,000	0,008	0,333	0,564
RIAU gem1	5,191	0,023	4,789	0,029	14,659	0,001	3,532	0,171
RIAU gem2	10,931	0,001	4,789	0,029	19,057	0,001	4,331	0,115
RICM gem1	10,603	0,001	2,667	0,102	14,904	0,001	1,800	0,407
RICM gem2	10,603	0,001	2,667	0,102	14,904	0,001	1,800	0,407

Legenda: **Bold**: značajna razlika IUGR – intrauterini zastoj u rastu ploda; TTTS – transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porođaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju; gem – gemel; BPD – biparijetalni dijametar; AC – abdominalna cirkumferenca; FL – dužina femura; CTG – kardiokografija; BFP – biofizički profil; RIAU i RICM – Rezistentni index a ubilicis i a cerbri medie

Na veću mogućnost za živorođenost monohorionskih gemela ukazuju bistra ili mlečasta plodova voda na rođenju, porođaj SC u kasnijim nedeljama gestacije, naročito ako je nakon 35 NG, odsustvo fetlnih komplikacija, veće vrednosti težine, dužine i obima glave plodova, kao i viši Apgar skorovi oba gemela na rođenju (tabela 48). Vreme završetka trudnoće je bilo u kasnijim nedeljama trudnoće ako nije došlo do razvoja fetalnih komplikacija i ako je posteljčno tkivo bilo urednog histopatološkog nalaza. Carski rez je bio češći metod porođaja za blizance koji su na rođenju bili veće telesne težine, dužine i obima glave i kada se trudnoća završavala u kasnijim nedeljama

gestacije. Blizanci porođeni SC su značajno češće bili živorođeni i bez fetalnih komplikacija u odnosu na one koji su rođeni vaginalnim putem (tabela 48).

Tabela 48. Značajnost razlika parametara na rođenju u odnosu na ishode trudnoće

Parametri	Živorodeni blizanci		Fetalne komplikacije		Tip porođaja		NG pob/por	
	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p	F	p
Tip porođaja	22,871	0,001	18,627	0,001	/	/	1,999	0,066
NG pob/por	13,737	0,001	23,647	0,001	18,903	0,001	/	/
Prezentacija gem1	2,065	0,151	2,110	0,348	1,975	0,372	,585	0,851
Prezentacija gem2	2,079	0,149	2,679	0,262	3,067	0,216	,914	0,557
Vodnjak	1,914	0,166	6,721	0,035	7,629	0,022	2,551	0,021
Plodova voda	16,253	0,001	13,557	0,001	7,703	0,021	4,404	0,001
Pol gem1	1,555	0,212	0,421	0,810	0,992	0,609	1,022	0,463
Telesna težina gem1	9,837	0,002	18,758	0,001	16,873	0,001	18,914	0,001
Dužina gem1	9,575	0,002	18,972	0,001	16,703	0,001	43,716	0,001
Obim glave gem1	10,073	0,002	20,979	0,001	16,470	0,001	64,776	0,001
Ap skor gem1	20,897	0,001	20,626	0,001	15,970	0,001	5,235	0,001
Pol gem2	1,555	0,212	0,421	0,810	0,992	0,609	1,022	0,463
Telesna težina gem2	10,370	0,001	17,372	0,001	13,013	0,001	25,382	0,001
Dužina gem2	11,066	0,001	16,672	0,001	13,642	0,001	34,561	0,001
Obim glave gem2	11,178	0,001	20,153	0,001	13,808	0,001	14,873	0,001
Apgar skor gem2	20,469	0,001	18,805	0,001	15,298	0,001	6,361	0,001
HP posteljice	3,041	0,081	5,507	0,064	3,142	0,208	2,537	0,022
Fetalne komplikacije	17,147	0,001	/	/	18,734	0,001	3,891	0,002
TTTS	1,149	0,284	6,746	0,009	0,552	0,458	2,374	0,030
IUGR	0,794	0,373	2,874	0,090	1,802	0,179	8,187	0,001
TT diskordantni	3,022	0,082	9,234	0,002	0,010	0,920	4,033	0,002
Pob/Por	11,620	0,001	13,024	0,001	7,142	0,008	37,017	0,001
Zivorodjeni	/	/	27,821	0,001	25,356	0,001	6,663	0,001

Legenda: **Bold** – značajna razlika IUGR –intrauterini zastoje u rastu ploda; TTTS –transfuzijski sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porođaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju; gem – gemel; NG pob/por – nedelja gestacije kada je došlo do porođaja ili pobačaja

Viši Apgar skor na rođenju je češće registrovan ako su blizanci bez fetalnih komplikacija (gledano ukupno, kao i pojedinačnih praćenih komplikacija kao što su TTTS, IUGR i diskordantni rast blizanaca), ako su bile veće vrednosti težine, dužine i obima glave plodova, porođaj završen SC u kasnijim nedeljama gestacije (naročito u terminu), ako je bila bistra ili mlečasta plodova voda i uredni HP nalaz posteljice. Kao

što se očekivalo, blizanci telesnih težina, koje su na rođenju odgovarale očekivanim za gestacionu starost, imali su više Apgar skorove, a učestalost fetalnih komplikacija, naročito IUGR, je bila manja. Gemeli veće telesne težine su obično bili živorođeni u terminu (tabela 49).

Tabela 49. Značajnost razlika parametara na rođenju u odnosu na Apgar skorove

Parametri	Apgar skor gemela 1		Apgar skor gemela 2		Težina gemela 1		Težina gemela 2	
	KW χ^2	p	KW χ^2	p	F	p	F	p
Tip porodaja	24,603	0,003	26,773	0,002	1,125	0,438	2,812	0,080
NG pob/por	25,602	0,002	26,707	0,002	34,063	0,001	7,768	0,005
Prezentacija gem1	14,012	0,122	14,248	0,114	1,880	0,136	1,176	0,444
Prezentacija gem2	6,586	0,680	6,229	0,717	0,839	0,661	1,176	0,444
Vodenjak	13,394	0,146	15,394	0,081	1,185	0,399	1,855	0,103
Plodova voda	23,918	0,004	27,566	0,001	2,483	0,058	2,786	0,082
Pol gem1	12,582	0,182	9,644	0,380	0,940	0,575	1,660	0,251
Telesna težina gem1	18,604	0,029	16,629	0,055	/	/	11,564	0,001
Dužina gem1	20,272	0,016	12,908	0,167	21,383	0,001	13,976	0,001
Obim glave gem1	21,004	0,013	8,903	0,351	52,840	0,001	8,055	0,004
Apgar skor gem1	/	/	34,017	0,001	4,273	0,008	1,660	0,251
Pol gem2	12,582	0,182	9,644	0,380	0,940	0,575	2,374	0,071
Telesna težina gem2	22,650	0,007	22,780	0,007	12,254	0,001	/	/
Dužina gem2	22,865	0,007	23,396	0,005	35,230	0,001	55,821	0,001
Obim glave gem2	20,263	0,016	23,637	0,005	26,377	0,001	17,509	0,001
Apgar skor gem2	34,241	0,001	/	/	2,369	0,068	78,375	0,001
HP posteljice	18,560	0,029	18,474	0,030	1,791	0,156	2,699	0,088
Fetalne komplikacije	25,026	0,003	24,749	0,003	2,757	0,041	3,379	0,032
TTTS	3,985	0,046	6,705	0,010	0,913	0,597	1,272	0,396
IUGR	7,748	0,047	7,499	0,006	11,730	0,001	4,196	0,041
TT diskordinantni	8,021	0,005	9,783	0,002	1,503	0,243	1,624	0,262
Pob/Por	20,471	0,001	23,642	0,001	4,253	0,008	3,508	0,045
Živorodeni	38,000	0,001	34,341	0,001	4,921	0,004	7,759	0,005

Legenda: **Bold** – značajna razlika IUGR –intrauterini zastoje u rastu ploda; TTTS –transfuzioni sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porodaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju; gem – gemel; NG por/pob – nedelja gestacije kada je došlo do porodaja ili pobačaja

Manja učestalost fetalnih komplikacija se javlja ako nije došlo do razvoja PPROM-a, ako je plodova voda na rođenju bistra ili mlečasta, porodaj SC u kasnijim nedeljama gestacije, naročito nakon 35 NG, ako su veće vrednosti težine, dužine i obima glave plodova i blizanci živorođeni sa višim Apgar skorovima (tabela 50).

Tabela 50. Značajnost razlika parametara na rođenju u odnosu na komplikacije trudnoće

Parametri	TTTS		IUGR		TT diskord		Pob/Por	
	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p
Tip porođaja	0,552	0,458	2,674	0,102	0,010	0,920	9,624	0,008
NG pob/por	9,485	0,002	10,086	0,001	10,217	0,001	32,059	0,001
Prezentac gem1	0,012	0,912	0,065	0,799	0,388	0,533	1,002	0,606
Prezentac gem2	0,815	0,367	0,545	0,460	0,023	0,880	1,773	0,412
Vodenjak	3,016	0,082	1,444	0,230	0,107	0,743	12,919	0,002
Plodova voda	3,052	0,081	0,379	0,538	9,742	0,002	9,759	0,008
Pol gem1	0,209	0,648	0,002	0,969	2,138	0,144	0,003	0,998
Težina gem1	9,283	0,002	9,735	0,002	6,309	0,012	26,817	0,001
Dužina gem1	8,599	0,003	10,520	0,001	6,531	0,011	26,948	0,001
Obim glave gem1	9,287	0,002	6,154	0,013	10,016	0,002	22,146	0,001
Apgar skor gem1	3,985	0,046	7,748	0,047	8,021	0,005	20,471	0,001
Pol gem2	0,209	0,648	,002	0,969	2,138	0,144	0,003	0,998
Težina gem2	9,387	0,002	8,673	0,003	10,400	0,001	24,165	0,001
Dužina gem2	9,326	0,002	9,274	0,002	9,614	0,002	24,612	0,001
Obim glave gem2	7,682	0,006	7,751	0,005	12,144	0,001	19,789	0,001
Apgar skor gem2	6,705	0,010	7,499	0,006	9,783	0,002	23,642	0,001
HP posteljice	5,174	0,023	4,215	0,040	3,465	0,063	13,042	0,001
Fetalne komplik	6,746	0,009	0,264	0,607	9,234	0,002	15,823	0,001
TTTS	/	/	2,286	0,131	9,742	0,002	10,022	0,007
IUGR	6,872	0,009	/	/	8,044	0,005	18,778	0,001
TT diskordinantni	9,742	0,002	10,586	0,001	/	/	5,326	0,021
Pob/Por	10,009	0,002	7,091	0,008	5,326	0,021	/	/
Zivorodjeni	1,149	0,284	0,438	0,508	3,022	0,082	16,299	0,001

Legenda: **Bold** – značajna razlika; IUGR –intrauterini zastoje u rastu ploda; TTTS –transfuzijski sindrom blizanaca; Pob/Por – pobačaj; prevremeni ili terminski porođaj; TT disk – diskordantne težine blizanaca na rođenju

Kod blizanaca sa TTTS Apgar skorovi su niži i češće dolazi do ranijeg završetka trudnoće, a na HP posteljice se potvrđuje postojanje vaskularnih patoloških promena. Kod dece sa IUGR, manje su telesna težina, obim glave i dužina femura, niže su vrednosti Apgar skorova oba gemela i češće dolazi do ranijeg završetka trudnoće, a posteljice imaju patološki HP nalaz. Kod gemela koji imaju diskordantne telesne težine na rođenju obično su manje i druge mere na rođenju (obim glave i dužina) kao i Apgar skor oba gemela. Do završetka trudnoće i u ovoj grupi dolazi češće pre 35NG (tabela 50).

Kod spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja monohorionskih blizanaca češće su registrovani zamućena plodova voda na rođenju i prisustvo većeg broja fetalnih komplikacija (ukupno, kao i pojedinačno praćenih komplikacija kao što su TTTS, IUGR ili diskordinantni rast gemela). U slučaju da je došlo do spontanog pobačaja gemeli često nisu preživeli ili im je Apgar skor bio nizak, biometrijski parametri i mere na rođenju manje od referentnih za nedelju trudnoće, a na HP analizi posteljice su dijagnostikovani različiti patološki procesi (tabela 51).

Tabela 51. Značajnost razlika parametara rođenju u odnosu na HP nalaz posteljice, vreme ruptуре vodenjaka (u porođaju ili PPRoM) i nalaz plodove vode (uređan ili ne)

Parametri	HP nalaz posteljice		Vodenjak		Plodova voda	
	KW χ^2	p	KW χ^2	p	KW χ^2	p
Tip porođaja	3,071	0,215	3,817	0,051	6,925	0,008
NG pob/por	11,921	0,003	8,897	0,003	11,658	0,001
Prezentacija gem1	3,251	0,197	0,014	0,907	0,169	0,681
Prezentacija gem2	3,064	0,216	0,902	0,342	0,310	0,578
Vodenjak	4,079	0,130	/	/	3,308	0,069
Plodova voda	5,123	0,077	1,292	0,256	/	/
Pol gem1	0,711	0,701	1,349	0,245	2,354	0,125
Telesna težina gem1	17,945	0,001	7,870	0,005	5,225	0,022
Dužina gem1	18,490	0,001	8,743	0,003	7,908	0,005
Obim glave gem1	15,501	0,001	7,967	0,005	8,141	0,004
Apgar skor gem1	7,799	0,020	4,490	0,034	16,680	0,001
Pol gem2	0,711	0,701	1,349	0,245	2,354	0,125
Telesna težina gem2	18,988	0,001	7,630	0,006	8,397	0,004
Dužina gem2	18,455	0,001	8,137	0,004	7,811	0,005
Obim glave gem2	14,521	0,001	7,520	0,006	10,000	0,002
Apgar skor gem2	11,685	0,003	5,113	0,024	17,662	0,001
HP posteljice	/	/	3,132	0,077	5,113	0,024
Fetalne komplikacije	5,583	0,061	5,235	0,022	13,349	0,001
TTTS	6,627	0,036	0,331	0,565	3,052	0,081
IUGR	11,839	0,003	6,905	0,009	1,899	0,168
TT diskordinantni	7,302	0,026	0,569	0,451	9,742	0,002
Por/Pob	10,345	0,006	10,057	0,002	9,389	0,002
Zivorodjeni	3,603	0,165	1,832	0,176	16,253	0,001

Monohorionski blizanci iz trudnoća sa PPROM imali su manje mere na rođenju i niže Apgar skorove, a češće fetalne komplikacije, naročito IUGR. U slučaju PPROM-a u svim slučajevima (17,95%) trudnoća je završena ranije (tabela 51). Poremećaj u kvalitetu plodove vode uticao je na manje vrednosti težine, dužine i obima glave plodova, kao i niži Apgar skorovi blizanaca, smrt jednog ili oba gemela, postojanje fetalnih komplikacija i diskordantne telesne težine gemela na rođenju. Patološki nalaz HP posteljice bio je češći kod monohorionskih blizanaca manje težine, dužine i obima glave, kao i nižeg Apgar skora na rođenju, ako je porođaj bio u ranijim nedeljama gestacije, naročito ako je došlo do spontanog pobačaja ili do razvoj TTTS, IUGR i diskordantnog rasta blizanaca (tabela 51).

4.6. MODELI ZA PREDIKCIJU ISHODA MONOHORIONSKIH TRUDNOĆA

Pošto je uočen veliki broj značajnih korelacija, ispitani su modeli metodama *Enter* i *Forward Wald* binarne logističke regresije za predikciju živorođenosti monohorionskih blizanaca u odnosu na parametre koji se prate tokom prvog i drugog trimestra trudnoće. Kao potencijalni konfaundinzi za sve modele su bili pretpostavljeni godine života majke, paritet i način nastanka trudnoće. Ni u jednom od dobijenih modela nije bilo konfaundinga.

Za parametre prvog trimestra dobijen je značajan model predikcije živorođenosti oba blizanca ($\chi^2=4,668$; $p=0,031$; $B=1,240$; $Wald=10,035$; $Exp(B)=3,333$; R^2 Nagelkerke=0,171; total classification %=76,9):

ŽIVOROĐENOST GEMELA = $1,992 - 1,705 \times \text{CRL NOVA RAZLIKA} (< / \geq 3,75 \text{ mm})$

Za parametre drugog trimestra dobijen je značajan model ($\chi^2=6,100$; $p=0.014$; $B=1,240$; $Wald=10,035$; $Exp(B)=3,333$; R^2 Nagelkerke= $0,571$; total classification %=89,7):

$$\check{Z}IVORO\check{D}ENOST\ GEMELA = 1.116 - 11,872 \times AC\ RAZLIKA + 1,194 \times FL\ RAZLIKA$$

Prema dobijenim modelima može se videti da mala razlika CRL u prvom trimestru kao i mala razlika AC i FL između gemela u drugom trimestru su najznačajniji prediktori dobrog ishoda monohorionske trudnoće, tj. živorođenosti oba gemela.

Pored toga sprovedena je multipla tj. višestruka linearna regresija metodama *Enter* i *Stepwise* za predikciju nedelje završetka trudnoće monohorionskih blizanaca u odnosu na parametre koji se prate tokom prvog i drugog trimestra trudnoće. Kao potencijalni konfaundinzi za sve modele su bili pretpostavljeni godine života majke, paritet i način nastanka trudnoće. Ni u jednom od dobijenih modela nije bilo konfaundinga.

Kada je ispitan uticaj svih parametara merenih u prvom trimestru na nedelju gestacije u kojoj dolazi do porođaja ili spontanog pobačaja, dobijen je značajan model ($R=0.592$; $adjR^2=0.229$; $F=2,880$; $p=0.023$):

$$NG\ PORO\check{D}AJA/POBA\check{C}AJA = 39,502 - 0,923 \times CRL\ DIREKTNA\ RAZLIKA$$

Kada je ispitan uticaj svih parametara merenih u drugom trimestru na nedelju gestacije u kojoj dolazi do porođaja ili spontanog pobačaja dobijen je značajan model ($R=0.671$; $adjR^2=0.304$; $F=3,076$; $p=0.012$):

$$NG\ PORO\check{D}AJA/POBA\check{C}AJA = 32,686 - 0,259 \times AC\ DIREKTNA\ RAZLIKA$$

Prema dobijenim modelima može se videti da su najbolji prediktori završetka trudnoće u ranijim nedeljama gestacije (prevremenog porođaja ili spontanog pobačaja) postojanje veće razlike u CRL mereno u prvom trimestru trudnoće i AC mereno u drugom trimestru trudnoće između gemela.

Na kraju je pristupljeno pravljenju modela metodama *Enter* i *Forward Wald* binarne logističke regresije za predikciju pojave fetalnih komplikacija monohorionskih blizanaca u odnosu na parametre koji se prate tokom prvog i drugog trimestra trudnoće. Kao potencijalni konfaundinzi za sve modele su bili pretpostavljeni godine života majke, paritet i način nastanka trudnoće. Ni u jednom od dobijenih modela nije bilo konfaundinga.

Za parametre prvog trimestra dobijen je značajan model ($\chi^2=9,810$; $p=0.002$; $B= - 0,154$; $Wald=0,230$; $Exp(B)=0,857$; R^2 Nagelkerke= $0,297$; total classification %=64,1):

$$\text{KOMPLIKACIJE} = 6,663 + 4,242 \times \text{NT KATEGORIJE} (</\geq 1,3 \text{ mm})$$

Za parametre drugog trimestra dobijen je značajan model ($\chi^2=10,573$; $p=0.001$; $B= - 0,154$; $Wald=0,230$; $Exp(B)=0,857$; R^2 Nagelkerke= $0,237$; total classification %=69,2):

$$\text{KOMPLIKACIJE} = 0,560 + 21,763 \times \text{AC KATEGORIJE} (</\geq 17 \text{ mm})$$

Prema dobijenim modelima može se videti da su najbolji prediktori pojave komplikacija kod monohorionskih blizanaca razlike NT gemela merene u prvom trimestru 1,3 mm i veće kao i razlike AC između gemela merene u drugom trimestru veće od 17 mm.

5. DISKUSIJA

Prospektivnom kohortnom studijom koja je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, praćeno je 39 monohorionskih blizanačkih trudnoća i analiziran njihov tok i ishod. Od ukupnog broja trudnoća 30 je završeno porođajem, od čega prevremenim 14, terminskim 16, a pobačajem 9 trudnoća. Ukupan broj živorođene dece je 61, dok je broj mrtvorodene 17. Na osnovu rezultata naše studije može se videti da se razlika u CRL između blizanaca $\geq 10\%$ u 12. nedelji gestacije može koristiti u detekciji komplikacija trudnoće, dok je razlika CRL većeg i manjeg blizanca manja od 3,75 mm dobar prediktor za živorođenost monohorionskih blizanaca. Pored toga i razlika u debljini nihalne translucence veća od 1,3 mm se može koristiti kao prediktor za razvoj komplikacija kod monohorionskih blizanaca. Takođe prema našim rezultatima, konstatovano je da razlika u AC $>17\text{mm}$ između blizanaca u 16. nedelji gestacije ima pozitivnu prediktivnost za pojavu komplikacija trudnoće kao i loših ishoda trudnoće. Na veću mogućnost za živorođenost monohorionskih blizanaca ukazuje i razlika u dužini femura od $<1,5\text{ mm}$ merena u drugom trimestru trudnoće.

Rezultati naše studije idu u prilog tvrdnji da monohorionske blizanačke trudnoće predstavljaju trudnoće sa visokim rizikom i specifičnim komplikacijama. Nešto preko polovine trudnoća u našoj studiji bilo je nekomplikovano (51,28%), sa uspešnim neonatalnim ishodom koji je bio prisutan kod skoro polovine blizanaca. U svom israživanju Casasbuenas i autori potvrđuju visok morbiditet i mortalitet koji su povezani sa monohorionskom placentacijom (178). U navedenoj seriji od 30 slučajeva pobačaj pre 24 nedelje trudnoće, TTTS i prevremeni porođaj javili su se u skoro 50% slučajeva, što je nalaz gotovo identičan našem na uzorku sličnom po veličini (178).

U našoj seriji pobačaj se javio kod četvrtine ispitanica i to između 16 i 24 nedelje trudnoće, što ide u prilog literaturnim podacima da je mortalitet blizanaca između 14 i 24 nedelje trudnoće deset puta veći kod monohorionskih u odnosu na dihorionske trudnoće (179). Najveći procenat fetalnih gubitaka u ovom periodu trudnoće mogao bi da odgovara maksimalnoj učestalosti razvoja TTTS.

U našem istraživanju su 7.7% trudnoća (3 ispitanice) nastale postupkom ART. Sve tri trudnice porođene su carskim rezom, dve u terminu porođaja i bez komplikacija, a jedna u 35 nedelji trudnoće zbog diskordantnog rasta plodova i postojanja asfiksije jednog ploda (end diastolni blok).

Prema literaturnim podacima zna se da su trudnoće komplikovane razvojem TTTS, kao i one nastale postupkom asistiranje fertilizacije, praćene povećanim rizikom od smrti plodova, pri čemu je rani početak diskordantnog rasta dodatni faktor koji povećava rizik od intrauterusne smrti plodova (9). Generalno je prihvaćeno da blizanačke trudnoće nastale metodama asistirane reprodukcije imaju bolji perinatalni ishod od onih koje su nastale spontano (180). Ortibus je u svojoj studiji prvi sugerisao suprotno (9). U prethodnom istraživanju koje je upoređivalo 64 spontano nastale blizanačke trudnoće i 10 asistiranih nije dokazana razlika u ishodima trudnoća (181). Ipak, nijedna od predhodnih studija nije bila prospektivna od prvog trimestra, pa kao takve ne mogu razlikovati rani i kasni početak diskordantnog rasta i ne doprinose proceni ukupnog mortaliteta monohorionskih blizanaca (182,183,184).

Komplikacije koje su pratilac monohorionskih blizanačkih trudnoća su u našoj studiji registrovane sa različitom učestalošću: TTTS kod 20,5% slučajeva, intrauterusni zastoj u rastu ploda kod 17,9%, a diskordantni rast kod 23% trudnoća, horioamnionitis kod 15,38%, a intrauterusna smrt ploda kod 10,3% trudnoća.

Lewi i autori u svojim istraživanjima (185) prijavljuju manji procentat komplikacija u odnosu na naše istraživanje i to kod 9% sindrom interblizanačke transfuzije, kod 14,5% diskordantni rast, a kod 2,5% intrauterusnu smrt ploda. Različite studije prikazuju drugačije procenat komplikacija i smrtnosti blizanaca koje se kreću od 2,5% do 15 % (49,51,182,185,186.). Za ovakve razlike objašnjenje može biti vreme kada su se studije izvodile i kada je fetalna invazivna terapija nije bila uobičajena. Kada komplikacije kod monohorionskih blizanaca nisu adekvatno tretirane njihov mortalitet može biti i do 90% (183). Napredak fetalne terapije svakako vodi boljem preživljavanju. U našoj studiji nije primenjena laser hirurgija, već serijske amniodrenaže, što može biti objašnjenje većeg procenta komplikacija i lošijeg preživljavanja blizanaca. Pokazano je da je laser hirurgija poboljšala perinatalni ishod blizanaca komplikovanih

razvojem TTTS u odnosu na serijske amniodrenaže (187,188). Takođe, u pojedinim studijama, iz uzorka su isključeni blizanci sa kongenitalnim anomalijama, što takođe može biti razlog boljeg preživljavanja (51). Takav izbor uzorka je primenjivan i u našoj studiji.

Neonatalni ishod, sa živorođenošću oba gemela od 75% je bio značajno niži u našoj studiji u odnosu na podatke iz literature, jer je u ranom neonatalnom periodu do 28 dana, egzistiralo još 11-oro dece i to većinom kao posledica prematuriteta sa razvojem RDS (respiratorni distres sindrom) i asfiksije plodova. U studijama koje su se bavile praćenjem neonatalnog ishoda monohorionskih trudnoća, neurološki morbiditet, pre svega cerebralna paraliza je bila predominantna komplikacija (9,189,190,191). Adegbite i autori utvrdili su da je kod monohorionskih blizanaca rođenih između 24 i 34 nedelje gestacije povećana incidenca cerebralne paralize do 8%, kao i neurološkog morbiditeta do 15%, a još su značajno viši ako su nastali kao posledica TTTS u 37% ili diskordantnog rasta u 42% u poređenju sa monohorionskim blizancima koji su konkordantnog rasta 8% (191). Za blizance se uopšteno procenjuje da imaju pet puta povećan rizik od cerebralne paralize, jer je veća prevalenca prevremenog porođaja i rađanje dece male telesne težine. Kod monohorionskih blizanaca rizik od cerebralne paralize može biti dodatno povećan potencijalnim antenatalnim oštećenjem mozga kao rezultat intreblizanačke transfuzije (192).

Naši rezultati pokazuju da smo porođaje završili carskim rezom u 61,5% slučajeva, što su rezultati koji odgovaraju onima u literaturi (190,193). Za većinu blizanaca komplikovanih razvojem TTTS ovo je bio metod izbora, kao što je savetovano preporukama u literaturi (72).

Pod pretpostavkom da diskordantni rast kod blizanaca počinje već u prvom trimestru trudnoće, zaključeno je da razlika u CRL može imati ulogu u predviđanju nepovoljnog ishoda ovakvih trudnoća (194). Šta više, može biti povezana sa gubitkom trudnoće, hromozomskim ili strukturnim anomalijama (195,196). Razlika u dužini CRL je čest nalaz kod blizanaca i može biti povezan sa različitim genetskim potencijalom ili sa fiziološki nejednakom podelom posteljice, što predstavlja normalnu konstitucionalnu varijantu (165). Međutim, veći stepen neslaganja u ranoj trudnoći može biti prediktor za

intrauterusnu smrt ploda, intrauterusni zastoj u rastu ploda, hromozomske ili strukturne anomalije (175,197,198). Međutim, literaturni podaci u vezi sa razlikom u dužini CRL kao prediktorom ishoda blizanačkih trudnoća su i dalje različiti. Prethodne studije su ograničene malom veličinom uzorka, a poređenje između njih je otežano promenljivim kriterijuma uključivanja, kao i različitim načinima praćenja ishoda ovih trudnoća (175,197,198).

U našoj studiji pokazano je da direktna razlika u CRL između blizanaca može biti pouzdan faktor predikcije gestacione starosti u kojoj će doći do porođaja. Pored toga kao najbolji prediktor za bolje preživljavanje monohorionskih blizanaca potvrđena je CRL razlika koja je iznosila manje od 3,75 mm. Ukoliko je razlika u CRL bila veća od 3,75 mm, trudnoće su se češće završavale prevremenim porođajem i imale su lošije ishode.

Nalaze slične našim potvrdila je i prospektivna studija u kojoj je je polovina trudnoća komplikovanih razlikom u CRL većom od 10% završena sa fetalnim gubicima u poređenju sa 5% fetalnih gubitaka gde je razlika u CRL bila manja od 10% (199). Autori navedene studije zaključili su da što se ranije razvije diskordantnost u rastu, ranije se razvija i TTTS (199). I još jednom studijom na 242 monohorionske blizanačke trudnoće pronađena je značajna veza između razlike u CRL i selektivnog intrauterusnog zastoja u rastu ploda, ali ne i za TTTS. Ovom studijom prikazano je da ukoliko je razlika u CRL bila veća ili jednaka 7% senzitivnost je bila 92%, a specifičnost 76% za predikciju ishoda trudnoće (200).

Salomon i autori u svojoj studiji, osvrnuvši se na patofiziologije fetalnog rasta kod blizanačkih trudnoća, otkrili su, da su nepovoljni ishodi trudnoća bili češći ako je razlika u CRL bila veća od 14% (201). Teško je objasniti da se većina fetalnih gubitaka u prvom trimestru odnosi na poremaćaj u rastu. Materica je obično u stanju da ispuni metaboličke zahteve oba blizanca do približno 28-32 nedelje trudnoće kada blizanački rast počinje da odstupa od jednoplodnih trudnoća (202). Takođe, postoje i dokazi da čak i u slučajevima blizanačkog diskordantnog rasta uteroplacentna jedinica funkcioniše na nivou koji je 50-75% viši od proseka za jednoplodne trudnoće (202). Ovi nalazi ukazuju

da diskordantni rast blizanaca u prvom trimestru nije posledica uteroplacentne insuficijencije.

Nasuprot ovome, druga studija je prikazala da razlika u NT i CRL nije mogla da predvidi neželjene opsteričke i neonatalne ishode i da je razlika u CRL veća od 10 mm bila pronađena kod samo 4 para blizanaca (2.2%) od ispitanih 177 blizanaca koji su svi imali nepovoljni perinatalni ishod (193).

Novija istraživanja su pokazala značajnu korelaciju fetalnih gubitaka i razlike u CRL na sonografskom pregledu između 11-14 nedelje trudnoće (205). Ukoliko je razlika u dužini CRL bila manja od 20%, takve trudnoće su obično završavane u terminu, dok ako je razlika iznosila više od 40%, intrauterusna smrt jednog od blizanaca je bila češća (206). Ukoliko je razlika u CRL između blizanaca bila veća ili jednaka 10%, telesne težine na rođenju su bile trostruko više u odnosu na konkordantne blizance (175). Razlika u CRL u prvom trimestru se takođe smatra ranim znakom sindroma blizanačke transfuzije koji će se javiti kasnije u trudnoći (175,198). Meta analize su pokazale da blizanci kod kojih je razlika u CRL veća od 10% imaju značajno viši rizik od perinatalnih komplikacija i fetalnih gubitaka posle 24 nedelje trudnoće, značajne razlike u telesnoj težini na rođenju i viši rizik od prevremenog porođaja pre 34. nedelje trudnoće, ali ne i većeg broja fetalnih gubitaka pre 24 nedelje trudnoće (207).

Međutim važnost razlike u CRL kao prediktora neželjenog ishoda trudnoća je dovedena u pitanje posle rezultata jednog broja studija. Niska senzitivnost ukazuje da razlika u CRL nije jak prediktor za intrauterusnu smrt blizanaca niti porođaj pre 34. nedelje trudnoće (175). Razlog niske senzitivnosti može ležati u činjenici da najveći broj fetalnih gubitaka nije povezan sa problemima nesklada u rastu u prvom trimestru, već posledica postojanja vaskularnih anastomoza posteljice koje u kasnijem toku trudnoće dovode do drugih komplikacija svojstvenih monohorionskim blizancima (205).

Drugi autori ukazali su na visoku negativnu prediktivnu vrednost kada je CRL razlika bila veća od 12% (95 ti percentil) i tada je verovatnoća lošeg perinatalnog ishoda

iznosila 6.5% (205). Međutim nema jasne granice za koju se može reći da će perinatalni ishod biti loš i on se kreće između 10% do 30% (177).

Naši rezultati pokazuju da živorođenost blizanaca nije bila u značajnoj korelaciji sa primenjenim standardnim razlikama u CRL većim od 10%. Razlog bi mogao da leži u činjenici da nije bilo značajnih razlika u dužini CRL merenim u prvom trimestru među blizancima. Stoga je prihvaćena razlika jednaka ili veća 10% bila previsoka u našem uzorku. Prosečna dužina CRL za oba blizanca iznosila je oko 50 mm, a 10 % te vrednosti bi bilo 5mm. Prema ROC analizi odredili smo cut off od 3,75 mm koji pouzdano predviđa trudnoće sa lošim perinatalnim ishodom. Nove granice CRL su u našem uzorku imale bolju specifičnost (73.3%), dok je za NT senzitivnost bila prilično visoka (77.8%). Ovo bi takođe mogao biti razlog zbog koga nije postignuta visoka osetljivost i specifičnost za razliku u CRL među blizancima u drugim studijama. Stroži kriterijum za razliku u CRL se može testirati na većem uzorku u različitim populacijama.

Sebire i autori su prvi приметili da postoji direktan odnos između diskordantnosti NT u prvom trimestru i kasnijem razvoju TTTS i konstatovali da se brojne anastomoze neprestano uspostavljaju u prvom trimestru, sa progresivnim smanjenjem zaštitih arterijsko arterijskih anastomoza kako trudnoća napreduje (194). Ako se progresivno razvija neravnomerna cirkulacija među anastomozama pojaviće se TTTS u drugom trimestru (194).

U našoj studiji, kada je NT razlika između blizanaca bila veća od 1,3 mm, blizanci su imali manju telesnu težinu na rođenju i komplikacije ovakvih trudnoća razvijale su se češće. Šta više blizanci su imali niži Apgar skor ako je NT bio veći od 2 mm. Slično našim nalazima i Kagan i saradnici su pokazali da ukoliko postoji razlika u NT preko 20% između blizanaca, rizik od razvoja komplikacija je bio 30%, a ako je razlika u NT bila manja od 20% rizik od razvoja TTTS ili smrti jednog ili oba blizanca je manja od 10% (203). Nasuprot njemu drugi autori nisu našli značajnu povezanost sa kasnijim razvojem TTTS kod blizanaca ukoliko je postojao porast NT u odnosu na normalnu debljinu (178). Naime, iako je povećana debljina NT bila značajno povezana sa lošim perinatalnim ishodom, jer su sve trudnoće u kojima se razvio TTTS imale

povećanu debljinu bar kod jednog ako ne i oba blizanca, kod 9 od 14 slučajeva sa lošim ishodom trudnoće izmerena je normalna debljina NT (178). Najverovatnije objašnjenje za nedostatak povezanosti debljine NT i razvoja TTTS, bez obzira da li je to u prvom trimestru akutni, hronični i prolazni ograničeni fenomen, leži u činjenici da ukoliko se iznenadni disbalans koji se javlja u prvom trimestru ne koriguje pravilno od strane krhkog kardiovaskularnog sistema ploda najverovatnije će se razviti iznenadna fetalna smrt, a ne TTTS komplikacija koja se javlja kasnije u trudnoći.

Različiti autori su pokazali u svojim studijama da razlika između blizanaca u prvom trimestru povećava rizik od komplikacija, uključujući spontane pobačaje ili prevremene porođaje, sindrom blizanačke transfuzije, intrauterusni zastoj u rastu blizanaca, kongenitalne malformacije i smrt ploda (175,197,198). Rano otkrivanje blizanaca kod kojih će se razviti komplikacije bilo bi korisno za vođenje ovakvih visokorizičnih trudnoća (204).

Ranija istraživanja su pokazala i veći procenat zadebljanja NT kod monohorionskih blizanaca. Neki autori su sugerisali da razlika u NT između blizanaca veća od 20% može da bude prediktor komplikacija blizanačkih trudnoća (208,209). NT razlika je prema nalazima nekih studija bila u korelaciji sa CRL razlikom, ali ne i sa telesnom težinom na rođenju, bez obzira na horionicitet i pol (210).

U novijoj studiji Jamil i autori su otkrili da je razlika u NT veća od 35% imala pozitivnu prediktivnu vrednost za otkrivanje nepovoljnih perinatalnih ishoda od skoro 67%, a negativnu prediktivnu vrednost od 83,3% (211). Moguće objašnjenje za ovu pojavu je pružila hipoteza o “asimetričnoj redukciji posteljičnih anastomoza” koja navodi da postoje progresivna spontana zatvaranja ili erupcije dvosmernih arteriovenskih anastomoza prisutnih kod skoro svih monohorionskih trudnoća (212). Zbog takvog asimetričnog protoka na pregledu 11+0 do 13+6 nedelja gestacije može postojati veliko neslaganje u NT. Napredovanjem trudnoće arterijsko venske anastomoze postaju simetrične u protoku i dolazi do spontane rezolucije ranih znakova TTTS-a (203). Ipak, određivanje kako pozitivne tako i negativne prediktivne vrednosti NT imalo je suboptimalne mogućnosti za predikciju ishoda trudnoća (208,209).

Prema našim nalazima NT razlika je negativno korelirala sa telesnom težinom blizanaca na rođenju i razvojem komplikacija u trudnoći. Osim toga rana prevremena ruptura plodovih ovojaka i promene kvaliteta plodove vode bile su češće kod blizanaca kod kojih je NT bio iznad 95.percentila. Nasuprot našoj studiji, drugi autori u svojim analizama monohorionskih blizanačkih trudnoća, komplikovanih razvojem TTTS, su pokazali da nijedno merenje NT kod ovih fetusa nije bilo iznad 95.percentila i zaključili da je povećana NT verovatnije znak povišenog rizika od strukturnih anomalija nego što je rani znak TTTS (213).

U našoj studiji nismo registrovali blizance sa smanjenom količinom plodove vode u prvom trimestru, a povećana količina je registrovan kod 5 % blizanaca. Osim toga količina plodove vode u prvom trimestru nije pokazala značajnu povezanost ni sa jednim od ispitivanih ishoda trudnoće. Takođe, starost i paritet ispitanica nisu značajno korelirali sa fetalnim komplikacijama. Iako su podaci iz literature pokazali da količina plodove vode može da bude dobar prediktor za nepovoljne ishode ovih trudnoća, naša studija nije potvrdila ovakve nalaze (185). U studiji Lewi i autora u kojoj su predviđali rizik za komplikovan i uredan ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća na osnovu procene rizika u prvom trimestru i 16 nedelji trudnoće, konstatovali su na osnovu razlike CRL veće ili jednake od 12 mm i razlike u količini plodove vode da je verovatnoća komplikovanog ishoda iznosila 79%, sa stopom preživljavanja od 50% (185). U situacijama kada je razlika u CRL bila manja od 12 mm uz normalnu količinu plodove vode, verovatnoća urednog ishoda bila je 80%, uz preživljavanje od 93%. Pored toga, razlika u NT od 20% ili više pravilno može da ukaže na 55% slučajeva sa kasnijim razvojem TTTS, ali sa pozitivnom prediktivnom vrednošću za loš fetalni ishod od samo 34% (185).

U nekim studijama postojala je značajna razlika u težini posteljice između konkordantnih i diskordantnih blizanaca (175). Mi nismo registrovali značajne razlike u histopatološkim nalazima posteljica kod blizanaca diskordantnih u prvom trimestru.

Jasno je da postoje neslaganja u nalazima studija koje su se bavile potencijalnim prediktorima nepovoljnog ishoda monohorionskih trudnoća što se može objasniti mnogim faktorima. U nekim studijama bilo je teško razgraničiti selektivni intrauterusni

zastoj u rastu ploda od TTTS (194,203). U drugim studijama pak su razlike u CRL i NT prikazane kao apsolutna merenja u milimetrima, a ne kao deo normalnog merenja (MoM) korigovan zbog promene veličine uslovljene trajanjem gestacije. Svakako treba imati u vidu da su sve ove studije obuhvatale populaciju visokog rizika u kojima je prevalenca TTTS i IUGR bila takođe visoka, te sa svim trenutno dostupnim podacima o pozitivnim i negativnim prediktivnim vrednostima CRL i NT treba biti oprezan. Sve ove prediktore treba primeniti na populaciji sa niskim rizikom u novim studijama koje tek treba sprovesti.

Studija koju smo mi sproveli je prva studija u kojoj su konstruisani modeli za predviđanje monohorionskih blizanačkih trudnoća na osnovu ultrasonografskih parametara prvog trimestra. Rezultati naše studije pokazuju da je najvažniji prediktor boljeg perinatalnog ishoda monohorionskih blizanaca razlika u CRL koja je bila manja od 3,75mm. Šta više, prevremeni porođaj se registrovao češće ukoliko je razlika u CRL među blizancima bila veća od 3,75 mm. Napravljeni modeli pokazuju da se direktna razlika u CRL može koristiti za pouzdano predviđanje gestacijske nedelje u kojoj može doći do porođaja. Glavno ograničenje naše studije je mali uzorak. Dalja testiranja dobijenih modela treba da se sprovedu na većem uzorku. Naši rezultati sugerišu da u prvom trimestru treba uzeti u obzir merenje CRL i NT, jer njihov nesklad može ukazati na komplikacije i ishode monohorionskih blizanačkih trudnoća.

Poznato je da suboptimalno okruženje u ranoj trudnoći može ograničiti rast tokom drugog i trećeg trimestra (214, 215). Naglašeno je da fetusi koji pate od ograničenja hranljivih materija tokom rane trudnoće imaju tendenciju da budu proporcionalno mali pri rođenju. Nasuprot tome, ako ograničenje rasta počne kasnije u trudnoći, uzrokovano kasnijim komplikacijama trudnoće, fetusi su obično normalni, ali bez adekvatnih depozita masnog tkiva (216,217). Neki autori smatraju da fetusi koji su manji od očekivanog sredinom drugog trimestra na sonografskom pregledu, verovatno već pate od ranog zastoja u rastu. Antenatalna dijagnoza teškog diskordantnog rasta sonografskim pregledima je daleko od idealnog, sa senzitivnošću od 23 do 61% (218). Prema literaturnim podacima deluje da razlika u abdominalnoj cirkumferenci, a ne procenjena telesna težina ploda, može biti bolja za procenu diskordantnog rasta. Odnos

obima abdomena većeg i manjeg blizanca veća od 1,3 izgleda tačniji prediktor rasta (219).

Diskordantni rast kod blizanaca može biti jedan od znakova komplikacija trudnoće koje mogu početi u prvoj polovini trudnoće. Značajne povezanosti između intrauterusnog zastoja u rastu ploda, TTTS ili mrtvorodenosti nalaze se u brojnim studijama. Ovi nalazi daju osnovu za korišćenje diskordantnog rasta drugog trimestra za predviđanje nepovoljnog perinatalnog ishoda (185,214). Ipak, trenutno u literaturi ima samo nekoliko istraživanja u vezi sa ulogom biometrije, očekivane telesne težine ploda ili abdominalne cirkumferencije merenih u toku redovnog ultrazvučnog pregleda kod blizanaca u drugom trimestru trudnoće kao prediktora nepovoljnog ishoda ovakvih trudnoća (174). Iako su gestacijska starost i telesna težina na rođenju najvažniji prediktori postnatalnog ishoda, diskordantnost je takođe nezavisno povezana sa neželjenim ishodom (220). Pojedine studije prikazuju da asimetrični rast i diskordinantni blizanci imaju lošiji perinatalni ishod (prevremeni porođaj i intrauterina smrt) od konkordantnih blizanaca (214,216). Ranijim studijama je pokazano da se procenjena telesna težina manja od 25 percentila, na sonografskom pregledu drugog trimestra može koristiti kao prediktor fetalnih gubitaka (174). Osim toga, blizanci asimetrični u rastu u drugom trimestru, sa prosečnim AC manjim od 2,5 percentila mogu kasnije razviti komplikacije u trudnoći.

Razlika u AC i procenjenoj telesnoj težini između plodova su bili jedini parametri dokazani u brojnim studijama koji bi mogli pouzdano da ukažu na loše akušerske ishode (221,222). U studiji Allafa i autora samo su abdominalna cirkumferenca i razlika u telesnoj težini blizanaca određivanih u drugom trimestru bili prediktori lošeg perinatalnog ishoda (221). Razvoj TTTS i neželjenog neonatalnog ishoda nije mogao biti previđen ni jednim od razlika u biometrijskim parametrima među blizancima. Ipak, moguće je da su neki teški slučajevi TTTS bili prikazani kao IUGR tokom prvog trimestra (221).

Autori prijavljuju senzitivnost za EFW (expected fetal weight) ili AC razliku kao prediktore ishoda trudnoće kod diskordinantnih blizanaca od 33% do 93% i specifičnost u rasponu od 68 do 99% (185,223). U studiji Lewi i saradnika, razlika u

abdominalnoj cirkumferenci između blizanaca bila je značajan prediktor negativnog ishoda ovih trudnoća u 48% slučajeva (185,223,224).

Nasuprot njima, druge studije su utvrdile da ultrazvučno dijagnostikovana diskordantnost među blizancima ima nisku prediktivnu vrednost za loš perinatalni ishod nezavisno od horioniciteta (174,215). Čak i kada su uključeni samo monohorionski blizanci, prediktivna vrednost EFW i AC se nije poboljšala (215). Iako je u nekim ispitivanjima razlika u EFW \geq 20-25%, u drugom trimestru bila u korelaciji sa telesnom težinom na rođenju prediktivna vrednost je bila niska, zbog čega ovaj parametar nije ušao u široku kliničku upotrebu. Kada su isključeni iz uzorka plodovi sa malformacijama, hromozomskim abnormalnostima i TTTS-om, ultrazvučna razlika u drugom trimestru nije bila u značajnoj korelaciji sa kasnijim neželjenim ishodom ovih trudnoća (174,215). Sve ovo se može objasniti činjenicom da se nejednak rast i druge komplikacije mogu javiti tek kasnije u trudnoći (185). Dokaz za ove tvrdnje u nekim istraživanjima je da veliki zastoj u rastu novorođenčadi nije bio otkriven kao takav u drugom trimestru trudnoće. Svakako je potrebna povećana pažnja kada se zastoj ili diskordantni rast registruju rano u trudnoći (221). Težinski nesklad blizanaca preko 15-20 % smatra se posledicom usporene stope rasta glave i abdomena, kod normalne stope rasta femura (222). Neki autori smatraju da ukoliko se diskordantni rast javi pre 24. nedelje trudnoće i ukoliko je rast abdomena manji od 1 standardne devijacije, postoji značajan rizik od smrti jednog ploda u toku narednih 14 dana od pregleda (225).

Na osnovu ROC analize, u našoj studiji AC i FL mereni između 16. i 18. nedelje trudnoće mogli bi se koristiti kao prediktori za živorođenost blizanaca. Direktna merenja AC i FL su imala bolju senzitivnost, dok su razlike između blizanaca u AC i FL imale bolju specifičnost, ali nižu senzitivnost. Granična vrednost AC u našem uzorku odgovara vrednosti iz literature od 17 mm (185), a novo ustanovljena vrednost za dužinu femura postavljena je na 1,5 mm. Fetalna diskordantnost u AC ispravno objašnjava rizik od negativnog ishoda trudnoće u 76,1% slučajeva, dok je pozitivna prediktivna vrednost za femur bila 59,3%.

U studiji O'Conora i saradnika pokazano je da razlika u abdominalnom obimu veća od 10% između 14. i 22. nedelje trudnoće može da posluži kao najbolji pojedinačni

prediktor perinatalnog rizika kod blizanačkih trudnoća (224). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da ukoliko je razlika između blizanaca u AC u drugom trimestru bila manja od 17 mm i razlika u dužini femura manja od 1,5 mm, preživljavanje blizanaca je bilo bolje, komplikacije su se ređe javljale, a porođaj je bio bliži terminu. Takođe, blizanci su bili veće telesne težine, sa boljim Apgar skorom. Diskordantni rast blizanaca u drugom trimestru trudnoće značajno je povezan sa nepovoljnim perinatalnim ishodom. Najvažniji prediktori da će oba blizanca biti živorođena prema dobijenim modelima predviđanja su razlika u AC i FL kategorisane u skladu sa postavljenim cut off vrednostima.

U studiji Lewi i autora, u 16. nedelji trudnoće, razlika u AC veća od 6 mm uz razliku u količini plodove vode i velamentoznu inserciju pupčanika ili razlika AC veća od 13 mm uz normalnu količinu plodove vode i nepravilnu inserciju pupčanika ili razlika AC veća od 24 mm kod normalne količine plodove vode i velamentozne insercije pupčanika preživljavanje je iznosilo 76% kod visokog rizika od nepovoljnog ishoda, a 94% kod niskog rizika od nepovoljnog ishoda (185). Ova studija je pokazala da je moguće identifikovati trudnoće visokog rizika, ali se ne mogu razlikovati slučajevi sa najlošijim ishodom koji će progredirati do sindroma intrebizanačke transfuzije ili intrauterusne smrti ploda, od onih slučajeva sa diskordantnim rastom koji imaju benigniji tok.

Dostupni literaturni podaci ukazuju na to da je razlika u količini plodove vode u drugom trimestru značajan prediktor komplikacija monohorionskih trudnoća i zapravo je kriterijum za dijagnozu TTTS-a (185,221). U našoj studiji je takođe pokazano da je razlika u količini plodove vode u korelaciji sa pojavom komplikacija, vremenom porođaja, telesnom težinom i Apgar skorom na rođenju.

Značajni prediktori za ishod trudnoće u našoj studiji bili su razlika u CRL i AC jer su to biometrijski parametri koji se koriste za ocenu fetalnog rasta i zato ne čudi što oni predviđaju diskordantni rast, kao i TTTS koji je često povezan sa diskordantnim rastom. Prisustvo razlike u količini plodove vode je takođe značajan prediktor jer ona često prati diskordantni rast i preduslov je za dijagnozu TTTS.

Biohemijski parametri određivani u prvom i drugom trimestru trudnoće nisu bili značajno povezani ni sa jednim evaluiranim ishodom trudnoće. Nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima biohemijskih parametara koji su praćeni u okviru skrininga na hromozomopatije između diskordantnih blizanaca. Na pojavu IUGR mogu ukazivati snižene vrednosti PAPA u prvom trimestru trudnoće. Od svih ispitivanih biohemijskih parametara u drugom trimestru, tokom Q testa, samo su serumski nivoi AFP bili u pozitivnoj korelaciji sa postojanjem diskordantnog rasta blizanaca, što ukazuje da treba obratiti pažnju na vrednosti iznad referentnog opsega AFP (u MoM) u drugom trimestru.

U literaturi je opisana povezanost biohemijskih markera prvog trimestra, slobodnog beta HCG i PAPPa sa trudnoćama komplikovanim preeklampsijom, intrauterinim zastojeom u rastu ploda, prevremenim porođajem i mrtvorodenošću (192). Studija Mackie i autora je prva studija koja je pratila biomarkere u serumu i plodovoj vodi u 170 slučajeva. Pre i posle tretmana laserom, uzimana je krv od majke kao i plodova voda. Pretpostavili su da ukoliko ove promene prethode razvoju kliničkog sindroma, to može povećati senzitivnost i specifičnost otkrivanja negativnih ishoda ovih trudnoća (226). U cilju predikcije razvoja TTTS, Fox i autori su prijavili razlike u nivou alfa fetoproteina, beta HCG i vaskularnog endotelnog faktora rasta C iz plazme, placentnog faktora rasta, kao i angiopoetina 2 kod blizanačkih trudnoća komplikovanih razvojem TTTS, u poređenju sa nekomplikovanim trudnoćama istog perioda gestacije (227). U 60 slučajeva TTTS biohemijski markeri određivani u drugom trimestru bili su za beta HCG značajno povišeni – 1,39 MoM, prema 0,98 MoM kod nekomplikovanih trudnoća. Za AFP razlika je bila manja i iznosila je 1,15 u grupi sa TTTS, prema 0,99 MoM u grupi nekomplikovanih blizanačkih trudnoća (228). U studiji Linskens i autora koje su bile komplikovane sa TTTS, na seriji od 56 monohorionskih trudnoća, mediana slobodnog beta HCG kod nekomplikovanih bila je 1,53 prema 1,99, a PAPPa 1,69 prema 1,94 MoM kod nekomplikovanih trudnoća, dok su oba bila povišena u grupi sa TTTS, ali ne statistički značajno (229). Porast vrednosti beta HCG su verovatno odraz promena u posteljici, posebno trofoblastnog oštećenja tokom TTTS i smanjene oksigenacije zbog hipoperfuzije (227). Pošto su promene u posteljici u ranoj trudnoći ograničene, to može da bude objašnjenje porasta serumskih markera, ali ne značajnog. To može biti i razlog što je u studiji Foxa i autora medijana beta HCG bila 5,75 MoM, s

obzirom da su uzorci u ovom istraživanju uzeti u vreme već dijagnostikovanog TTTS (227). Jasna identifikacija biohemijskih markera za predikciju monohorionskih trudnoća koji su u riziku za razvoj TTTS biće veoma korisni u kliničkoj praksi za što raniju dijagnozu i kasniju terapiju uz upotrebu razlike u NT. Svakako je neophodno sprovesti još studija na ovu temu i na većim uzorcima.

Limitacija naše studije je relativno mali broj ispitanica, što bi se u budućim studijama moglo prevazići sprovođenjem istraživanja u više centara u Srbiji, ali i regionalnom saradnjom, s obzirom na malu učestalost monohorionskih blizanačkih trudnoća u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Povećanjem ispitivane populacije, bolje bi se sagledali pojedini ultrasonografski i laboratorijski parametri, za koje je pilot studijama već pokazana prediktivnost u smislu pojave komplikacija monohorionskih blizanačkih trudnoća i njihovih ishoda. Takođe, to bi definisalo još preciznije i strože cut off vrednosti pomenutih prediktivnih parametara, koji bi postali moćan alat kliničaru u proceni aktuelnog stanja, ali i predikciji budućeg toka i ishoda praćene monohorionske blizanačke trudnoće.

6. ZAKLJUČAK

1. Analiza ishoda praćenja monohorionskih trudnoća u našoj kohorti, koja je obuhvatila komparabilan broj komplikovanih i nekomplikovanih trudnoća, imala je za rezultat živorođenost oba gemela u preko 75% slučajeva, čime se uklapamo se u rezultate studija objavljenih u svetu. Istraživanje je na žalost pokazalo da je prematuritet jedan od glavih uzroka nepovoljnog neonatalnog ishoda, koji predstavlja konačnu i stvarnu meru naše uspešnosti.
2. Razlika u CRL manja od 3,75 mm je dobar prediktor za živorođenost monohorionskih blizanaca.
3. Razlika NT veća od 1,3 mm je dobar prediktor za razvoj komplikacija kod monohorionskih blizanaca.
4. Na veću mogućnost za živorođenost monohorionskih blizanaca ukazuje razlika u AC prvog i drugog gemela <17 mm i razlika u dužini femura od $<1,5$ mm.
5. Ovom studijom su konstruisani modeli za predikciju živorođenosti monohorionskih blizanaca, nedelju gestacije u kojoj dolazi do završetka trudnoće i pojave fetalnih komplikacija monohorionskih blizanaca u odnosu na parametre koji se prate tokom prvog i drugog trimestra trudnoće. Prema dobijenim modelima može se videti da su najbolji prediktori završetka trudnoće u ranijim nedeljama gestacije (prevremenog porođaja ili spontanog pobačaja) postojanje veće razlike u CRL mereno u prvom trimestru trudnoće i AC mereno u drugom trimestru trudnoće između gemela.
6. Vrednosti biohemijskih markera prvog i drugog trimestra nisu pokazali statistički značajne razlike u odnosu na ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća.

7. LITERATURA

1. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, et al. Births: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64:1.
2. Andersena N, Goossens V, Ferrati AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe 2005: results generated from Europina registers by ESHRE 2009; *Hum Reprod* vol (1): 1-21.
3. Adashi EY. Seeing double: a nation of twins from sea to shining sea. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:311.
4. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, et al. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:305.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple pregnancy. The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period NICE clinical guideline 129. Manchester: NICE; 2011
6. Pharoah P. Neurological outcome in twins. *Semin Neonatol*. 2002;7(3):223-230.
7. Braude P et al. Report of the Expert Group on Multiple Birth after IVF. One child at a time, 2006.
8. Bouchard C, Trembley A, Despres JP. The response to long term over, feeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477-80
9. Ortibus E, Lopriore E, Deprest J, Vandebussche FP, Walther FJ, Diemert A, Hecher K, Lagae L, De Cock P, Lewi PJ, Lewi L: 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

10. Carter EB, Bishop KC, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213(3):390.e1-7.
11. Chowdhury S, Hussain MA. Maternal complications in twin pregnancies. *Mymensingh Med J.* 2011;20(1):83-7.
12. 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.
13. Lučovnik M, Blickstein I, Lasič M, et al. Hypertensive disorders during monozygotic and dizygotic twin gestations: A population-based study. *Hypertens Pregnancy* 2016; 35:542.
14. Savvidou MD, Karnastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicholaides KH. Twin chorionicity and pree-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:228-31.
15. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9:84.
16. Kohari K, Rebarber A. Natural history of placenta previa in twins. *Obstet Gynecol* 2013; 121(1):190
17. Hoffmann E , Oldenburg A, Rode L, Tabor A, Rasmussen S, Skibsted L .Twin births: cesarean section or vaginal delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(4):463-9.
18. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy.1. *N Engl J Med* 1973;288:1276-84.
19. Wenstrom KD, Syrop CH, Hammitt DG et al. Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril* 1993; 60:510.

20. McNamara HC, Kane SC, Craig JM, et al. A review of the mechanisms and evidence for typical and atypical twinning. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:172.
21. Miura K, Niikawa N. Do monochorionic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet* 2005; 50:1.
22. Schiewe MC, Whitney JB, Anderson RE. Potential risk of monochorionic dizygotic twin blastocyst formation associated with early laser zona dissection of group cultured embryos. *Fertil Steril* 2015; 103:417.
23. Kawachiya S, Bodri D, Shimada N, Kato K, Takehara Y, Kato O. Blastocyst culture is associated with an elevated incidence of monozygotic twinning after single embryo transfer. *Fertil Steril* 2001;95:2140-2.
24. Dube J, Dodds L, Armson BA. Does chorionicity or zigosity predict adverse perinatal outcomes in twins? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:579.
25. 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
26. 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.
27. Monteagudo A, Roman A-. Ultrasound in multiple gestations: Twins and other multifetal pregnancies. *Clin Preinatal* 2005;32:329-354.
28. 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.
29. 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

30. Steinkampf M.P., Guzick D.S., Hammond K.R., Blackwell R.E. Identification of early pregnancy landmarks by transvaginal sonography: Analysis by logistic regression. *Fertil. Steril.* 1997;68:168–170.
31. Goldstein S, Snyder J, Watson C, Danon M. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. *Obstet Gynecol* 1988;72:200-4.
32. Timor-Tritsch I.E., Farine D., Rosen M.G. A close look at early embryonic development with the high-frequency transvaginal transducer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988;159:676–681.
33. Bora S.A., Papageorghiou A.T., Bottomley C., Kirk E., Bourne T. Reliability of transvaginal ultrasonography at 7–9 weeks' gestation in the determination of chorionicity and amnionity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008;32:618–621.
34. 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.
35. Monni G., Zoppi M.A., Iuculano A. First trimester ultrasound and the outcome of monochorionic twin pregnancy. *Twin Res. Hum. Gen.* 2012;15:221.
36. Schmidt L.L., Asch R.H., Frederick J.L., Rojas F.J., Stone S.C., Balmaceda J.P. The predictive value of a single beta human chorionic gonadotropin in pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Fertil. Steril.* 1994;62:333–338
37. Finberg H. The twin peak sign: reliable evidence of dicorionic twinning. *J Ultrasound Med* 1992;11:571-7.
38. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, et al. Systematic labelling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:130-3.
39. Blumenfeld YJ, Momirova V, Rouse DJ, et al. Accuracy of sonographic chorionicity classification in twin gestations. *J Ultrasound Med* 2014;33:2187.

40. Dias T, Arcangeli T, Bhide A, et al. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:530
41. Stenhouse E, Hardwik C, Maharaj S, et al. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:350.
42. Vayssiere CF, Heim N, Camus EP, Hillion YW, Nisand IF. Determination of chorionicity in twin gestation by high frequency abdominal ultrasonography: counting the layers of the dividing membrane: *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1529-33.
43. Carroll SG, Soothill PW, Abdel-Fattah SA, et al. Prediction of chorionicity in twin pregnancies et 10-14 weeks of gestation. *BJOG* 2002;109:182-G.
44. Whitlow B.J., Lazanakis M.S., Economides D.L. The sonographic identification of fetal gender from 11 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999;13:301–304.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists:Multiple gestation: Complicated Twin, Triplet and High Order Multifetal Pregnancy (Practice Bulletin N0 56): Washington, DC:ACOG, 2004.
46. Scardo JA, ELLINGS jm, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnioncity and zygoty in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995,173:1376-80.
47. 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.
48. 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.
49. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, et al. The hiddenmortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203.

50. Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twintransfusion syndrome. *Am J Obstet gynecol* 1995;172:856-63
51. Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E; Catalunya and Balears Monochorionic Network. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96:98-102.
52. Leduc L, Takser L, Rinfret D. Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1670.
53. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdeman KR, Qvist I, et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:517-26.
54. Hack Ke, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos Ej, Voerman SK; et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twins pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008;115:58-67.
55. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Meighem T, Done E, Boes AS, Hecher K, Gratacos E, Lewi P, Deprest J: The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the area of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:514.e1-8
56. Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In *Pathology of Multiple Pregnancy*. In Baldwin VJ(ED). Springer Verlag, New York, 1994, pp169-97.
57. 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
58. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2013; 32:1083.

59. 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.
60. Pettit KE, Merchant M, Machin GA, et al. Congenital heart defects in a large, unselected cohort of monochorionic twins. *J Perinatol* 2013; 33:457.
61. Wenstrom K, Tessen JA, Zltnik FJ, Sipes SL: Frequency distribution and theoretical mechanism of hematologic and weight discordance in monochorionic twins. *Obstet Gynecol* 1992;80:257-61.
62. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J perinatol.* 1999;19:550-55.
63. Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol.*2013;208(1).19-30.
64. Saunders NJ, Snijders RJ, Nicolaides KH. Twin-twin transfusion syndrome during the 2nd trimester is associated with small intertwin hemoglobin differences. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6:34-6.
65. Mahieu-Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, Gubler MC, Delezoide AL, Muller F, Madelenat P, Fisk NM, Dommergeus M: Twin to twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 2001;156:629-636.
66. Sebire NJ, Souka A, Skentou H et al. Early prediction of severe twin to twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 15:2008, 2000.
67. Machin GA, Keith LG: Can twin to twin transfusion syndrome be explained, and how is it treated? *Clin Obstet Gynecol* 1998 Mar;41(1):104-13.
68. Chamit RH, Kontopoulos E, Korst LM, Lanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the Usfetus experience. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:393.e1-393.e6.

69. Gray PH, Polsenl, Gilshenan K, Soong B, Cincotta RB, Gardener G,. Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204.159.e1-159.e6.
70. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD002073.
71. Weiner CP, Ludomirski A. Diagnosis pathophysiology and tretment of chorionic twin to twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 1994;9:283-90.
72. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Monochorionics twin Pregnancy. Green-top Guideline N0 51.London.RCOG;2016.
73. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP.Interventions for twin-twin transfusion syndrome:a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:701-11.
74. NHS England Specialised Services Clinical Reference Group for Fetal Medicine. Clinical Commissioning Policy: Management of Twin to twin syndrome by fetoscopic laser ablation.NHS England E 12/p/b. London: NHS England;2015.
75. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD002073
76. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Green-top Guideline N07.London.RCOG;2010.
77. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasma SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, et al. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010;27:181-90

78. Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, alther FJ, Vandenbussche FP: Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligopolyhydramnions sequence. *Placenta* 2007;28:47-51.
79. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldrop JM, Vandenbussche FP, Lewi l: Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequences. *Obstet Gynecol* 2008;112:753-758.
80. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldrop JM, Steggerda SJ, Oepkes D, et al, Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013;34:121:6.
81. Chalouhi GE, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:349-56.
82. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:213.e1-4.
83. Van Allen MI, Smith DW, Shephard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardiacus. *Semin Perinatol* 1983;7:285-93
84. Cabassa P, Fichera A, Prefumo F, et al. The use of radiofrequency in the treatment of reversed arterial perfusion sequence: a case series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;166:127-32.
85. Hecher K, Lewi L, Gratacos E, Huber A, Ville Y, Deprest J. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:688-91.

86. Lee H, Wagner AJ, Sy E, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:4591.e1-4.
87. Nicolaides KH, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks gestation. *Lancet* 1994;344:435-9.
88. Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. Growth discordance. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014;28 295–303.
89. Grumbach K, Coleman BG, Arger PH et al. Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology* 1986;158:237.
90. Hamilton EF, Platt RW, Morin L, et al. How small is too small in a twin pregnancy?. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:682.
91. Rodis JF, Arkay L, Egan JF et al. Comprehensive fetal ultrasonographic growth measurements in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1999Nov;181 (5 Pt1):1128-32.
92. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, et al., Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:643–8.
93. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, et al. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118:94.
94. Jahanfar S, Lim K, Oviedo-Joekes E. Optimal threshold for birth weight discordance: Does knowledge of chorionicity matter? *J Perinatol* 2016; 36:704.
95. Grantz KL, Grewal J, Albert PS, et al. Dichorionic twin trajectories: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:221.e1.

96. Sepulveda W, Rojas I, Robert JA, et al. Prenatal detection of velamentous insertion of the umbilical cord: a prospective color Doppler ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:564–9.
97. Lewi L, Blickstein I, Van Schoubroeck D, et al. Diagnosis and management of heterokaryotypic monochorionic twins. *Am J Med Genet A* 2006;140:272–5.
98. Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, et al. Discordant KCNQ1OT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet* 2002;11:1317–25.
99. Hill LM, Guzick D, Chenevey P et al. The sonographic assessment of twin discordancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:501-9.
100. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac and extra cardiac flows in discordant twins. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1371-8).
101. Breathnach FM, Mc Auliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dorman J, et al; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011;118:94-103)
102. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Done E, Cannie M, Gratacos E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J: Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early and late onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:511
103. Gratacos E, Lewi L, Becker J, Higuera T, Deprest J, et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/reversed end – diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:456-60
104. Muñoz-Abellana B, Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy-like changes in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent/reversed enddiastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:977–82.

105. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and Management of the small for gestational age fetus. Green-top Guideline N0 31. London: RCOG;2013).
106. Simoes T, Amaral N, Lerman R, Ribeiro F, Dias E, Blickstein I. Prospective risk of intrauterine death of monochorionic-diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.*2006;195:134-9
107. Pharoah PO, Ady Y. Consequences of in utero death in twin pregnancy. *Lancet* 2000;355:1597.
108. Pharoah PO. Causal hypothesis for some congenital anomalies. *Twin Res Hum Genet* 2005;8:543.
109. Pharoah PO, Glinianaia SV, Rankin J. Congenital anomalies in multiple births after early loss of a conceptus. *Hum Reprod* 2009; 24:726
110. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118:928.
111. Hasbún J, Muñoz H, von Mühlenbrock R, et al. [The successful prolongation of a twin preterm pregnancy complicated by a dead fetus and disseminated intravascular coagulation]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1992; 57:293.
112. Chescheir NC, Seeds JW. Spontaneous resolution of hypofibrinogenemia associated with death of a twin in utero: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1183.
113. Karageyim Karsidag AY, Kars B, Dansuk R, et al. Brain damage to the survivor within 30 min of co-twin demise in monochorionic twins. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20:91.
114. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:249-63.
115. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy.1. *N Engl J Med* 1973;288:1276-84.

116. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:131-35.
117. Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies with two yolk sacs may not be a rare finding: a report of two cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:384-6.
118. Morikawa M, Yamada T, Sato S, Minakami H. Prospective risk of intrauterine fetal death in monoamniotic twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15:522-26.
119. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, Phair K, Abril D; Obstetrix/Pediatrics Research Study Group. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:96-101.
120. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014;124:498-506.
121. Mutchinick OM, Luna-Munoz I, Amar E, et al. Conjoined twins: a worldwide collaborative epidemiological study of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet.* 2011;157:274-87.
122. Fitzgerald EJ, Toi A, Cochlin DI. Conjoined twins. Antenatal ultrasound diagnosis and a review of the literature. *Br J Radiol* 1985;58:1053-6.
123. Winkler N, Kennedy A, Byrne J, Woodward P. The imaging spectrum of conjoined twins. *Ultrasound Q* 2008; 24:249.
124. Pajkrt E, Jauniaux E. First-trimester diagnosis of conjoined twins. *Prenat Diagn* 2005;25:820-6.
125. Chen CP, Hsu CY, Su JW, et al. Conjoined twins detected in the first trimester: a review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50:424-31.

126. Brizot ML, Liao AW, Lopes LM, et al. Conjoined twins pregnancies: experience with 36 cases from a single center. *Prenat Diagn* 2011; 31:1120
127. Oepkes D, Sueters M. Antenatal fetal surveillance in multiple pregnancies. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2017; 38 :59e70
128. Porter TF, Dildy GA, Blanchard JR, et al: Normal Values for amniotic fluid index during uncomplicated twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 174: 1003, 1996
129. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatl screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynecol Can* 2011;33:754-67.
130. Madsen HN, Ball S, Wright D, et al. A reassessment of biochemical marker distributions in trisomy 21-affected and unaffected twin pregnancies in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:38-47.
131. Boyle B., Morris J., McConkey R., Garne E., Loane M., Addor M., Gatt M., Haeusler M., Latos-Bielenska A., Lelong N., et al. Prevalence and risk of Down syndrome in monozygotic and dizygotic multiple pregnancies in Europe: Implications for prenatal screening. *BJOG.* 2014
132. Sparks TN, Norton ME, Flessel M, et al. Observed Rate of Down Syndrome in Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1127.
133. Linskens I.H. Engels M, Oepkes D, Heijboer A.C, Blankenstein M:A, Vugt J.M.G . A trend toward increased first trimester free beta HCG and PAPP-A in monochorionic twins complicated by Twin to Twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30:909-10.
134. Prats P., Rodríguez I., Comas C., Puerto B. First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers. *Prenat. Diagn.* 2012;32:927–932.

135. Wegrzyn P., Fabio C., Peralta A., Faro C., Borenstein M., Nicolaides K.H. Placental volume in twin and triplet pregnancies measured by three-dimensional ultrasound at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006;27:647–651.
136. Vandecruys H., Faiola S., Auer M., Sebire N., Nicolaides K.H. Screening for trisomy 21 in monochorionic twins by measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005;25:551–553.
137. Wald N.J., Rish S., Hackshaw A.K. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat. Diagn.* 2003;23:588–592.
138. Sebire N.J., Souka A., Skentou H., Geerts L., Nicolaides K.H. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum. Reprod.* 2000;15:2008–2010.
139. Monni G., Zoppi M.A., Ibba R.M., Putzolu M., Floris M. Nuchal translucency in multiple pregnancies. *Croat. Med. J.* 2000;41:266–269.
140. Cheng P.J., Huang S.Y., Shaw S.W., Hsiao C.H., Kao C.C., Chueh H.Y., Hsieh T.T. Difference in nuchal translucency between monozygotic and dizygotic spontaneously conceived twins. *Prenat. Diagn.* 2010;30:247–250.
141. Memmo A., Dias T., Mahsud-Dornan S., Papageorghiou A.T., Bhide A., Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG.* 2012;119:417–421
142. Kagan K.O., Gazzoni A., Sepulveda-Gonzalez G., Sotiriadis A., Nicolaides K.H. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007;29:527–532.
143. Matias A., Montenegro N., Loureiro T., Cunha M., Duarte S., Freitas D., Severo M. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11–14 weeks of

- pregnancy: The key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010;35:142–148.
144. Sperling L., Kiil C., Larsen L.U., Brocks V., Wojdemann K.R., Qvist I., Schwartz M., Jørgensen C., Espersen G., Skajaa K., et al. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007;29:517–526.
 145. Zoppi M.A. Nuchal translucency screening in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;34:491–493.
 146. Zoppi M.A., Ibba R.M., Axiana C., Floris M., Manca F., Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat. Diagn.* 2003;23:496–500.
 147. Sepulveda W., Wong A.E., Casasbuenas A. Nuchal translucency and nasal bone in first-trimester ultrasound screening for aneuploidy in multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2009;33:152–156.
 148. Maiz N., Staboulidou I., Leal A.M., Minekawa R., Nicolaides K.H. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 2009;113:860–865.
 149. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014; 34:1077.
 150. Edlow A.G., Reiss R., Benson C.B., Gerrol P., Wilkins-Haug L. Monochorionic diamniotic twin gestations discordant for markedly enlarged nuchal translucency. *Prenat. Diagn.* 2011
 151. Peng R, Zhou Y, Xie HN, et al. MCDA twins with discordant malformations: submicroscopic chromosomal anomalies detected by chromosomal microarray analysis and clinical outcomes. *Prenat Diagn* 2016; 36:766.
 152. Pennings G. Selective termination, fetal reduction and analogical reasoning. *Reprod. Biomed. Online.* 2013;26:525–527.

153. Bebbington M.W., Danzer E., Moldenhauer J., Khalek N., Johnson M.P. Radiofrequency ablation vs. bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012;40:319–324
154. Nobili E., Paramasivam G., Kumar S. Outcome following selective fetal reduction in monochorionic and dichorionic twin pregnancies discordant for structural, chromosomal and genetic disorders. *ANZJOG.* 2013;53:114–118.
155. Sun L.M., Chen X.K., Wen S.W., Fung K.F., Yang Q., Walker M.C. Perinatal outcomes of normal cotwins in twin pregnancies with one structurally anomalous fetus: A population-based retrospective study. *Am. J. Perinatol.* 2009;
156. Garchet-Beaudron A, Dreux S, Ieporrier N, Oury JF, Muller F; ABA Study Group; Clinical Study Group. Second Trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11040 twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2008;28:1105-9
157. Italian Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, SIEOG . *Raccomandazioni SIEOG Gravidanza Gemellare.* Editeam; Cento (FE), Italy: 2011.
158. Huang X, Zheng J, Chen M, Zho Y, Zhang C, Liu L, et al. Noninvasive prenatal testing of trisomies 21 and 18 by massively parallel sequencing of maternal plasma DNA in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2014;34:335-40.
159. Bevilacqua E, Gil MM; Nicholaides KH, Ordonez E, Cirigliano V, Dierickx H, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:61-6.
160. Lau TK, Jiang F, Chan MK, et al. Non-invasive prenatal screening of fetal Down syndrome by maternal plasma DNA sequencing in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:434.

161. Struble CA, Syngelaki A, Oliphant A, et al. Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell-free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35:199.
162. Gil M.M., Quezada M.S., Bregant B., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Cell-Free DNA Analysis for Trisomy Risk Assessment in First-Trimester Twin Pregnancies. *Fetal Diagn. Ther.* 2014;35:204–211.
163. Struble C.A., Syngelaki A., Oliphant A., Song K., Nicolaides K.H. Fetal Fraction Estimate in Twin Pregnancies Using Directed Cell-Free DNA Analysis. *Fetal Diagn. Ther.* 2014;35:199–203.
164. Kagan K.O., Hoopmann M., Baker A., Huebner M., Abele H., Wright D. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012;40:135–139.
165. Salomon L.J., Cavicchioni O., Bernard J.P., Duyme M., Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005;26:512–516.
166. Kalish R.B., Gupta M., Perni S.C., Berman S., Chasen S.T. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;191:1437–1440.
167. Memmo A., Dias T., Mahsud-Dornan S., Papageorgiou A.T., Bhide A., Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG.* 2012;119:417–421
168. Blickstein I. Superfecundation and Superfetation. In: Blickstein I., Keih D.M., editors. *Multiple Pregnancy*. 2nd ed. Taylor and Francis; London, UK: 2005. pp. 102–107.
169. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, et al., Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013;28: 2621e7.

170. Sebire N.J., D'Ercole C., Hughes K., Rennie J., Nicolaides K.H. Dichorionic twins discordant for intrauterine growth retardation. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal.* 1997;77:235–236.
171. Dickey R, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM, Dickey MH. Incidence and significance of unequal gestational sac diameter of embryo crown rump length in twin pregnancy. *Hum Reprod.* 1992;7:1170-2
172. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts I, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008-10.
173. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:247e63.
174. D Antonio E, Khalil A, Thilaganathan B. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Second trimester discordance and adverse perinatal outcome in twins: the STORK multiple pregnancy cohort. *BJOG* 2014;121:422-29
175. Johansen ML, Oldenburg A, Rosthoj S, Maxild JC, Rode L, Tabor A. Crown rump length discordance in first trimester; a predictor of adverse outcome in twin pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43(3):277-83.
176. Kalish RB, Chasen ST, Gupta M, Sharma G, Perni SC, Chervenak FA. First trimester prediction of growth discordance in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:706–709.
177. Kaponis A, Thanatsis N, Papadopoulos V, Decavalas G. Intertwin estimated fetal weight or crown rump length discordance and adverse perinatal outcome. *J Perinat Med* 2016; 44: 863-69.
178. Casas buenas A, Wong A.E, Sepulveda W. Nuchal translucency thickness in monozygotic multiple pregnancies: Value in predicting pregnancy outcome. *Journal of ultrasound in Medicine* 2008;27:363-69.
179. D Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B. Early fetal loss in monozygotic and dichorionic twin pregnancies: analysis of the Southwest

- Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:632-36
180. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
 181. Chow JS, Benson CB, Racowsky C, Doubilet PM, Ginsburg E. Frequency of a monochorionic pair in multiple gestations: relationship to mode of conception. *J Ultrasound Med* 2001;20:757-60.
 182. Fareeduddin R, Williams J 3rd, Solt I, Mirocha JM, Kim MJ, Rotmensch S. Discordance of first-trimester crown-rump length is a predictor of adverse outcomes in structurally normal euploid dichorionic twins. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1439–1443.
 183. Saunders NJ, Snijders RJ, Nicholaides KH. Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:820-24.
 184. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birthweight. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2005;119:47-55.
 185. Lewi I, Lewi P, Diemert A, Jani J, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done E, Gratacos E, Huber A, Hecher K, Deperest J. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(5):493.e1-493.e7.
 186. Zipoi Y, Reidy K, Gilchrist T, Doyle L, Umstad M. The outcome of monochorionic diamniotic twins discordant at 11 to 13+6 weeks gestation. *Twin Research and Human Genetics* 2016;19:692-961.

187. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin to twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-144.
188. Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P et al. Long –term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:444 e1-e7.
189. Tieman BL, Palisano RJ, Sutlive AC. Assessment of motor development and function in preschool children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;11:189-96.
190. Nakayama S, Ishii K, Kawaguchi H, Hayashi S, Hidaka N, Murakoshi T, Mitsuda N. Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center.. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 692-97
191. Adegbite AL, Castille S, Ward S. 2004. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 190: 156–163.
192. Pharoah PO. Risk of cerebral palsy in multiple pregnancies. *Clin Perinatol* 2006;33:301-13.
193. Allaf MB, Vintzileos A.M, Chavez MR, Wax J, Ravangard SF, Figueroa R, Borgida A, Shamshirsaz AA., Mrkensosn G, Davis S, Habenicht R, Haeri S, Ozhand A, Johnson J, Sangi-Haghpeykar H, Spiel M, Ruano R, Meyer M, Belfort MA, Ogburn P, Campbeli W.A. First trimester sonographic prediction of obstetric and neonatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancy. *J Ultrasound Med* 2014; 33: 135-140
194. Sebire NJ, Talbert D, Fisk NM. Twin-to-twin transfusion syndrome results from dynamic asymmetrical reduction in placental anastomoses: a hypothesis. *Placenta* 2001; 22:383–391.

195. Sebire NJ, D'Ercole C, Soares W, Nayar R, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 82–85.
196. 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.
197. Casasbuenas A, Wong AE, Sepulveda W. Nuchal translucency thickness in monochorionic multiple pregnancies: value in predicting pregnancy outcome. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 363-69.
198. Nakayama S, Ishii K, Kawaguchi H, Yamamoto R, Murata M, Hayashi S, Mitsuda N. Perinatal complications of monochorionic diamniotic twin gestations with discordant crown-rump length determined at mid-first trimester. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 418-23.
199. El Kateb A, Nasr B, Nassar M, Bernard JP, Ville Y. Firsttrimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2007; 27:922–925.
200. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG* 2012; 119: 417–421.
201. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, Duyme M, Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 512–516.
202. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:613–623.
203. Kagan K.O, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzales G, Sotiriadis A, Nicolaides K.H. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin to

- twin transfusion syndrome. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007;29:527-32.
204. Fajardo-Exposito MA, Hervias B, Gonzalez FB, Melero-Jimenez V, Quintero-Prado R, Facio-Fernandez MC, Bartha JL. First trimester fetal head and trunk volume predict growth disturbance in twin pregnancy. *Prenat Diagn* 2011; 31: 543-47.
 205. Bhide A, Sankaran S, Sairam S, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Relationship of intertwin crown-rump length discrepancy to chorionicity, fetal demise and birth-weight discordance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 131-35.
 206. Bora SA, Bourne T, Bottomley C, Kirk E, Papageorghiou AT. Twin growth discrepancy in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 38-42.
 207. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 138-146.
 208. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonico A, Marella D, Frusca T. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; 87: 27-30.
 209. Linskens IH, de Mooij YM, Twisk JW, Kist WJ, Oepkes D, van Vugt JM. Discordance in nuchal translucency measurements in monochorionic diamniotic twins as predictor of twin-totwin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12: 605-10.
 210. Weissmann-Brenner A, Weisz B, Achiron R, Shrim A. Can discordance in CRL at the first trimester predict birth weight discordance in twin pregnancies? *J Perinat Med* 2012; 40: 489-93.

211. Jamil AAM, Ahmad S, Ismail NAM. Role of First Trimester Ultrasound Scan as a Predictor of Monochorionic Diamniotic Complications. *J Gynec Obstet* 2017; 1:019.
212. Sebire N, Talbert D, Fisk N. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Results from Dynamic Asymmetrical Reduction in Placental Anastomoses: A Hypothesis. *Placenta*. 001; 22:383-391.
213. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Brocks V, Wojdemann KR, Qvist I, Schwartz M, Jørgensen C, Espersen G, Skajaa K, Bang J, Tabor A. Detection of chromosomal abnormalities, congenital abnormalities and transfusion syndrome in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:517–26.
214. Nakling J, Backe B. Adverse obstetric outcome in fetuses that are smaller than expected at second trimester routine ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:846-51.
215. Rasmussen S, Kiserud T, Albrechtsen S. Fetal size and body proportion at 17-19 weeks of gestation and neonatal size, proportion and outcome. *Early Hum Dev* 2006;82:683-90.
216. Fox NS, Huang M, Chasen ST. Second trimester fetal growth and risk of poor obstetric and neonatal outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:61-5.
217. Klam SI, Rinfret D, Leduc I. Prediction of growth discordance in twins with the use of abdominal circumference ratios. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:247-51.
218. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:10–20.
219. Simoes T, Julio C, Cordeiro A, et al. Abdominal circumference ratio for the diagnosis of intertwin birth weight discordance. *J Perinat Med* 2011;39:43–6.
220. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, et al., Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011;118:94–103.

221. Allaf MB, Campbell WA, Vintzileos AM, Haeri S, Javadian P, Shamshirsaz AA, Ogburn P, Figueroa R, Wax J, Markenson G, Chavez MR, Ravangard SF, Ruano R, Sangi-Haghpeykar H, Salmanian B, Meyer M, Johnson J, Ozhand A, Davis S, Borgida A, Belfort MA, Shamshirsaz AA. Does early second-trimester sonography predict adverse perinatal outcomes in monochorionic diamniotic twin pregnancies? *J Ultrasound Med* 2014; 33: 1573-78
222. Hoopmann M, Kagan KO, Yazdi B, Grischke EM, Abele H. Prediction of birth weight discordance in twin pregnancies by second- and third- trimester ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30: 29-34
223. Klam SL, Rinfret D, Leduc L. Prediction of growth discordance in twins with the use of abdominal circumference ratios. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 247-251
224. O Connor C, McAuliffe FM, Breathnach FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, et al. Prediction of outcome in twin pregnancy with first and early second trimester ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1030-5.
225. Gratacos E, Lewi L, Becker J, Higuera T, Deprest J, et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/reversed end – diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:456-60
226. Mackie F, Morris k, Kilby M. The prediction, diagnosis and management of complications in monochorionic twin pregnancies: the OMMIT study .*BMC Pregnancy and Childbirth.* 2017;17:153.
227. Fox CE, Pretlove SJ, Chan BC, Mahony RT, Holder R, Kilby MD. Maternal serum markers of placental damage in uncomplicated dichorionic and monochorionic pregnancies in comparison with monochorionic pregnancies complicated by severe twin-to-twin transfusion syndrome and the response to fetoscopic laser ablation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2009;144(2):124–9.

228. Sermondade N, Dreux S, Oury, JF, Muller F. Second-trimester maternal serum screening for Down syndrome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2009;29(8):814-5.
229. Linskens I.H. Engels M, Oepkes D, Heijboer A.C, Blankenstein M:A, Vugt J.M.G . A trend toward increased first trimester free beta HCG and PAPP-A in monochorionic twins complicated by Twin to Twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30:909-10.

LISTA SKRAĆENICA

AC - engl.- abdominal circumference-obim trbuha

AEDF - engl. - absent end diastolic flow-izostanak protoka u dijastoli

AFP - alfa feto protein

ART - engl.-asisted reproductive techniques-asistirane reproduktivne tehnike

BFP - biofizički fetalni profil

BPD - engl. biparietal diametar-biparijetalni dijametar

CRL - engl.-crown-rump lenght -dužina teme trtica

CTG - kardiotokografija

DFP - engl. - deepest fluid pocket-najdublji džep plodove vode

EFW-engl. - estimated fetal weight-procenjena telesna težina

FES - fetalna ehokardiografija

FL - engl. - femur length-dužina butne kosti

FMU - fetus mortus in utero-intrauterusna smrt ploda

FMF - Fetal Medicine Foundation

HCG - humani horionski gonadotropin

HP - histopatološki

ICSI - intracitoplazmatska inekcija spermatozoida

IUGR - engl. - intrauterine growth restriction-intrauterusni zastoj u rastu ploda

IUI - intrauterina inseminacija

IVF - in vitro fertilizacija

MoM - engl. - multiple of median

NG - nedelja gestacije

NST - engl. - non stress test

NT - engl. - nuchal translucency- nuhalna translucenca

PAPPA - plazma protein A povezan sa trudnoćom

Por/Pob - porođaj ili pobačaj

PPROM - engl. - premature preterm rupture membrae-prevremena preterminska ruptura plodovih ovojaka

RF - engl. - reverse flow-obrnuti protok

RiAu - rezistentni index umbilikalne arterije

RiCm - rezistentni index arterije cerebri medie

ROC - receiver operator characteristics

SC - Sectio Cesaarea-carski rez

Sy - sindrom

TAPS - engl. - twin anemia polycythemia sequence-blizanačka anemija policitemija sekvenca

TRAP - engl. - twin reversed arterial perfusion-sindrom obrnute blizanačke arterijske perfuzije

TT disk - diskordantne težine blizanaca na rođenju

TTTS - engl. - twin to twin transfusion syndrome-blizanački transfuzijski sindrom

BIOGRAFIJA

Dr Slavica Akšam je rođena 03.06.1973. godine u Kraljevu. Osnovnu školu i Osmu gimnaziju završila je u Beogradu. Medicinski fakultet u Beogradu je upisala školske 1992/93 godine, a diplomirala januara 2001 godine, sa srednjom ocenom 8.92. Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva započela je 2002 godine, a specijalistički ispit sa odličnom ocenom položila 2006 godine. Magistarsku tezu iz oblasti Humane reprodukcije „Amniocenteza rizik od intrauterusne infekcije“ mentora prof. dr Darka Plećaša odbranila je 2008 godine. Užu specijalizaciju iz perinatologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala je školske 2016/2017 godine. Od novembra 2006 godine zaposlena je u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Autor je i koautor više stručnih radova i publikacija na domaćim i inostranim kongresima, kao i u domaćim i inostranim časopisima.

Dobitnik je nagrade „Akademik Berislav Berića“ za najbolji stručni rad mladog autora do 35 godina referisan na Ginekološko akušerskoj nedelji SLD 2009 godine.

Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja za kolposkopiju i cervikalnu patologiju i Srpske uroginekološke asocijacije.

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na II sednici dana 01.02.2011. godine je odobrilo izradu doktorske disertacije pod nazivom "Značaj parametara ultrazvučne biometrije za predviđanje ishoda monohorionskih blizanačkih trudnoća"; mentor Prof. dr Snežana Plešinac.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Slavica Akšam

broj upisa _____

Izjavljujem

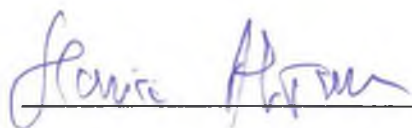
da je doktorska disertacija pod naslovom

ZNAČAJ PARAMETARA ULTRAZVUČNE BIOMETRIJE ZA PREDVIĐANJE ISHODA
MONOHORIONIJSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

- 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, 04.05.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Slavica Akšam

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada ZNAČAJ PARAMETARA ULTRAZVUČNE BIOMETRIJE ZA
PREDVIĐANJE ISHODA MONOHORIONIJSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

Mentor Prof. dr Snežana Plešinac

Potpisani Slavica Akšam

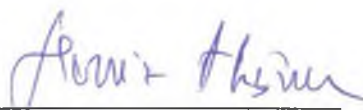
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

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.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 04.05.2018.



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

ZNAČAJ PARAMETARA ULTRAZVUČNE BIOMETRIJE ZA PREDVIĐANJE ISHODA MONOHORIONIJSKIH BLIZANAČKIH TRUDNOĆA

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 poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 04.05.2018.

