

TERAPIJSKI MODALITETI TWIN TO TWIN TRANSFUZIONOG SINDROMA

AUTORI

Šulović N.¹, Marjanović S.¹, Šulović Lj.², Jovanović M.³, Lukač A.⁴

¹ Klinika za Ginekologiju i Akušerstvo - Medicinski fakultet Priština

² Klinika za Pedijatriju - Medicinski fakultet Priština

³ Zdravstveni centar Gnjilane

⁴ Zdravstveni centar Rozaje

KORESPONDENT

NENAD ŠULOVIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ sulovic@ptt.rs

SAŽETAK

Twin to twin transfusion sindrom (TTTTS) se javlja u oko 10% svih monohorionskih blizanačkih trudnoća, i ako ne bude prepoznat i adekvatno tretiran, povezan je sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta. Transfuzija krvi iz jednog ploda (donor) ka drugom (recipijent) preko placentalnih vaskularnih anastomoza je u osnovi čitave etiologije TTTTS. Blizanac donor postaje hipovolemičan i oliguričan, sa razvojem oligohidroamniona i visokim stepenom restrikcije u rastu, dok je blizanac recipijent hipervolemičan sa mogućim razvojem hidropsa, poliuričan, sa prisutnim polihidramnionom. TTTTS se može tretirati medikamentozno, serijskim amniocentezama (bilo da uključuju samo amnioderivaciju ili su kombinovane sa septostomijama), fetoskopskim laserkoagulacijom komunikacijskih krvnih sudova ili selektivnim fetocidom. Obrazloženje za smanjenje velike količine amniotske tečnosti je u prevenciju pretermanskog porođaja zbog prerastegnutosti uterusa uzrokovanog polihidramnionom i da poboljša fetalnu cirkulaciju redukujući pritisak na horionsku ploču. Sa druge strane cilj laser terapije je da okluzijom vaskularnih anastomoza prekinu međublizanačku razmenu krvi. Pokazalo se da je laserska terapija povezana sa povećanjem stepena preživljavanja i redukcijom neuroloških komplikacija u komparaciji sa amnioredukcijom. Ali ova vrsta tretmana je rezervisana za visoko specijalizovane zstanove sa obučanim kadrovima, tako da serijska primena amniocenteza ostaje metoda koja je za sada u širokoj primeni. Optimalna terapija trudnoća komplikovanih TTTTS je još uvek kontroverzna.

Ključne reči: amniocenteza, septostomija, amnioredukcija, selektivni fetocid, fetalno i neonatalno preživljavanje, laserska terapija, neurološki morbiditet, twin to twin transfuzion sindrom

UVOD

Precizno određivanje zigociteta i horioniciteta je najvažniji korak za odgovarajuće vođenje multiplih trudnoća. Monohorijati-monoamnioti su praćeni velikom stopom mortaliteta (50%), potom slede monohorijati-diamnioti (26%) i dihoriati-diamnioti (9%). Mortalitet je još veći pre 24-te nedelje gestacije [5]. Povećanje stepena mortaliteta kod monohorionske placencije uzrokovano je pojavom aberantne vaskularne komunikacije u placenti koja vodi razvoju twin to twin transfuzionog sindroma. U monoamniotskih blizanaca rizik je još veći zbog mogućnosti upetljavanja pupčane vrpce. Monohorionski blizanci su prema tome u većem riziku od prematuriteta, intrauterine smrti i neuroloških oštećenja praćeno komplikacijama usled transfuzijskog sindroma [3,4].

MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA

Pokušano je sa nekim empirijskim medikamentoznim terapijama. Međutim, ni za jednu nije dokazano da je efikasna. Sa idejom da će poboljšati srčanu funkciju recipijenta, korišćena je maternalna terapija digoxinom, koja je imala anegdotalni uspeh [12]. Kako god, sposob-

nost digoxina da prođe placentu i stigne do recipijenta u terapijskim koncentracijama, posebno u prisustvu hidropsa, je diskutabilna. Indometacin za kontrolu polihidramniona kod recipijenta je kontraindikovano u smislu egzacerbirajućeg efekta na već kompromitovanu renalnu funkciju donora.

Agresivan tretman je mnogo uspešniji nego konzervativni, medikamentozni postupak. Dugogodišnji najčešće primenjivan postupak bila je primena amnioderivacije (amniodrenaže, amnioredukcije) amniotskog prostora kod recipijenta serijskim amniocentezama [2].

AMNIOREDUKCIJA (AMNIODERIVACIJA, AMNIODRENAŽA)

Serijska amnioredukcija koja se koristi za normalizaciju volumena amniotske tečnosti svakako je najjednostavnija i najdostupnija od svih metoda, koje se danas koriste u tretmanu TTTTS. Najočigledniji mehanizam delovanja amnioredukcije je smanjenje volumena tečnosti, čime se redukuje rizik od pretermanskog porođaja i PPROM-a. Pacijenti sa polihidramnionom imaju povišen amniotski pritisak i njegova redukcija je povezana sa poboljšanjem fetalnog stanja. Redukcija pritiska na horionsku ploču i pupčanik mogla bi imati ulogu u balansu

međublizanačke razmene kroz placentalne vaskularne anastomoze. Polihidramnion je udružen sa narušenom utero-placentnom perfuzijom, što se može i pretpostaviti iz obrnute korelacije između stepena hidramniona i pogoršanja gasnih analiza u fetalnoj krvi. Izgleda da amnioredukcija pokazuje veoma brz efekat na fetalnu hemodinamiku, jer posle nje dolazi do značajnog smanjenja rezistencije u cerebralnim krvnim sudovima. Amnioredukcija dovodi do 74% povećanja uterinog arterijskog protoka, što sugerise dalji mehanizam kojim amnioredukcija pozitivno deluje. Paradoksalno, pretermijska ruptura plodovih ovojaka (PPROM) u TTTTS može poboljšati ishod sličnim mehanizmom.

Amnioredukcija je indikovana kada je indeks amnionske tečnosti (AFI) >40cm, ili kada je najdublji vertikalni džep >12cm, što predstavlja granicu za povišen amnionski pritisak. Svaki litar tečnosti smanjuje AFI za oko 10cm. Ranije, cilj je bio smanjenje AFI na <25cm, ali sve više se traže vrednosti od <15, ili <10cm, u pokušaju da se prolongiraju razmaci između procedura. Iako do rezolucije polihidramniona ponekad može doći već posle jedne amnioredukcije, obično je potrebno više njih. Sa procedurom udruženi rizici su PPROM (oko 6%), horioamnionitis i placentalna abrupcija, mada su incidence niske. Objavljene studije pokazuju veliku varijabilnost uspeha i kreću se u rasponu od 18% do 83%, zavisno od gestacione starosti, volumena uklonjene tečnosti, nalaza Dopplera, prisustva hidropsa. U retrospektivnoj analizi slučajeva sa ozbiljnim TTTTS pre 28. nedelje gestacije, serijske amnioredukcije dovele su do poboljšanja perinatalnog preživljavanja, na 60% (za razliku od <20% bez tretmana), što uključuje u 50% oba, a u 20% jednog živog blizanca. Međutim, u polovini tretiranih trudnoća još uvek imamo bar jedan smrtni perinatalni ishod, dok se neurološke lezije nalaze ultrasonografskim pregledom u 18% preživelih. Veoma je važna činjenica da amnioredukcije iako kontrolišu polihidramnion, ne utiču na uzročnu patofiziologiju TTTTS - naime, ostaje visok rizik da će perzistirajući komunikacioni krvni sudovi omogućiti hronični, ili akutni hemodinamski disbalans između fetusa, posebno ukoliko jedan umre in utero. Broj amniocenteza i volumen drenirane amnionske tečnosti zavisi od veličine polihidramniona, stepena fetalne ugroženosti i simptoma trudnoce.

Mogući mehanizam delovanja serijskih amniodrenaža je:

- Restauracija oblika posteljice sa recentriranjem izlaznih tačaka spiralnih arterija u placentalnim lobulusima
- Ponovno otvaranje kompenzatornih veno-venskih anastomoza sa niskim pritiskom.

Amniodrenaže, međutim, samo privremeno pravljaju simptome i mnoge se komplikacije i ne menjaju niti prekidaju patološki lanac odgovoran za nastalo stanje. Perinatalno preživljavanje sa amnioderivacijama kreće se oko 61% +/- 22%. Ipak, rizik od ozbiljnih hroničnih hendikepa ostaje u 19% +/- 5% 13,14,17.

SEPTOSTOMIJA

Cilj septostomije je da dozvoli višku tečnosti iz recipijentovog amnionskog prostora da pređe u donorov prostor, gde putem absorpcije i gutanja može redukovati posledice oligo/polihidramniona i ponovo uspostaviti euvolemiju kod donora. Metoda se pojavila posle slučaja nenamernog punkcionog oštećenja interamnionske mem-

brane u TTTTS, što je bilo praćeno normalizacijom volumena amnionske tečnosti u oba amnionska prostora i poboljšanjem Dopplera i rasta kod donora. Relevantno je i to da TTTTS redak kod monoamnionskih blizanaca, koji imaju sličnu incidence placentalnih anastomoza, ali nemaju interamnionsku membranu.

Saade i saradnici su u svojoj ranoj studiji punkcije septuma sa iglama 20g do 22g kod 12 slučajeva (od kojih je 9 podvrgnuto septostomiji bez amnioredukcije), objavili ukupnu stopu preživljavanja od 83% [16]. Kasnije manje studije su objavile sličnu stopu preživljavanja od 71% kod pacijenata tretiranih septostomijom (nasuprot 64% tretiranih amnioredukcijom), sa trendom ka boljem dvostrukom preživljavanju kod amnioredukcija (57% nasuprot 43%) [17]. Drugi autori su objavili lošije rezultate kod septostomija, uprkos relativnom poboljšanju amnionskih volumena, većinom zbog PPROM-a i pretermijskog porođaja. Pošto je septostomija u manjim serijama i prikazima slučajeva udružena sa srednjom stopom fetalnog preživljavanja od 78%, multicentrična randomizirana kontrolisana studija je poredila septostomiju nasuprot amnioredukciji. Objavljeni rad u formi abstrakta nije pokazao razlike u ukupnom preživljavanju (70%) [18]. Međutim, jedna objavljena korist bila je smanjenje potrebe za ponovljenim procedurama kod septostomije (40% nasuprot 70% za amnioredukcije). U tehničkom smislu Nd:YAG laser može biti upotrebljen kao alternativa iglama u pravljenju defekta na interamnionskoj membrani, mada bez ikakvih posebnih prednosti. Ova intervencija ima makar samo teoretski rizik od komplikacija kao što su amniotic band i upetljavanja pupčanika, kroz prošireni defekt na interamnionskoj membrani, mada je rupa koja se napravi obično mala (mikroseptostomija).

Uprkos dobrim efektima, teško je shvatiti kako septostomija utiče na fundamentalnu transfusionu osnovu bolesti. U svetlu ovoga, kompjutersko modelovanje je pokazalo da stapanje dva amnionska kompartmana, kako bi se omogućilo gutanje redistribuirane tečnosti od strane donora, ima minimalan efekat na donorov volumen krvi ili rast.

PLACENTNA HIRURGIJA

Skorašnji napredak u tretmanu TTTTS podrazumeva upotrebu fetoskopa i laserske koagulacije u cilju prekida placentalnih vaskularnih komunikacija između blizanaca, koje bi mogle predstavljati osnovni mehanizam sindroma [11].

LASERSKA ABLACIJA

Laserska ablacija je jedini terapijski modalitet koji je usmeren na primarnu bazu bolesti - prekid međublizanačke transfuzije. Laserska ablacija podrazumeva fotokoagulaciju anastomoza između dve horionske cirkulacije, pod direktnom vizualizacijom. Tipično, endoskop se plasira transabdominalno u uterusnu šupljinu, pod ultrazvučnom kontrolom, a Nd: YAG laser se aplikuje kroz 400 do 600 mikro m optički fiber, koji je uveden sa strane.

NESELEKTIVNA LASERSKA ABLACIJA

U ovoj tehnici, radi se ablacija svih sudova koji se približavaju ili prolaze membrane između blizanaca. Us-

peh je ograničen. Ville i saradnici su izveli lasersku ablaciju placentalnih anastomoza u seriji od 132 pacijenta sa ozbiljnim TTTTS, prosečne gestacione starosti od 21 nedelje. Ukupna stopa fetalnog preživljavanja je bila 55%, a procenat trudnoća sa bar jednim preživelim fetusom je bio 73% [19]. De Lia je objavio seriju od 74 pacijenta, sa ukupnim preživljavanjem od 69% i 82% trudnoća sa bar jednim živim blizancem, mada je 7 pacijenata isključeno iz studije zbog pre- ili intraoperativnih komplikacija²⁰. Meta analiza TTTTS koji se prezentuje pre 28. nedelje gestacije, zaključila je da su rezultati neselektivne laserske ablacije slični serijskim amnioredukcijama, sa ukupnom stopom preživljavanja od 58% i sa bar jednim živim blizancem u 74% nasuprot 70% trudnoća.

Verovatno objašnjenje nemogućnosti poboljšanja preživljavanja sa neselektivnom laserskom ablacijom je da, obzirom da međublizanačka membrana ima malo veze sa vaskularnim središtem između dve fetoplacentne cirkulacije, veliki broj ne-anastomozirajućih krvnih sudova bude takođe obliterisan i dolazi do devitalizacije nekih normalnih kotiledona. Ekstenzivni placentalni insulti su u skladu sa postpartalnim nalazima placentalne nekroze celom debljinom placente. Takav insult je štetniji za donora. Ovo objašnjava visok procenat fetalnog gubitka, koji je povezan sa ovom procedurom. U prvim serijama taj gubitak je bio 42%, da bi kasnije pao na 15-20% [7]. Osim toga, 2/3 donora umire, ukoliko je AEDF prisutan pre upotrebe lasera. Druge komplikacije podrazumevaju PPRM, horioamnionitis, pretermijski porođaj, nastavak ili čak obrnuti TTTTS. Retki nalazi uključuju aplaziju kože, nekrozu ekstremiteta, amniotic band, mikroftalmiju. Anegdotalno se spominju slučajevi maternalnih komplikacija, kao što su edem pluća, adultni respiratorni distress sindrom i maternalna smrt, mada učinak lasera nije baš jasan [8].

SELEKTIVNA LASERSKA ABLACIJA

Kako bi minimizirali visok procenat fetalnih gubitaka tokom neselektivne laserske ablacije, nekoliko grupa je razvilo selektivnu fotokoagulaciju, tretirajući samo AVA uključene u transfuziju donor-recipient. Krvni sudovi blizu interblizanačke membrane su pažljivo pregledani endoskopski, kako bi se identifikovale AVA. Sve AVA, uključujući i one reverzne od recipienta do donora, su fotokoagulirane, kako bi se prevenirala reverzija transfuzionog fenotipa. Konfiguracija anastomoza može biti varijabilna, čineći identifikaciju izazovom; posmatrajući u ovom svetlu, endoskopska identifikacija AVA nije kvalitetnija i bolja u odnosu na zlatni standard placentalnih injekcionih studija. Vizualno pretraživanje pod optimalnim ex-vivo uslovima identifikuje samo 2/3 AVA, koji se prikazuju pomoću placentalne injekcije. AVA mogu biti identifikovani in vivo pomoću kolor Doppler-a i 3D ultrazvuka, što može olakšati planiranje selektivne laserske ablacije i rezultirati u kraćem vremenu intervencije, mada senzitivnost ove tehnike, prema dostupnim podacima ostaje <50%.

Brojni su tehnički izazovi sa oba tipa laserskog tretmana. Pristup prednjoj lokalizaciji placente je poseban problem. Laterelni pristup, upotreba fleksibilnog instrumentarija i čak i minilaparotomija za inserciju instrumentata direktno u uterus, korišćeni su u nastojanju da se prevaziđe ovaj problem. Pristup može biti olakšan i adekvatnom maternalnom anestezijom, kao što je

epiduralna opšta, mada sve grupe autora ne smatraju da je ovo neophodno. Prethodna septostomija može povremeno olakšati pristup do horionske ploče problematične zbog horioamnionske separacije, dok intraamnionsko krvavljenje kao posledica disrupcije krvnih sudova, može zahtevati amnioexchange kako bi se uspostavila vidljivost.

Tretman je praćen poboljšanjem fetalne hemodinamike, uključujući uspostavljanje normalnog protoka kroz ductus venosus kod recipienta i normalan protok kroz umbilikalnu arteriju kod donora. Međutim, donor može pokazati znake prolaznog hidropsa, što može biti rezultat normalizacije prethodno hipodinamičke cirkulacije. Oko 13% pacijenata zahteva ponovljenu proceduru. Objavljen je i slučaj superselektivne laserske ablacije, koja je identifikovala i izvršila ablaciju samo jedne donor-recipient AVA. Kako god, kada se uradi selektivna ablacija anastomoza od donora ka recipientu, potrebno je imati u vidu mogućnost reverznog TTTTS duž rezidualnih anastomoza usmerenih od recipienta ka donoru [9,10].

Koristeći selektivni laser, Quintero i saradnici su objavili preživljavanje bar jednog blizanca u 83% pacijenata, nasuprot 61% u grupi sa neselektivnom procedurom i 67% u grupi sa serijskim amniocentezama, koje su obavljene u istom centru²¹. Slično tome, Hecher i saradnici su pokazali poboljšanu stopu preživljavanja od 68% sa selektivnom ablacijom (nasuprot 61% u neselektivnoj grupi i 51% u grupi sa amnioderivacijama), sa preživljavanjem bar jednog fetusa u 81% (nasuprot 79% i 60%) [22]. Međutim, preživljavanje oba fetusa u samo 54% slučajeva, govori da čak i kada su nam na raspolaganju najbolje terapijske opcije, gotovo polovina ugroženih trudnoća još uvek izgubi jedan ili više fetusa.

U svetlu neuroloških sekvela, Quintero sugerise da selektivna laserska ablacija vodi u smanjenje incidence neurološkog morbiditeta (4% naspram 24% u neselektivnoj grupi), mada ne pravi razlike između ultrazvučnih kranijalnih abnormalnosti i neurološkog hendikepa²¹. Hecher takođe sugerise manju incidencu abnormalnog ultrasonografskog nalaza sa selektivnom ablacijom (6%, nasuprot 18% u grupi sa amnioredukcijom) [22]. Međutim, zvanično praćenje neurološkog razvoja 89 preživelih od TTTTS u periodu 14 do 33 meseca, od strane iste grupe, pokazalo je incidence od 22% neuroloških sekvela kod selektivne laserske grupe, uključujući i incidence cerebralne paralize od 11% [22]. Incidenca je bila slična i kod donora i kod recipienta. Međutim, bila je povećana kod samo jednog preživelog posle intrauterine smrti drugog (27% nasuprot 8% kod oba preživela), u kom slučaju je bilo verovatnije da bude kod recipienta (23% nasuprot 14% kod donora), kao i u poređenju sa dvostrukim preživljavanjem (3% kod recipienta, nasuprot 13% donora). U odsustvu formalnog dugoročnog neurološkog praćenja, Ville i saradnici su objavili naizgled nisku stopu neuroloških oštećenja od 4%, za neselektivni laser [21]. Kasnije detaljno praćenje iste grupe, u periodu od 6 meseci i 3 godine, pokazalo je incidencu cerebralne paralize od 9%. Uzimajući u obzir sve podatke, izgleda da je incidenca cerebralne paralize sa neselektivnim i selektivnim laserom komparabilna sa ukupnim incidencom cerebralne paralize kod TTTTS (8%), što se kosi sa stavom o poboljšanju neurološkog ishoda sa laserskom terapijom [23].

SELEKTIVNI FETICID

Za razliku od drugih tretmana koji pokušavaju da spasu oba ploda, selektivnim fetioidom jedan fetus se ubija ligacijom pupčanika, kako bi se povećale šanse za preživljavanje drugog. U početku, fetioid je bio rezervisan za slučajeve gde drugi tretmani nisu uspeali, posebno tamo gde je jedan fetus smatran preterminalnim. U poslednje vreme, ova metoda je ponuđena pacijentima sa ozbiljnim TTTS (stepen III ili IV), kao alternativa selektivnoj laserskoj ablaciji, sa premisom da je bolja dobra prognoza za jednog, nego dubiozna prognoza za dva fetusa. Kada se donese odluka, ostaje pitanje - koji fetus eliminisati? U početku biran je donor, zbog pretpostavke da donor sa AEDF ima defektnu placentaciju, koja će loše uticati na dalji intrauterini život. Pored toga, smatralo se da je manje verovatno da će recipijent da iskrvari u donora, protiv AVA smeru transfuzije. Ispostavilo se da su obe pretpostavke pogrešne. Postproceduralno preživljavanje i brzina rasta pošteđenog recipijenta i donora bile su slične, čineći i donora i recipijenta podjednako odgovarajućim za ligaciju pupčanika. Treba dodati i to da se preproceduralne Doppler abnormalnost normalizuju postproceduralno kod donora koji preživi. Današnji podaci ukazuju da bi recipijent mogao biti bolji kandidat za terminaciju, iz više razloga. Tehnički, ciljanje pupčanika u amnionskoj kesi recipijenta sa polihidramnionom je lakše. Može se napraviti okluzija pupčanika dalje od uterinog zida, čime se smanjuje rizik od povrede majke. Recipijenti imaju veću verovatnoću da razviju hidrops i srčanu disfunkciju i mogu imati veću incidence neuroloških sekvela. Ostaju indikacije za selektivni fetioid donora u slučaju oštećenja mozga ili srčanog defekta kod donora ili povećane debljine pupčanika kod recipijenta (>26 nedelja, ili hidrops), što okluziju pupčanika može činiti problematičnom. Mana odabira donora je da se često mora raditi amnioinfuzija, kako bi se pupčanik učinio dostupnim [24].

Koja god tehnika da se koristi, moramo biti sigurni da su svi krvni sudovi pupčanika okludirani, jer propust u tom smislu može voditi u akutnu međublizanačku transfuziju. Tehnika ultrasonografski vođene sklerozantne injekcije okludira samo jedan krvni sud, što objašnjava stopu neuspeha od 67%, za upotrebu alkohola ili enbukrilata. Laserska koagulacija pupčanika obično nije upotrebljiva posle 18 do 20 nedelje, zbog visoke stope neuspeha, koji je posledica većeg promera krvnih sudova. Korišćen je i fetoskopski pristup, kako bi se stavio šav (ligature) na krvni sud, sa stopom uspeha od 84%. Ukupno preživljavanje (surviving twin) sa fetoskopskom ligacijom suturom pupčanika je 63% do 71%, sa pridruženim rizikom od preterminske ruptur membrane koja ide do 30% ili 40%. Ligiranje pupčanika šavom, takođe može u potpunosti biti urađeno pod kontrolom ultrazvuka.

Danas je najprihvatljivija metoda selektivnog fetioida u MC blizanačkim trudnoćama, jednostavni ultrasonografski kontrolisani pristup sa bipolarnom dijatermijom. Jedan 3,3mm port se uvodi u amnionsku šupljinu, pod lokalnom anestezijom, a zatim 3mm bipolar diathermy forceps uvodi pod kontrolom ultrazvuka, kako bi uhvatio slobodnu vijugu pupčanika, daleko i od fetusa i od uterinskog zida. Serijski se aplikuju koagulacije trajanja oko 60 sekundi, koristeći po potrebi pojačanu snagu (20 do 50W), dok ne prestane bubbling. Prekid cirkulacije se verifikuje Doppler-om. Procedura je uspešna u okluziji pupčanika, kratko traje, preživljavanje drugog blizanca

je 76% do 93% i niža je incidence PPROM-a. Važan aspekt ove procedure je, naravno, etičko pitanje njegove primene u trudnoćama starijim od 24 nedelje gestacije [25].

Nova, nedavno razvijena procedura intersticijalnog lasera je korisna za selektivnu terminaciju u ranom drugom trimestru (<16 do 17 nedelja). Ova tehnika podrazumeva ultrazvučno kontrolisano uvođenje 20G igle u abdomen selektovanog blizanca blizu vitelinskih arterija i intrahepatične vene. Zatim se uvodi kroz iglu 400mm do 600mm laserski fiber, prodire 4mm iznad vrha igle i kratak burst Nd:YAG lasera (10 do 20W) se ispaljuje, dok taj deo ne postane intenzivno ehogen. Prekid umbilikalne cirkulacije se potvrđuje Doppler-om. Veština operatora je komparabilna sa onom koja je potrebna za druge intrauterine procedure iglama. Druge prednosti su smanjenje rizika za preživelog blizanca, zahvaljujući ograničenosti bilo kakve hemoragije na unutrašnjost tela selektovanog blizanca, kao i mogućnost primene procedure u ranog gestaciji, posebno imajući u vidu činjenicu da se sve više ovih slučajeva dijagnostikuje rano u II trimestru. Međutim, potpuna koagulacija svih krvnih sudova pupčanika unutar fetalnog abdomena može biti teška i zbog toga se ova metoda ograničava na rane gestacije. Mi trenutno koristimo intersticijalni laser pre 16 do 17. nedelje, bipolarnu koagulaciju pupčanika do 27. nedelje, a posle toga selektivni fetioid se retko izvodi pomoću ultrazvučno vođene ligacije šavom [26,27].

TRETMAN JEDNE FETALNE SMRTI

U slučaju smrti jednog blizanca, može doći do rešenja problema TTTS, ali je neophodan pažljiv monitoring preživelog blizanca, u smislu detekcije akutnih transfuzionih sekvela [4]. Rađene su analize fetalne krvi, posle kojih su davane intrauterine transfuzije, u cilju poboljšanja fetalnog preživljavanja i možda redukcije neuroloških sekvela kod preživelog. Međutim, izgleda da urgentna transfuzija kasni u prevenciji neuroloških sekvela i može voditi u povećanje preživljavanja fetusa sa oštećenjima mozga. Takođe, promptni porođaj ne poboljšava ishod za preživelog blizanca, verovatno zbog toga što je insult već delovao. Za razliku od ovoga, konzervativni tretman sa ultrasonografskim praćenjem i upotrebom magnetne rezonance, omogućava detekciju ozbiljnih neuroloških oštećenja. Abnormalni kranijalni ultrasonografski nalazi se javljaju u oko 50% preživelih. Kada monitoring ukazuje na visok rizik od neuroloških sekvela, može se razmišljati o terminaciji trudnoće. Naravno, jasno je da je prevencija intrauterine smrti jednog blizanca i sekvela najbolji put; tako je pažljivi monitoring TTTS trudnoća krucijalan u omogućavanju dijagnostike preteće (neposredne) smrti, pre nego same fetalne smrti [29]. Kada preči intrauterina smrt, porođaj, laser ili barem okluzivni fetioid mogu prevenirati ove razarajuće komplikacije. Konačno, uprkos sporadičnim prikazima subkliničke koagulopatije kod majki, posle intrauterusne smrti jednog blizanca, nema dokaza koji bi implicirali diseminovanu intravaskularnu koagulaciju, kao sekvelu intrauterine smrti jednog MC blizanca [28].

ZAKLJUČAK

Randomizirane kontrolisane studije (RTC) - Komparacija ishoda različitih terapijskih modaliteta je teška bez RTC. Dve takve studije su kompletirane. Saade i

saradnici u svojoj multicentričnoj RTC porede serijske amnioredukcije sa septostomijom - nema razlike u ukupnom preživljavanju [18]. Eurofetus trial poredi serijske amnioredukcije sa laserskom koagulacijom u trudnoćama sa TTTTS <26 nedelja gestacije. U ovoj studiji, preživljavanje, gestaciona starost pri porođaju i telesna masa, bile su značajno više, a PVL niže u grupi tretiranoj laserom u poređenju sa amnioredukcijama, mada nije dostignuta željena snaga za morbiditet. Glavni nalaz studije je međutim bio loš rezultat za obe grupe [30]. Dvostruko intaktno preživljavanje je postignuto samo u trećini slučajeva sa boljim od tretmana. Veoma slične rezultate pokazala je i studija Senat i saradnika iz 2004.godine [2]. Studija koja poredi serijske amnioredukcije sa laserskom ablacijom u stage II-IV TTTTS je u toku u USA.

LITERATURA

1. Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackeloer B.J.: Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 180 (1999), pp. 717-724.
2. Senat M.V, 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*, 351 (2004), pp. 136-144.
3. Blickstein I, Keith GL.: Multiple pregnancy 2nd edition; Epidemiology, Gestation and Perinatal outcome. 2006. Informa Healthcare. London, UK.
4. Šulović N, Dunjić M, Stanisic S, Savić Lj.: Abnormality of twin pregnancy: fetus papyraceus - case report. XVI FIGO congress of Gynecology and Obstetrics. 2000, Washington.
5. Salomon LJ, Ville Y.: Twin-to-twin transfusion syndrome: diagnosis and treatment. *Bull Acad Natl Med*. 2008. Nov;192(8):1575-86.
6. Šulović N: "Ultrasonografija multiplih trudnoća". Monografija, 1st ed. Kosovska Mitrovica: Medicinski fakultet; 2011. (Serbian)
7. Chiossi G, Quigley MR, Esaka EJ, Novic K, Celebrezze JU, Golde SH, et al.: Nutritional supplementation in monochorionic diamniotic twin pregnancies: impact on twin-twin transfusion syndrome. *Am J Perinatol*. 2008. Nov;25(10):667-72.
8. Rossi AC, D'addario V.: Diagnosis and management of Twin-Twin transfusion syndrome. *Minerva Ginecol*. 2009. Apr;61(2):153-65.
9. Cincotta RB, Gray PH, Gardener G, Soong B, Chan FY.: Selective fetoscopic laser ablation in 100 consecutive pregnancies with severe twin-twin transfusion syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009. Feb;49(1):22-7.
10. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR.: Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. May;22.
11. [Best Evidence] Fox C, Kilby MD, Khan KS. Contemporary treatments for twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005. Jun;105(6):1469-77.
12. De Lia J, Emery MG, Sheafor SA, et al.: Twin transfusion syndrome: successful in utero treatment with digoxin. *Int J Gynaecol Obstet*. 1985 Jun; 23:197-201.
13. Kontic-Vucinic O, Sulovic N, Radunovic N.: Twin to twin transfusion syndrome - our experience in treatment by amniodrainage and amniotic septostomy. XIX European Congress of Perinatal and Neonatal Medicine, Athens. 2004 October; FC3.8.2.
14. Kontic-Vucnic O, Radunovic N, Sulovic N, Bratic D, Mitrovic M, Pilic I.: Treatment of twin to twin transfusion syndrome by amniodrainage and amniotic septostomy. The fetus as a patient. *Sveti Stefan* 2005. str.49.
15. Trespidi L, Boschetto C, Caravelli E, Villa L, Kustermann A, Nicolini U.: Serial amniocentesis in the management of twin-twin transfusion syndrome: When is it valuable? *Fetal Diagn Ther*. 1997 12:15-20.
16. Saade GR, Belfort MA, Berry DL, et al.: Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. *Fetal Diagn Ther*. 1998 Mar-Apr; 13:86-93.
17. Johnson JR, Rossi KQ, O'Shaughnessy RW.: Amnioreduction versus septostomy in twin-twin syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Nov; 185:1044-1047.
18. Saade GR, Moise K, Droman K, et al.: A randomized trial of septostomy versus amnioreduction in the treatment of twin oligohydramnios polyhydramnios sequence (tops). *Am J Obstet Gynecol*. 2003 187:S54.
19. Ville Y, Hecher K, Gagnon A, et al.: Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynecol*. 1998 Apr; 105:446-453.
20. De Lia JE, Kuhlmann RS, Lopez KP.: Treating previable twin-twin transfusion syndrome with fetoscopic laser surgery: outcomes following the learning curve. *J Perinatal Med*. 1999 27:61-67.

21. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al.: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May; 188:1333-1340.
22. Hecher K, Diehl W, Zikunig L, et al.: Endoscopic laser coagulation of placental anastomoses in 200 pregnancies with severe mid-trimester twin-to-twin transfusion syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Sep; 92:135-139.
23. Sutcliffe AG, Sebire NJ, Pigott AJ, et al.: Outcome for children born after in utero laser ablation therapy for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynecol.* 2001 Dec; 108:1246-1250.
24. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, et al.: Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG.* 2007;114(6):694-8.
25. Ilagan JG, Wilson RD, Bebbington M, Johnson MP, Hedrick HL, Liechty KW, Adzick NS.: Pregnancy outcomes following bipolar umbilical cord cauterization for selective termination in complicated monochorionic multiple gestations. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 23(2):153-8. Epub 2007 Nov 26.
26. Rossi AC, D'Addario V.: Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Feb; 200(2):123-9.
27. Beck V, Lewi P, Gucciardo L, Devlieger R. Preterm prelabor rupture of membranes and fetal survival after minimally invasive fetal surgery: a systematic review of the literature. *Fetal. Diagn. Ther.* 2012; 31(1),1-9.
28. O'Donoghue K, Rutherford MA, Engineer N, Wimalasundera RC, Cowan FM, Fisk NM.: Transfusional fetal complications after single intrauterine death in monochorionic multiple pregnancy are reduced but not prevented by vascular occlusion. *BJOG.* 2009 May;116(6):804-12. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02128.x.
29. Mitrović M. Kontić O. Šulović N. Radunović N.: Nadzor trigemine trudnoće - komplikacije i ishodi - prikaz pet slučajeva. *Novine u perinatalnoj medicini.* Budva, 2004.
30. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP.: Interventions for twin- twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 701-711.

ENGLISH

THERAPEUTIC MODALITIES OF TWIN TO TWIN TRANSFUSION SYNDROME

Šulović N.¹, Marjanović S.¹, Šulović Lj.², Jovanovic M.³, Lukač A.⁴

¹ Department of Gynecology and Obstetrics - Faculty of Medicine, University of Pristina

² Department of Pediatrics - Faculty of Medicine, University of Pristina

³ Health center Gnjilane

⁴ Health center Rozaje

SUMMARY

Twin to twin transfusion syndrome (TTTTS) accounts for approximately 10% of monochorionic twin pregnancies and, if left untreated, is associated with high morbidity and mortality rate. A net transfusion of blood flow from one fetus (donor twin) to the other (recipient twin) via placental vascular anastomoses has been supposed as the major etiology of TTTTS. The donor twin becomes hypovolemic and oliguria, oligohydramnios, and a variable degree of growth restriction develop, whereas the recipient twin manifests polyuria, polyhydramnios, and hydrops in response to hypervolemia. TTTTS can be treated by either serial amniocentesis or selective fetoscopic laser coagulation of the communicating vessels. The rationale for removal of large volumes of amniotic fluid is to prevent preterm delivery secondary to polyhydramnios and to improve fetal circulation by reducing pressure on the chorionic plate. On the other hand, the goal of laser therapy is to occlude vascular anastomoses, thereby interrupting intertwin blood exchange. Although laser treatment is associated with increased survival rate and reduced neurologic complications, compared with amnioreduction, it requires highly specialized centers, whereas serial amniocentesis has the advantage of being performed worldwide. Therefore, the optimal treatment for pregnancies complicated with TTTTS is still controversial.

Keywords: amniocentesis, septostomy, amnioreduction, selective feticid, fetal and neonatal survival, laser therapy, neurologic morbidity, twin-twin transfusion syndrome.