

Blizanačke trudnoće - rizik za majku i dijete

Tomašić, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:064034>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Martina Tomašić

BLIZANAČKE TRUDNOĆE – RIZIK

ZA MAJKU I DIJETE

Diplomski rad

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Martina Tomašić

BLIZANAČKE TRUDNOĆE – RIZIK

ZA MAJKU I DIJETE

Diplomski rad

Osijek, 2022.

Rad je ostvaren u KBC-u Osijek.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Vesna Milas, dr. med., pedijatar neonatolog

Rad ima 41 list i 20 tablica.

ZAHVALA

Srdačno zahvaljujem svojoj mentorici prof. prim. dr. sc. Vesni Milas, dr. med na prihvaćanju mentorstva te iskazanom povjerenju i strpljenju u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i prof. Kristini Kralik na savjetima i pomoći pri analizi statističkih podataka.

Naposljetku, zahvaljujem svojoj obitelji, dečku i svima ostalima koji su mi pružali podršku i razumijevanje tijekom svih godina mog školovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Blizanačke trudnoće – od povijesti do danas	1
1.2. Embriološki razvoj blizanaca	1
1.3. Neplodnost i metode potpomognute oplodnje	1
1.4. Dijagnoza blizanačke trudnoće	2
1.5. Specifičnosti blizanačke trudnoće te važnost antenatalne skrbi	3
1.6. Načini poroda blizanačkih trudnoća	5
1.7. Međuovisnost blizanačke trudnoće i zdravstvenog stanja majke	6
2. CILJEVI RADA	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1. Ustroj studije	9
3.2. Ispitanici	9
3.3. Metode	9
3.4. Statističke metode	10
4. REZULTATI	11
4.1. Razlike u karakteristikama novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola u razdoblju 2019. – 2021.	11
4.2. Razlike među blizancima tijekom promatranog razdoblja	16
4.3. Razlike između novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola obzirom na promatranu godinu	19
4.4. Razlike u karakteristikama majki ispitivanih skupina	22
5. RASPRAVA	27
5.1. Razlike u karakteristikama novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola u razdoblju 2019. – 2021.	27
5.2. Razlike među blizancima tijekom promatranog razdoblja	29
5.3. Razlike između novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola obzirom na promatranu godinu	30
5.4. Razlike u karakteristikama majki ispitivanih skupina	31
6. ZAKLJUČCI	34
7. SAŽETAK	35
8. SUMMARY	36
9. LITERATURA	37
10. ŽIVOTOPIS	41

POPIS KRATICA

β -HSB – beta hemolitički streptokok grupe B (lat. *Streptococcus β -haemolyticus*)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

FT3 – slobodni trijodtironin (engl. *free triiodothyronine*)

GIFT – intratubarni transfer gamete (engl. *gamete intrafallopian transfer*)

HELLP – sindrom hemolize, patološki testovi jetrene funkcije, trombocitopenije (engl. *hemolysis, elevated liver function tests, low platelets*)

HLA – humani leukocitni antigen

HPL – ljudski placentalni laktogen (engl. *human placental lactogen*)

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *intracytoplasmic sperm injection*)

IUGR – unutar maternični zastoj rasta (engl. *intrauterine growth restriction*)

IUI – unutar maternična inseminacija (engl. *intrauterine insemination*)

IVF – *in vitro* fertilizacija

PHD – patohistološka dijagnostika

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom izazvan koronavirusom broj 2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*)

SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

TgAb – antitijela na tireoglobulin (engl. *thyroglobulin autoantibodies*)

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

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

ZIFT – intratubarni transfer zigote (engl. *zygote intrafallopian transfer*)

1. UVOD

1.1. Blizanačke trudnoće – od povijesti do danas

Blizanačke su trudnoće oduvijek izazivale zanimanje šire javnosti, a među najranijim primjerima spominju se Apolon i Diana iz drevne mitologije. Prvi službeni znanstveni podatci o blizanačkim porodima datiraju iz 1848. godine, dok je prvi pokušaj osnivanja registra blizanaca nastao na području SAD-a. Sekvencioniranje genoma i usmjerenje k personaliziranoj medicini ponovno je istaknulo bitnu ulogu blizanaca u razvoju moderne medicine (1). Trend sve učestalijih blizanačkih trudnoća, nerijetka je pojava u mnogim zemljama svijeta, pa tako i u Republici Hrvatskoj (2). Mnogi znanstvenici vjeruju kako će se, uslijed daljnjeg razvoja medicine, ali i promjenom svakodnevnog životnog stila, nastaviti proces kontinuiranog rasta incidencije blizanačkih trudnoća (3).

1.2. Embriološki razvoj blizanaca

Oko dvije trećine rođenih blizanaca su dizigotni ili fraternalni blizanci, a nastaju iz dviju jajnih stanica. Takva djeca nisu međusobno genetski slična više nego druga braća i sestre, mogu biti ista ili različita spola te svaki ima zaseban amnion i zasebnu korionsku šupljinu. U određenim slučajevima, među onima dizigotnima, bilježi se eritrocitni mozaicizam, odnosno pojava da se u njihovoj krvi pronalaze eritrociti koji su različitog genetskog podrijetla. Eritrocitni mozaicizam nastaje uslijed velike blizine njihovih posteljica te priljublivanjem jedne uz drugu (4, 5). Blizanačka djeca koja nastaju iz jedne zigote nazivaju se monozigotni ili identični blizanci. Njihova je učestalost manja u odnosu na fraternalne blizance. Svaki od monozigotnih blizanaca može imati vlastiti amnion i korion ili ih može dijeliti s drugim blizancem, a to ovisi o vremenu nastupa diferencijacije. Prva podjela se može dogoditi na dvostaničnom stadiju te u tome slučaju nastaju dvije zasebne zigote. Implantacija blastocista je odvojena te svaki embrio ima zasebnu korionsku šupljinu i posteljicu. Nadalje, podjela se može dogoditi i u ranoj blastocisti. Embrionalni čvorić se podijeli u dvije odvojene skupine stanica, smještene unutar iste blastocele. Ti zametci imaju zajednički korion, a zasebne amnionske šupljine. Rijetko se događa, ali je moguće, da se razdvajanje zbiva u stadiju dvoslojnog zametnog štita. Tada dolazi do nastanka dviju zametka koji dijele jednu posteljicu, jedan korion te jedan amnion (6).

1.3. Neplodnost i metode potpomognute oplodnje

U hrvatskom jeziku, termin neplodnost odgovara terminu sterilitet, te se pojmovi primarna i sekundarna neplodnost izjednačuju s pojmovima primarni i sekundarni sterilitet. Primarni se sterilitet definira kao stanje u kojem par, u svom reprodukcijском razdoblju uz nezaštićene i redovne spolne odnose tijekom minimalno godinu dana, ne ostvaruje trudnoću. Sekundarni

sterilitet označava nepostizanje trudnoće nakon minimalno jedne prethodne trudnoće, dok se umanjena plodnost definira kao stanje u kojem se trudnoća može ostvariti, ali je za to potreban dulji vremenski period u odnosu na prosječno vrijeme (7, 8).

Osnovna podjela uzroka neplodnosti obuhvaća: nepravilnu proizvodnju ili transport sjemena, nepravilnu proizvodnju jajne stanice, poremećaj kontakta gameta, te ostali uzroci. Prvo je dijete u svijetu, nakon uspješne izvantjelesne umjetne oplodnje, rođeno 1978. godine, a u Republici Hrvatskoj već 1983. godine. Kao primarni razlog neplodnosti, navodi se nerijetko odgađanje prve trudnoće te sve starija dob majki. Dokazano je kako neplodnost do 25. godine života obuhvaća 7 % žena, dok se nakon 35. godine taj broj povećava na 22 % (7).

Najučestalije metode potpomognute oplodnje su: GIFT, IUI, ZIFT, ICSI te temeljna metoda IVF. Ova potonja započinje indukcijom ovulacije primjenom hCG-a. Nakon otprilike 36 sati nastupa aspiracija oocita uz upotrebu transvaginalnog ultrazvuka. Slijedi analiza stanica. Potom nastupa inseminacija. Uzimajući u obzir dob žene, u maternicu se unose dva ili tri zametka, a postoji i opcija zamrzavanja zametaka. Utvrđeno je kako uspjeh po pojedinačnom ciklusu, neovisno o metodi koja se rabila, iznosi 12 do 35 %. Nakon primjene neke od metoda potpomognute reprodukcije, višeploidne trudnoće se uočavaju u 18 do 25 % slučajeva te su upravo navedene metode njihov primarni uzrok (7).

1.4. Dijagnoza blizanačke trudnoće

Osnovu dijagnoze blizanačke trudnoće čine: anamneza, klinički pregled te ginekološki ultrazvuk. Dob majke nakon 35. godine života, često se dovodi u vezu s blizanačkom trudnoćom. Anamneza liječene neplodnosti nerijetko predstavlja značajan prediktivni čimbenik mogućnosti blizanačke trudnoće (9).

Klinički pregled sam po sebi ne može postaviti konačnu dijagnozu blizanačke trudnoće, ali nesrazmjer veličine maternice i trajanja amenoreje ima značajnu važnost, posebice u drugom tromjesečju trudnoće. Na potencijalnu blizanačku trudnoću ukazuje duljina između simfize i fundusa veća otprilike 5 cm u usporedbi s tjednima trudnoće (9).

Ultrazvuk predstavlja temelj dijagnoze svake trudnoće, pa tako i blizanačke. Iako rijetko, i dalje postoje sredine u kojima ultrazvuk nije široko dostupan te se u takvim slučajevima čak 13 % blizanačkih trudnoća otkrije u samom trenutku poroda. Pozornost treba obratiti i na nekolicinu majki koje, čak i u današnje vrijeme tehnološkog i društvenog razvoja, ne provode redovito propisanu kontrolu trudnoće. Zigotnost blizanačke djece se može sa sigurnošću utvrditi samo u slučaju monoamnijskih ili monokorionskih blizanaca, te su oni uvijek jednozigotni. Ultrazvuk

ima jedinstvenu zadaću pri mjerenju veličine membrane koja odvaja plodove, ali i pri pronalasku tzv. Lambda znaka. U situacijama kada je navedena spojnica debljine 2 mm ili više, može se sa sigurnošću ustanoviti egzistencija bikorionskih fetusa (9).

PHD ima još veći stupanj pouzdanosti. Provedba poroda posteljice treba uslijediti s iznimnom pažnjom te nastojanjem ispravne diferencijacije koriona i amnijske šupljine. Sam spol fetusa ne pomaže s većim udjelom u diferencijaciji zigotnosti. Utvrđivanje DNA odnosno HLA sustava antigena posjeduje dijagnostičku vrijednost. Trenutno nije poznat jedinstven biokemijski test koji bi dokazao, odnosno isključio blizanačku trudnoću (9).

1.5. Specifičnosti blizanačke trudnoće te važnost antenatalne skrbi

U odnosu na jednoplodne trudnoće, blizanačke karakterizira veći udio mogućih komplikacija. U njima raste i opasnost neželjenog pobačaja. Također, udio prirođenih malformacija veći je u blizanaca u odnosu na ostalu djecu. Rizik je veći među monozigotima. Perinatalna smrtnost češća je u skupini blizanaca, a glavni uzročni čimbenik je prijevremeni porod (9).

Prerastegnutost maternice čini značajan faktor koji vodi do prijevremenog porođaja. U pravilu, djeca iz blizanačkih trudnoća su manje gestacijske dobi u usporedbi s onom neblizanačkom, a manje su i porođajne mase te porođajne dužine. Značajniji rizik ugroze je među monoamnijskim blizancima u usporedbi s ostalim tipovima, a temeljni razlog njihove intrauterine smrti je križanje pupkovina te posljedični prekid opskrbe krvotoka. Uočeno je kako blizanačka djeca prestaju pratiti krivulju rasta jednoplodne djece nakon 28. tjedna gestacije. Ne postoji jedinstvena shema o tome koliko je često potrebno ocjenjivati napredovanje djece iz blizanačke trudnoće, no među mnogim je stručnjacima uvriježen postupak nadzora svaka četiri tjedna, odnosno iznimno svaka dva tjedna ili češće. Značajnu ugrozu među blizanačkom djecom čine hipoksija te anemija, stoga se uz kardiokografiju izrađuju biofizički obrasci jedinstveni za svaki fetus te sve važnije mjesto zauzimaju doplerski parametri pupčane arterije, ali isto tako i fetalne aorte te moždanih krvnih žila (10, 11).

Nerijetko se ističe kako je perinatalni tijek prvorođenog djeteta iz blizanačkog para superiorniji u odnosu na drugorođeno dijete. Najčešće se bilježi veći rizik trauma, hipoksije ili anoksije drugorođenog djeteta. Međutim, iako dio tih odstupanja i u današnje vrijeme postoji, sve više novijih spoznaja ističe izjednačavanje ishoda prvorođenog i drugorođenog blizanca. Glavni se čimbenik, koji predvodi smanjenje navedenih razlika, krije u kontinuiranom poboljšanju zdravstvenih uvjeta te pružanju sve stručnije zdravstvene zaštite (12, 13).

Rijetka, ali zato fascinantna pojava su spojeni blizanci koji nastaju ukoliko se dioba zigote zbiva kasnije u odnosu na diferencijaciju embrionalnog štita. Spoj se može nalaziti na prednjem ili na stražnjem dijelu tijela, a isto tako na području glave ili na području zdjelice (9).

Akardijus predstavlja vrlo opasnu komplikaciju monokorionskih blizanaca, ali je srećom i iznimno rijetka komplikacija. Anomalija je to pri kojoj jedan od blizanačkih fetusa ne posjeduje razvijeno srce, već je njegov život održiv isključivo putem krvnih anastomoza posteljice koje ga povezuju sa zdravim blizancem. Akardijus često nije zasebna anomalija, već otvara vrata nastanku drugih funkcionalnih poremećaja, kao što su zastoj u rastu, anemije ili kongestivne greške srca (14).

Zanimljiva je spoznaja da se u većine monokorionskih blizanaca pronalazi određeni stupanj vaskularnih komunikacija. U pravilu, te su komunikacije ravnomjerne, odnosno volumen krvi koji odlazi iz blizanca isti je volumenu krvi koji mu se povratno vraća. Ozbiljan problem predstavlja nastanak fetu-fetalne transfuzije s posljedičnom hemodinamičkom neravnotežom uslijed promjene toka krvi gotovo isključivo prema jednom fetusu iz blizanačkog para. Unatoč velikom udjelu perinatalnog morbiditeta, ne postoji jedinstveni stav oko uspješnog dijagnostičkog, ali niti oko terapijskog postupka. Injiciranje označenih crvenih krvnih stanica u pupčanu venu je samo jedna od mogućnosti. Među najjednostavnijim upotrebljivanim postupcima je serijska amniocenteza fetusa s razvijenim polihidramnijem, ali pri tome udio preživjelih plodova nije zadovoljavajući. Sljedeća korištena metoda je fetoskopski potpomognuta laserska okluzija zajedničkih žila. Treća i vrlo rijetka metoda se odnosi na selektivni fetocid. Fetus koji daje krvi posljedično je anemičan, blijede boje kože te hipotoničan, dok je fetus koji dobiva krvi preispunjen njome te se u konačnici razvija i hidrops. Konačni ishod u oba blizanca je nastanak srčane insuficijencije (9).

Naziv diskordantni blizanac odnosi se na fetus iz blizanačke trudnoće koji je nejednake veličine u usporedni s drugim plodom. U većini slučajeva egzaktne uzroci nisu poznati. Međutim, u jednojajčanih blizanaca kao vodeći uzrok javlja se hemodinamička neuravnoteženost, dok je među fraternalnim blizancima češće genska podloga, ali i poremećaji placentacije. Za uspostavu dijagnoze, važna je serijska biometrija ultrazvukom. Disproporcija opsega abdomena među plodovima veća od 20 mm smatra se najtočnijim prediktorom dijagnoze diskordantnog rasta. Najlošiji ishod nastupa ukoliko je razlika mase plodova veća od 25 %. Terapijski postupak ovisi o statusu majke i djeteta, pri čemu se raspon kreće od hospitalizacije i praćenja do inducirano porađaja (15).

U slučajevima blizanačkih trudnoća, raste i rizik nastupa intrauterine smrti. Prema raspoloživim podatcima, zna se kako je opasnost izraženija pri istospolnim blizancima i to uz međusobnu razliku masa veću od 250 grama. Također, značajniji rizik je i u monokorionskih plodova. Bolje su prognoze ukoliko smrt nastupi u ranijoj gestacijskoj dobi, dok opasnost izrazito počinje rasti nakon 20. tjedna trudnoće. Posljedično, najistaknutija se ugroza preostalog ploda i majke javlja u obliku poremećaja zgrušavanja krvi uslijed taloženja fibrina na posteljici preminulog fetusa (9).

S obzirom na sve ranije navedene rizike blizanačkih trudnoća, od povećane incidencije općih komplikacija pa do pojave komplikacija specifičnih isključivo za ovo stanje, naglasak se mora staviti na još temeljitijem provođenju antenatalne skrbi. Najveću bojazan, i dalje, uzrokuje nastup prijevremenog poroda, stoga ne čudi kako još uvijek ne postoji jasan konsenzus oko preventivne hospitalizacije takvih trudnica niti ostalih oblika zaštite plodova i majke (16).

1.6. Načini poroda blizanačkih trudnoća

Porodi blizanaca su nerijetko praćeni raznim komplikacijama, stoga je preporučen izniman oprez. U svrhu što boljeg ishoda poroda i minimaliziranja komplikacija, razvijene su sveobuhvatne smjernice postupanja u takvim situacijama. Nalaže se iskusni voditelj opstetričkog tima, a osnovu nadzora, kao i u neblizanačkim porodima, čini kardiotokografija. Članovi tima bi trebali biti upoznati sa krvnom slikom roditelje te potencijalnim opterećujućim stanjima. U svakom trenutku, na raspolaganju treba biti anesteziolog te osobe s neonatološkim iskustvom kako bi se pravovremeno moglo reagirati u svim hitnim situacijama. Najčešći stav blizanaca je da su oba u stavu glavom. Zatim slijedi stav u kojem se prvi blizanac nalazi u stavu glavom, a drugi blizanac u stavu zatkom, odnosno poprijeko. Na stav blizanaca utječu: gestacijska dob, porođajna masa i dužina, količina plodne vode, ali i mnoštvo drugih čimbenika. Pravilo je da ukoliko je prvi blizanac u stavu glavom, a drugi blizanac nema kontraindikacije za vaginalni porod, učini se porod vaginalnim putem. Smjernice za porod kod kojih je prvi blizanac stava zatkom i dalje nisu usuglašene. Ponekad se javlja, iako rijetko, i pojava zakvačenih blizanaca. U tim je situacijama prvo dijete stava zatkom, a drugo dijete stava glavom te se priljube u području vrata. U takvim je situacijama obvezno izvršiti carski rez (9).

Drugo se dijete iz blizanačkog para najčešće rađa par minuta nakon prvoga. U slučajevima kada nisu prisutne komplikacije i srčana akcija drugog fetusa je uredna, porod drugog djeteta može nastupiti i nakon većeg vremenskog intervala. U slučajevima izrazito niske gestacijske dobi, odgađanje poroda drugog blizanca može biti poželjno te se dovodi u vezu s boljom

perinatalnom prognozom. U današnje vrijeme, i dalje, najveći udio među načinima blizanačkih poroda zauzima carski rez (10, 11).

1.7. Međuovisnost blizanačke trudnoće i zdravstvenog stanja majke

Neprekidne promjene načina života, uvelike su pridonijele sve kasnijem odlučivanju žena za ulogu majke. Uz poodmaklu dob majki, temeljni ugrožavajući čimbenik uredne trudnoće predstavljaju i sve lošiji zdravstveni obrasci populacije tijekom godina, a naročito se zapaža porast incidencije kardiovaskularnih bolesti, šećerne bolesti tip 2 te ostalih endokrinoloških bolesti (17, 18).

Iako mnoga akutna stanja u trudnica s razlogom izazivaju zabrinutost, ne smije se zanemariti rizik kojeg sa sobom nose kronične bolesti. Blizanačke su trudnoće same po sebi klasificirane kao rizične, a njihova pojava, uz kronične bolesti majke, izaziva dodatnu zabrinutost svakog liječnika (19).

Šećerna bolest tipa 2 je još ne tako davno u povijesti predstavljala bitno ograničenje uredne trudnoće. Perinatalni mortalitet uvelike je smanjen uporabom inzulina u oboljelih trudnica. Opasnost pojave kongenitalnih malformacija u plodova majki dijabetičarki seže i do 20 %. Razlog se često nalazi u samoj bolesti, ali može biti posljedica i nepovoljnog djelovanja primijenjenih lijekova. Dijabetičarke često uz osnovnu bolest imaju pridruženu hiperlipidemiju, a dobro poznato teratogeno svojstvo statina zahtijeva žurni prekid njihove konzumacije. Isto tako, trudnice, koje su prethodno kontrolirale bolest oralnom primjenom hipoglikemika, moraju biti upućene na terapiju inzulinom. Zaseban entitet je gestacijski dijabetes potpomognut utjecajem prolaktina, progesterona te HPL-a (9).

Fiziološke promjene srčanožilnog sustava ponekad izazivaju nepotrebnu bojazan među trudnicama. Porast otkucaja srca u minuti te udarnog volumena zbirno dovode do povećanja ukupnog srčanog minutnog volumena. Razlog se nalazi u potrebi uspostavljanja uteroplacentne cirkulacije uz pomoć veće količine priljeva krvi u srce, ali i smanjenja cirkulacijskog otpora što za posljedicu može imati blago sniženje krvnog tlaka. Oprez je potreban ukoliko se u trudnica uoči hipertenzija koja nerijetko predstavlja prvi korak pri postavljanju dijagnoze preeklampsije. Temelj patologije preeklampsije počiva u poremećaju migracije trofoblasta i pretvorbe spiralnih krvnih žila. Nažalost, i u povijesti hrvatske medicine postoje podatci o izrazito lošim ishodima preeklampsije/eklampsije uslijed neadekvatnih dijagnostičkih te terapijskih postupaka. Tako je 1977. godine ukupan perinatalni mortalitet izazvan

preeklampsijom/eklampsijom iznosio nezavidnih 36,2 %. Veći se rizik hipertenzije bilježi, kao i uslijed drugih oboljenja, ukoliko su umjesto jednog prisutna dva ploda (20).

Trudnica je sa svojim plodovima konstantno izložena nizu virusnih te bakterijski uzročnika, ali i protozoima. Fetusi su, u odnosu na imunološko djelovanje u odraslog pojedinca, imunološko kompromitirani. Razne su infekcije potencijalni uzročnici gubitka trudnoće ili, pak, nastanka nekih od dobro znanih sindroma. Svijet se posljednjih godina suočava s velikim gubitcima izazvanim SARS-CoV-2 infekcijom, koji nisu zaobišli ni blizanačke trudnoće. Povećan se mortalitet fetusa zaraženih majki objašnjava mogućnošću vertikalnog transporta te promjena na posteljici koje potencira sam uzročnik (21).

Prema podacima koje pružaju epidemiološke službe prosječno je 80 % žena u trudnoći konzumiralo neke lijekove. Najučestalija potrošnja se zabilježila u drugom dijelu trudnoće, i to potrošnja antiemetika i analgetika. Zbog tereta rizika, kojeg sa sobom nosi ovo područje djelovanja medicine, izuzetno je bitno poznavati opće principe djelovanja lijekova u trudnica (20).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovog rada su:

- odrediti incidenciju blizanačkih trudnoća u 3 jednogodišnja razdoblja (2019., 2020. i 2021.)
- u blizanaca ispitati
 - postojanje rizičnih čimbenika pri porodu
 - neonatalni ishod
- usporediti neonatalni ishod u oba blizanca
- istražiti postoje li pojačani rizici tijekom takve trudnoće u majke
- ispitati postoje li različitosti u gore navedenom tijekom navedenog razdoblja

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedena je studija parova s povijesnim podacima, a istraživanje je rađeno u KBC-u Osijek.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su blizanci (i njihove majke) rođeni tijekom 3 godine (2019., 2020. i 2021.) u KBC-u Osijek. U svrhu formiranja kontrolne skupine, svakom djetetu iz blizanačke trudnoće je pridruženo dijete rođeno prvo poslije njega, a njihove majke čine kontrolnu skupinu majkama iz blizanačkih trudnoća. Svi ispitanici su ili liječeni u Klinici za pedijatriju – u Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje, ili su ležali u Rodilištu. U istraživanje su uključena donesena i nedonesena novorođenčad, a isključeni su mrtvorodeni.

3.3. Metode

Tijekom provedbe istraživanja korištena su otpusna pisma sa Zavoda za neonatologiju i intenzivno liječenje, novorođenačke liste iz Rodilišta te podatci iz rađaonskih protokola. Zabilježen je broj blizanačkih trudnoća za svaku godinu ovog istraživanja (2019. – 2021.). O novorođenčadi su uzimani opći podatci: spol, gestacijska dob, APGAR vrijednost u 1. i 5. minuti, rodna masa, rodna dužina, duljina hospitalizacije, način poroda (vaginalni, elektivni carski rez, urgentni carski rez) te tip blizanaca (biamnijski bikorionski, biamnijski monokorionski, monoamnijski monokorionski). Zabilježene su komplikacije u trudnoći i porodu: pupčane vrpce (pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa, pogrešno hvatanje pupčane vrpce), posteljice (abrupcija posteljice, predležuća posteljica), plodne vode (zelena plodna voda, poremećaj količine plodne vode, SIAI), TTTS, prijevremeno prsnuće vodenjaka te anomalan stav novorođenčeta. Promatrana je klinička slika koja obuhvaća: IUGR, fetalnu asfiksiju, diskordantni rast blizanaca, infekcije, žuticu, moždano krvarenje, dišnu patnju i potrebu za neinvazivnom/invazivnom respiratornom potporom, sumnja na metaboličku bolest, anemija te retinopatija nedonoščeta. Zabilježeno je i postojanje: prirođenih mana kardiovaskularnog sustava (atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt, otvoren ductus Botalli, aortalna stenoza, plućna stenoza, aritmije), prirođenih mana središnjeg živčanog sustava (cerebralna leukomalacija, ciste mozga, konvulzije), prirođenih mana urogenitalnog sustava (retencija testisa, hidrokela, ageneza bubrega, dilatacija uretera), ostalih prirođenih mana (hepatitis, tumori jetre, hernije, gastroshiza, hipokalcemija) te postojanje teškoće hranjenja, prirođeno krivog vrata, kromosomskih anomalija i letalnog ishoda novorođenčadi. Zabilježeni su opći podatci o majkama: dob, broj dosadašnjih poroda i pobačaja, mjesto boravka (selo, grad). Bilježeno je postojanje ruptur perineuma ili rodnice uslijed poroda te

pozitivan β -HSB test. Gestacijske bolesti majke, koje su se bilježile, uključivale su: gestacijsku šećernu bolest, gestacijsku hipotireozu ili hipertireozu, gestacijsku anemiju, gestacijsku kolestazu te ostale gestacijske bolesti (gestacijska hipertenzija, preeklampsija, HELLP sindrom). Akutne bolesti majke su uključivale: nazofaringitis, urinarne infekcije i akutni abdomen. Kronične bolesti majke su uključivale: endometriozu, gastritis, šećernu bolest, hipotireozu/hipertireozu, trombofiliju, bronhalnu astmu, epilepsiju, depresivni sindrom i liječene prekancerozne/kancerozne tvorbe reproduktivnih organa. SARS-CoV-2 infekcija je uključivala majke sa dokazanom infekcijom i one majke s osnovanom sumnjom na postojanje infekcije, ali ista nije bila potvrđena testom.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Razlike u kontinuiranim varijablama između dvije nezavisne skupine testirale su se Mann Whitneyevim U testom (Hodges-Lehmanova razlika medijana i pripadni 95% raspon pouzdanosti), a između dviju zavisnih skupina Wilcoxonovim testom (uz pripadni 95% raspon pouzdanosti). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

4. REZULTATI

4.1. Razlike u karakteristikama novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola u razdoblju 2019. – 2021.

Istraživanje je provedeno na 142 para blizanaca (n=284) i njihovim majkama (n=142). Kontrolu čine djeca iz jednoplodnih trudnoća (n=284) i njihove majke (n=142).

Zapaža se da incidencija blizanačkih trudnoća raste tijekom promatranog razdoblja od 2019. do 2021. godine. U 2019. godini je iznosila 22/1000, dok je u 2021. godini bila 25/1000 trudnoća (Tablica 1).

Tablica 1. Incidencija blizanačkih trudnoća u razdoblju od 2019. do 2021. godine

	Incidencija prema godini istraživanja		
	2019.	2020.	2021.
Incidencija blizanačkih trudnoća na 1000 trudnoća	22	24	25

S obzirom na spol u istraživanju je podjednak broj djece muškog i ženskog spola, bez značajne razlike u odnosu na kontrolu. Od ukupno 228 (40,1 %) urgentni carski rez je uočen značajno više, 132 (46,5 %), među blizanačkim trudnoćama (χ^2 test, $P < 0,001$). IVF je zastupljeniji kod blizanačke trudnoće u odnosu na kontrolu (χ^2 test, $P < 0,001$).

Najučestalija komplikacija, koja se javila kod 176 (31 %) trudnoća, bila je prijevremeno prsnuće vodenjaka, i to značajnije češće kod kontrole blizanačke trudnoće (χ^2 test, $P = 0,004$). Također, pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa (χ^2 test, $P < 0,001$), zelena plodna voda (χ^2 test, $P = 0,002$), poremećaj količine plodne vode (χ^2 test, $P < 0,001$), te distocija (χ^2 test, $P = 0,03$), značajno su češće zapaženi kod kontrole blizanačke trudnoće.

Kod blizanačkih trudnoća značajnije češća komplikacija je anomalan stav (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 2).

Tablica 2. Razlike u raspodjeli obilježja između djece iz blizanačkih trudnoća i kontrola

	Broj (%) djece			p*
	Blizanačka trudnoća	Kontrola blizanačke trudnoće	Ukupno	
Spol				
muški spol	149 (52,5)	144 (50,7)	293 (51,6)	0,68
ženski spol	135 (47,5)	140 (49,3)	275 (48,4)	
BABC				
BABC	226 (79,6)	-	-	
BAMC	56 (19,7)	-	-	-
MAMC	2 (0,7)	-	-	
Način poroda				
Vaginalni	90 (31,7)	163 (57,4)	253 (44,5)	
carski urgentni	132 (46,5)	96 (33,8)	228 (40,1)	<0,001
carski elektivni	62 (21,8)	25 (8,8)	87 (15,4)	
IVF	84 (29,6)	17 (6)	101 (17,8)	<0,001
Komplikacije				
Pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa	26 (9,2)	57 (21,1)	83 (14,6)	<0,001
Abrupcija posteljice	5 (1,8)	8 (2,8)	13 (2,3)	0,40
Pogrešno hvatanje pupčane vrpce	3 (1,1)	5 (1,8)	8 (1,4)	0,73 [†]
Predležeca posteljica	0	7 (2,5)	7 (1,2)	0,02 [†]
SIAI	3 (1,1)	9 (3,2)	12 (2,1)	0,08
Zelena plodna voda	16 (5,6)	37 (13)	53 (9,3)	0,002
Poremećaj količine plodne vode	6 (2,1)	36 (12,7)	42 (7,4)	<0,001
Anomalan stav	43 (15,1)	7 (2,5)	50 (8,8)	<0,001
Prijevremeno prsnuće vodenjaka	72 (25,4)	104 (36,6)	176 (31)	0,004
Distocija	4 (1,4)	13 (4,6)	17 (3)	0,03

BABC – biamnijski bikorionski; BAMC – biamnijski monokorionski; MAMC – monoamnijski monokorionski; IVF – In vitro fertilizacija; SIAI – sindrom intraamnijske infekcije
 * χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Djeca iz blizanačkih trudnoća su značajno manje gestacijske dobi (Mann Whitney U test, $P = 0,005$), manje su mase (Mann Whitney U test, $P < 0,001$) i dužine (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), a duža im je i duljina hospitalizacije (Mann Whitney U test, $P = 0,02$), u odnosu na djecu iz kontrolne skupine (Tablica 3).

Tablica 3. Razlike promatranih varijabli djece iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95% CI)	P*
	Blizanačka trudnoća	Kontrola blizanačke trudnoće		
Apgar 1'	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	0 (0 – 0)	0,47
Apgar 5'	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	0 (0 – 0)	0,58
Gestacijska dob (dani)	254,5 (237 – 263)	256 (239,25 – 276)	6 (2 – 10)	0,005
Rodna masa (g)	2430 (2010 – 2800)	2850 (2082,5 – 3400)	440 (300 – 570)	<0,001
Dužina (cm)	46 (44 – 48)	48 (44 – 50)	2 (1 – 2)	<0,001
Duljina hospitalizacije	6 (4 – 12)	5 (3 – 10)	-1 (-1 do 0)	0,02

*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Žuticu je imalo 245 (43,1 %) djece, dišnu patnju je imalo njih 200 (35,2 %), a 191 (33,6 %) djeteta je trebalo neinvazivnu/invazivnu respiratornu potporu. Iako je više djece iz blizanačke trudnoće imalo žuticu, dišnu patnju te potrebu za neinvazivnom/invazivnom respiratornom potporom, nije se zapazila značajna statistička razlika između djece iz blizanačke trudnoće i njihovih kontrola. Od ukupno 46 (8,1 %) djece s fetalnom asfiksijom, značajno je više djece bilo iz blizanačke trudnoće, njih 39 (13,7) (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike u neonatalnom ishodu u djece iz blizanačke trudnoće i njihovih kontrola

	Broj (%) djece			P*
	Blizanačka trudnoća	Kontrola blizanačke trudnoće	Ukupno	
IUGR	37 (13)	41 (14,4)	78 (13,7)	0,63
TTTS	4 (1,4)	-	-	-
Diskordantni rast	24 (8,5)	-	-	-
Fetalna asfiksija	39 (13,7)	7 (2,5)	46 (8,1)	<0,001
Infekcije	104 (36,6)	116 (40,8)	220 (38,7)	0,30
Žutica	124 (43,7)	121 (42,6)	245 (43,1)	0,80
Moždano krvarenje	89 (31,3)	73 (25,7)	162 (28,5)	0,14
Dišna patnja	109 (38,4)	91 (32)	200 (35,2)	0,11
Neinvazivna/invazivna respiratorna potpora	101 (35,6)	90 (31,7)	191 (33,6)	0,33
Sumnja na metaboličku bolest	2 (0,7)	3 (1,1)	5 (0,9)	0,69 [†]
Anemija nedonoščeta	16 (5,6)	10 (3,5)	26 (4,6)	0,23
Retinopatija nedonoščeta	12 (4,2)	17 (6)	29 (5,1)	0,34

IUGR – unutar maternični zastoj rasta (eng. *intrauterine growth restriction*); TTTS – sindrom blizanačke transfuzije (eng. *twin-to-twin transfusion syndrome*)

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Kod 54 (9,5 %) djeteta su zabilježene prirođene mane kardiovaskularnog sustava, dok su kod 20 (3,5 %) djece zabilježene prirođene mane središnjeg živčanog sustava, bez značajnih razlika između djece iz blizanačkih trudnoća i djece iz kontrolnih trudnoća. Ni među ostalim prirođenim manama nisu zapažene značajne razlike između djece iz blizanačkih trudnoća i djece iz kontrolnih trudnoća.

Letalan ishod uslijed komplikacija je imalo 15 (2,6 %) djece, i to značajno češće djeca iz blizanačke trudnoće, njih 12 (4,2 %) (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u prirođenim manama i ishodu u djece iz blizanačke trudnoće i njihovih kontrola

	Broj (%) djece			P*
	Blizanačka trudnoća	Kontrola blizanačke trudnoće	Ukupno	
Prirođene mane KVS-a	22 (7,7)	32 (11,3)	54 (9,5)	0,15
Prirođene mane SŽS-a	13 (4,6)	7 (2,5)	20 (3,5)	0,17
Prirođene mane urogenitalnog sustava	5 (1,8)	10 (3,5)	15 (2,6)	0,18
Ostale prirođene mane i teškoća hranjenja	41 (14,4)	30 (10,6)	71 (12,5)	0,13
Prirođeni krivi vrat	4 (1,4)	4 (1,4)	8 (1,4)	>0,99 [†]
Kromosomske anomalije	1 (0,4)	3 (1,1)	4 (0,7)	0,37 [†]
Letalan ishod uslijed komplikacija	12 (4,2)	3 (1,1)	15 (2,6)	0,02

KVS – kardiovaskularni sustav; SŽS – središnji živčani sustav

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

4.2. Razlike među blizancima tijekom promatranog razdoblja

Nisu zapažene statistički značajne razlike u Apgar vrijednostima, rodnoj masi, dužini novorođenčadi niti u duljini hospitalizacije između prvorođenog i drugorođenog blizanca (Tablica 6).

Tablica 6. Razlike u obilježjima prvorođenog i drugorođenog blizanca

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95% CI)	P*
	Prvorođeni bliznac	Drugorođeni Bliznac		
Apgar 1'	10 (10 – 10)	10 (9 – 10)	0 (0 – 0)	0,63
Apgar 5'	10 (10 – 10)	10 (10 – 10)	0 (0 – 0)	0,89
Rodna masa (g)	2485 (2030 – 2810)	2350 (1940 – 2770)	-75 (-233,5 – 85,0)	0,35
Dužina (cm)	46 (44 – 48)	46 (43 – 48)	0 (-1 – 1)	0,63
Duljina hospitalizacije	6 (4 – 11)	6 (4 – 14)	0 (0 – 0)	0,38

*Wilcoxonov test (Hodges-Lehmannova razlika medijan)

Prvorodeni blizanci imaju značajno češće dijagnozu poremećaj količine plodne vode u odnosu na drugorođenog blizanca (χ^2 test, $P = 0,03$), dok drugorođeni blizanci značajnije češće imaju anomalan stav (χ^2 test, $P < 0,001$). U drugim obilježjima i komplikacijama nema zapaženih značajnih razlika između prvorodnog i drugorođenog blizanca (Tablica 7).

Tablica 7. Razlike u obilježjima i komplikacijama prvorodnog i drugorođenog blizanca

	Broj (%) djece			P*
	Prvorodeni bliznac	Drugorođeni bliznac	Ukupno	
Spol				
Muški	76 (53,5)	73 (51,4)	149 (52,5)	0,72
Ženski	66 (46,5)	49 (48,6)	135 (47,5)	
Pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa	15 (10,6)	11 (7,7)	26 (9,2)	0,41
Abrupcija posteljice	2 (1,4)	3 (2,1)	5 (1,8)	>0,99 [†]
Pogrešno hvatanje pupčane vrpce	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,1)	0,62 [†]
SIAI	2 (1,4)	1 (0,7)	3 (1,1)	0,62 [†]
Zelena plodna voda	9 (6,3)	7 (4,9)	16 (5,6)	0,60
Poremećaj količine plodne vode	6 (4,2)	0	6 (2,1)	0,03
Anomalan stav	6 (4,2)	37 (26,1)	43 (15,1)	<0,001
Prijevremeno prsnuće vodenjaka	38 (26,8)	34 (23,9)	72 (25,4)	0,59
Distocija	2 (1,4)	2 (1,4)	4 (1,4)	>0,99 [†]

SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Nisu zapažene razlike, koje su statistički značajne, u neonatalnom ishodu, a ni u prirođenim manama između prvorođenog i drugorođenog blizanca (Tablica 8 i Tablica 9).

Tablica 8. Razlike u neonatalnom ishodu između prvorođenog i drugorođenog blizanca

	Broj (%) djece			P*
	Prvorođeni bliznac	Drugorođeni bliznac	Ukupno	
IUGR	15 (10,6)	22 (15,5)	37 (13)	0,22
Fetalna asfiksija	3 (2,1)	4 (2,8)	7 (2,5)	>0,99 [†]
Infekcije	51 (35,9)	53 (37,3)	104 (36,6)	0,81
Žutica	61 (43)	63 (44,4)	124 (43,7)	0,81
Moždano krvarenje	44 (31)	45 (31,7)	89 (31,3)	0,90
Dišna patnja	55 (38,7)	54 (38)	109 (38,4)	0,90
Neinvazivna/invazivna respiratorna potpora	52 (36,6)	49 (34,5)	101 (35,6)	0,71
Sumnja na metaboličku bolest	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	>0,99 [†]
Anemija nedonoščeta	7 (4,9)	9 (6,3)	16 (5,6)	0,61
Retinopatija nedonoščeta	6 (4,2)	6 (4,2)	12 (4,2)	>0,99

IUGR – unutarmaternalni zastoj rasta (eng. *intrauterine growth restriction*);

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Tablica 9. Razlike u prirođenim manama i ishodu između prvorođenog i drugorođenog blizanca

	Broj (%) djece			P*
	Prvorođeni bliznac	Drugorođeni bliznac	Ukupno	
Prirodene mane KVS-a	9 (6,3)	13 (9,2)	22 (7,7)	0,36
Prirodene mane SŽS-a	7 (4,9)	6 (4,2)	13 (4,6)	0,78
Prirodene mane urogenitalnog sustava	4 (2,8)	1 (0,7)	5 (1,8)	0,18
Ostale prirodene mane i teškoća hranjenja	19 (13,4)	22 (15,5)	41 (14,4)	0,60
Prirodni krivi vrat	3 (2,1)	1 (0,7)	4 (1,4)	0,37 [†]
Kromosomske anomalije	1 (0,7)	0	1 (0,4)	>0,99 [†]
Letalan ishod uslijed komplikacija	7 (4,9)	5 (3,5)	12 (4,2)	0,56

KVS – kardiovaskularni sustav; SŽS – središnji živčani sustav

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

4.3. Razlike između novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola obzirom na promatranu godinu

Nema statistički značajnih razlika u komplikacijama u porodu u skupini djece iz blizanačke trudnoće i njihovih kontrola u odnosu na godinu rođenja (Tablica 10).

Tablica 10. Razlike u komplikacijama u porodu novorođenčadi iz blizanačke trudnoće i kontrola obzirom na godinu rođenja

		Broj (%) djece				
		2019.	2020.	2021.	Ukupno	p*
Pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa	B	7 (8,3)	10 (10,4)	9 (8,7)	26 (9,2)	0,87
	K	20 (23,8)	20 (20,8)	17 (16,3)	57 (20,1)	0,44
Abrupcija posteljice	B	0	1 (1)	4 (3,8)	5 (1,8)	0,17 [†]
	K	2 (2,4)	3 (3,1)	3 (2,9)	8 (2,8)	>0,99 [†]
Pogrešno hvatanje pupčane vrpce	B	0	2 (2,1)	1 (1)	3 (1,1)	0,65 [†]
	K	1 (1,2)	2 (2,1)	2 (1,9)	5 (1,8)	>0,99 [†]
Predležea posteljica	B	0	0	0	0	-
	K	0	2 (2,1)	5 (4,8)	7 (2,5)	0,12 [†]
SIAI	B	0	1 (1)	2 (1,9)	3 (1,1)	0,78 [†]
	K	5 (6)	3 (3,1)	1 (1)	9 (3,2)	0,15 [†]
Zelena plodna voda	B	5 (6)	4 (4,2)	7 (6,7)	16 (5,6)	0,73
	K	14 (16,7)	7 (7,3)	16 (15,4)	37 (13)	0,12
Poremećaj količine plodne vode	B	2 (2,4)	0	4 (3,8)	6 (2,1)	0,14 [†]
	K	14 (16,7)	10 (10,4)	12 (11,5)	36 (12,7)	0,41
Anomalam stav	B	7 (8,3)	19 (19,8)	17 (16,3)	43 (15,1)	0,09
	K	1 (1,2)	3 (3,1)	3 (2,9)	7 (2,5)	0,71 [†]
Prijevremeno prsnuće vodenjaka	B	19 (22,6)	26 (27,1)	27 (26)	72 (25,4)	0,78
	K	33 (39,3)	33 (34,4)	38 (36,5)	104 (36,6)	0,79
Distocija	B	0	2 (2,1)	2 (1,9)	4 (1,4)	0,56 [†]
	K	1 (1,2)	5 (5,2)	7 (6,7)	13 (4,6)	0,15 [†]

B – blizanci; K – kontrolna skupina; SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Nema zapaženih razlika, koje su statistički značajne, u neonatalnom ishodu novorođenčadi iz blizanačke trudnoće i njihovih kontrola obzirom na godinu rođenja (Tablica 11).

Tablica 11. Razlike u neonatalnom ishodu novorođenčadi iz blizanačke trudnoće i kontrola obzirom na godinu rođenja

		Broj (%) djece				p*
		2019.	2020.	2021.	Ukupno	
IUGR	B	8 (9,5)	18 (18,8)	10 (10,6)	37 (13)	0,12
	K	13 (15,5)	18 (18,8)	10 (9,6)	41 (14,4)	0,18
Fetalna asfiksija	B	1 (1,2)	4 (4,2)	2 (1,9)	7 (2,5)	0,45 [†]
	K	11 (13,1)	13 (13,5)	15 (14,4)	39 (13,7)	0,96
Infekcije	B	32 (38,1)	30 (31,3)	42 (40,4)	104 (36,6)	0,39
	K	36 (42,9)	35 (36,5)	45 (43,3)	116 (40,8)	0,56
Žutica	B	30 (35,7)	41 (42,7)	53 (51)	124 (43,7)	0,11
	K	31 (36,9)	37 (38,5)	53 (51)	121 (42,6)	0,09
Moždano krvarenje	B	28 (33,3)	22 (22,9)	39 (37,5)	89 (31,3)	0,08
	K	18 (21,4)	24 (25)	31 (29,8)	73 (25,7)	0,42
Dišna patnja	B	37 (44)	32 (33,3)	40 (38,5)	109 (38,4)	0,34
	K	22 (26,2)	32 (33,3)	37 (35,6)	91 (32)	0,37
Neinvazivna/ Invazivna respiratorna potpora	B	30 (35,7)	32 (33,3)	39 (37,5)	101 (35,6)	0,83
	K	21 (25)	33 (34,4)	39 (37,5)	101 (35,6)	0,29
Sumnja na metaboličku bolest	B	1 (1,2)	0	1 (1)	2 (0,7)	0,75 [†]
	K	2 (2,4)	0	1 (1)	3 (1,1)	0,30 [†]
Anemija nedonoščeta	B	5 (6)	5 (5,2)	6 (5,8)	16 (5,6)	0,97
	K	3 (3,6)	2 (2,1)	5 (4,8)	10 (3,5)	0,61 [†]
Retinopatija nedonoščeta	B	5 (6)	3 (3,1)	4 (3,8)	12 (4,2)	0,66 [†]
	K	4 (4,8)	7 (7,3)	6 (5,8)	17 (6)	0,82 [†]

B – blizanci; K – kontrolna skupina; IUGR – unutar maternični zastoj rasta (eng. *intrauterine growth restriction*)

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Obzirom na promatrane godine rođenja, prirodene mane kardiovaskularnog sustava su značajno češće zabilježene u novorođenčadi kontrolne skupine nego u blizanaca tijekom 2020. godine (χ^2 test, $P = 0,03$), dok je značajno više djece, i to blizanaca završilo letalno uslijed komplikacija tijekom 2021. godine (χ^2 test, $P = 0,03$) (Tablica 12).

Tablica 12. Razlike u prirođenim manama i ishodu u djece iz blizanačke trudnoće i njihovih kontrola obzirom na godinu rođenja

		Broj (%) djece				P*
		2019.	2020.	2021.	Ukupno	
Prirodene mane KVS-a	B	9 (10,7)	7 (7,3)	6 (5,8)	22 (7,7)	0,44
	K	9 (10,7)	17 (17,7)	6 (5,8)	32 (11,3)	0,03
Prirodene mane SŽS-a	B	9 (10,7)	2 (2,1)	2 (1,9)	13 (4,6)	0,01 [†]
	K	2 (2,4)	2 (2,1)	3 (2,9)	7 (2,5)	>0,99 [†]
Prirodene mane urogenitalnog sustava	B	0	2 (2,1)	3 (2,9)	5 (1,8)	0,31
	K	3 (3,6)	2 (2,1)	5 (4,8)	10 (3,5)	0,58
Ostale prirodene mane i teškoća hranjenja	B	12 (14,3)	16 (16,7)	13 (12,5)	41 (14,4)	0,73
	K	10 (11,9)	12 (12,5)	8 (7,7)	30 (10,6)	0,48
Prirođeni krivi vrat	B	3 (3,6)	1 (1)	0	4 (1,4)	0,07 [†]
	K	2 (2,4)	1 (1)	1 (1)	4 (1,4)	0,69
Kromosomske anomalije	B	0	0	0	0	-
	K	0	1 (1)	2 (1,9)	3 (1,1)	0,78 [†]
Letalan ishod uslijed komplikacija	B	0	5 (5,2)	7 (6,7)	12 (4,2)	0,03[†]
	K	0	2 (2,1)	1 (1)	3 (1,1)	0,64 [†]

B – blizanci; K – kontrolna skupina; KVS – kardiovaskularni sustav; SŽS – središnji živčani sustav

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

4.4. Razlike u karakteristikama majki ispitivanih skupina

Medijan dobi majki blizanačkih trudnoća je 32 godine (interkvartilnog raspona 29 do 35 godina) u rasponu od 17 do 49 godina, dok je medijan dobi majki kontrolnih skupina blizanačkih trudnoća 32 godine (interkvartilnog raspona od 28 do 36 godina) u rasponu od 18 do 43 godine.

Nema zapaženih razlika, koje su statistički značajne, u dobi majki te u broju dosadašnjih poroda ili pobačaja (Tablica 13).

Tablica 13. Razlike u obilježjima majki blizanaca i majki kontrolne skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika (95% CI)	P*
	Blizanačka trudnoća	Kontrola blizanačke trudnoće		
Dob majke	31,5 (29 – 35) min. 17 max. 49	32 (28 – 36) min. 18 max. 43	0 (-1 – 1)	0,92
Broj dosadašnjih poroda	0 (0 – 1) min. 0 max. 7	0 (0 – 1) min. 0 max. 6	0 (0 – 0)	0,31
Broj dosadašnjih pobačaja	0 (0 – 0) min. 0 max. 2	0 (0 – 0) min. 0 max. 3	0 (0 – 0)	0,12

*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

U blizanačkim trudnoćama, 69 (48,6 %) majki je sa sela, a 73 (51,4 %) iz grada, dok je u kontrolnoj skupini sa sela 61 (43 %) majka, a njih 81 (57 %) iz grada. Nisu zapažene značajnije razlike u mjestu boravka majki ispitivanih skupina (Tablica 14).

Tablica 14. Razlika u mjestu boravka majki blizanaca i majki kontrolne skupine

	Broj (%) majki			P*
	Majka blizanaca	Kontrola majke blizanaca	Ukupno	
Mjesto boravka				
selo	69 (48,6)	61 (43)	130 (45,8)	0,34
grad	73 (51,4)	81 (57)	154 (54,2)	

* χ^2 test

Najučestalija gestacijska bolest, čija je pojavnost značajno češća među majkama blizanaca, je gestacijska anemija (χ^2 test, $P < 0,001$). Kod majki kontrolnih skupina se značajnije više kao komplikacija javlja ruptura perineuma ili ruptura rodnice (χ^2 test, $P = 0,01$) (Tablica 15).

Tablica 15. Razlike u komplikacijama majki blizanaca i majki kontrolne skupine

	Broj (%) majki			P*
	Majka blizanaca	Kontrola majke blizanaca	Ukupno	
Ruptura perineuma/rodnice	14 (9,9)	29 (20,4)	43 (15,1)	0,01
β -HSB pozitivna	5 (3,5)	4 (2,8)	9 (3,2)	0,75
Gestacijske bolesti				
GDM	18 (12,7)	21 (14,8)	39 (26,9)	0,61
Gestacijska hipotireoza	10 (7)	10 (7)	20 (7)	>0,99
Gestacijska hipertireoza	1 (0,7)	2 (1,4)	3 (1,1)	0,62
Gestacijska anemija	38 (26,8)	14 (9,9)	52 (18,3)	<0,001
Gestacijska kolestaza	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,7)	0,99
Ostale gestacijske bolesti	19 (13,4)	23 (16,2)	42 (14,8)	0,50

β -HSB – beta hemolitički streptokok grupe B (lat. *Streptococcus β -haemolyticus*);
GDM – gestacijski dijabetes melitus

* χ^2 test

Nema razlika, koje su statistički značajne, u pojavi akutnih i kroničnih bolesti među majkama blizanaca u odnosu na majke kontrolne skupine (Tablica 16).

Tablica 16. Akutne i kronične bolesti majki blizanaca i majki kontrolne skupine

	Broj (%) majki			P*
	Majka blizanaca	Kontrola majke blizanaca	Ukupno	
Akutne bolesti	5 (3,5)	5 (3,5)	10 (3,5)	>0,99
Kronične bolesti	26 (18,3)	26 (18,3)	52 (18,3)	>0,99

* χ^2 test

Iako je među majkama blizanačkih trudnoća češće zabilježena SARS-CoV-2 infekcija (χ^2 test, P = 0,48), zapažene razlike nisu značajne statistički, u odnosu na majke iz kontrolne skupine (Tablica 17).

Tablica 17. SARS-CoV-2 infekcija majki blizanaca i majki kontrolne skupine

	Broj (%) majki			P*
	Majka blizanaca	Kontrola majke blizanaca	Ukupno	
SARS-CoV-2 infekcija	11 (7,7)	8 (5,6)	19 (6,7)	0,48

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom izazvan koronavirusom broj 2 (eng. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*)

* χ^2 test

Najučestalija gestacijska bolest u 2020. godini, koja se značajnije češće uočava među majkama blizanaca u odnosu na majke iz kontrolne skupine, je gestacijska hipotireoza (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). U majki kontrolne skupine nema značajnijih razlika u gestacijskim komplikacijama u odnosu na promatrane godine (Tablica 18).

Tablica 18. Gestacijske bolesti majki blizanaca i majki kontrolne skupine u promatranom razdoblju

		Broj (%) majki				P*
		2019.	2020.	2021.	Ukupno	
GDM	MB	5 (11,9)	7 (14,6)	6 (11,5)	18 (12,7)	0,89
	MK	5 (11,9)	5 (10,4)	11 (21,2)	21 (14,8)	0,26
Gestacijska hipotireoza	MB	0	9 (18,8)	1 (1,9)	10 (7)	<0,001[†]
	MK	2 (4,8)	6 (12,5)	2 (3,8)	10 (7)	0,25
Gestacijska hipertireoza	MB	0	1 (2,1)	0	1 (0,7)	0,63 [†]
	MK	1 (2,4)	0	1 (1,9)	2 (1,4)	0,75 [†]
Gestacijska anemija	MB	8 (19)	17 (35,4)	13 (25)	38 (26,8)	0,20
	MK	4 (9,5)	4 (8,3)	6 (11,5)	14 (9,9)	0,94 [†]
Gestacijska kolestaza	MB	1 (2,4)	0	0	1 (0,7)	0,30 [†]
	MK	0	0	1 (1,9)	1 (0,7)	>0,99 [†]
Ostale gestacijske bolesti	MB	3 (7,1)	7 (14,5)	9 (17,3)	19 (13,4)	0,36
	MK	9 (21,4)	6 (12,5)	8 (15,4)	23 (16,2)	0,54

MB – majka blizanaca; MK – majka kontrole; GDM – gestacijski dijabetes melitus

* χ^2 test; [†]Fisherov egzaktni test

Tijekom promatranih godina istraživanja nisu zapažene razlike, koje bi bile statistički značajne, u pojavi akutnih i kroničnih bolesti majki blizanaca, kao ni u pojavi među majkama kontrolne skupine (Tablica 19)

Tablica 19. Akutne i kronične bolesti majki blizanaca i majki kontrolne skupine u promatranom razdoblju

		Broj (%) majki				P*
		2019.	2020.	2021.	Ukupno	
Akutne bolesti	MB	1 (2,4)	2 (4,2)	2 (3,8)	5 (3,5)	0,89
	MK	2 (4,8)	1 (2,1)	2 (3,8)	5 (3,5)	0,78
Kronične bolesti	MB	7 (16,7)	6 (12,5)	13 (25)	26 (18,3)	0,30
	MK	8 (19)	10 (20,8)	8 (15,4)	26 (18,3)	0,98

MB – majka blizanaca; MK – majka kontrole

*Fisherov egzaktni test

Tijekom promatranog razdoblja, značajno je češće zabilježena SARS-CoV-2 infekcija tijekom 2021. godine među majkama blizanaca, dok među majkama kontrolne skupine nisu zabilježene razlike u promatranim godinama istraživanja (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 20).

Tablica 20. SARS-CoV-2 infekcija majki blizanaca i majki kontrolne skupine u promatranom razdoblju

		Broj (%) majki				P*
		2019.	2020.	2021.	Ukupno	
SARS-CoV-2 infekcija	MB	0	1 (2,1)	10 (19,2)	11 (7,7)	<0,001 [†]
	MK	1 (2,4)	0	7 (13,5)	8 (5,6)	0,05 [†]

MB – majka blizanaca; MK – majka kontrole

* χ^2 test

5. RASPRAVA

5.1. Razlike u karakteristikama novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola u razdoblju 2019. – 2021.

Incidenciju blizanačkih trudnoća karakterizira linearan rast tijekom godina. Godine 2019. zabilježene su 22 blizanačke trudnoće na 1000 trudnoća. U 2020. godini, incidencija je iznosila 24 blizanačke trudnoće na 1000 trudnoća. Daljnji rast uočava se i u 2021. godine kada je zabilježeno 25 blizanačkih trudnoća na 1000 trudnoća. Zapažena incidencija je približno slična incidenciji koja se navodi u literaturi. Prema podacima HZJZ-a, 2020. godine su u Republici Hrvatskoj zabilježene 642 blizanačke trudnoće, odnosno rođeno je 1273 blizanačke djece. Posljednji zabilježeni podaci o incidenciji blizanačkih trudnoća u Republici Hrvatskoj i susjednim zemljama potječu iz istraživanja koje je objavio Monden sa suradnicima, a incidencija je tada iznosila 20 blizanačkih trudnoća na 1000 trudnoća, međutim procjenjuje se kako je taj broj kontinuirano nastavio rasti (2, 3).

U istraživanju je sudjelovao podjednak broj djece ženskog i muškog spola, bez bitne razlike između djece iz blizanačkih trudnoća te djece iz njihove kontrolne skupine. Međutim, provedeno je značajno više carskih rezova na blizanačkim trudnoćama u odnosu na jednoplodne trudnoće, u kojima prevladava porod vaginalnim putem. Dobiveni podaci odgovaraju podacima iz istraživanja, koje je 2018. godine objavio Santana sa suradnicima, a sukladno kojima porod carskim rezom ostaje dominantan način poroda blizanačke djece (22).

IVF metoda je bila metoda začeća među 29,6 % blizanačkih trudnoća što je značajnije veća razlika u odnosu na način začeća među kontrolnom skupinom. Ovi se podaci slažu s podacima vodećih svjetskih znanstvenika iz područja reproduktivne medicine u SAD-u, koji navode kako 30 % slučajeva potpomognute oplodnje rezultiraju blizanačkom trudnoćom (8).

Anomalan je stav u blizanačkim trudnoćama značajno češći u odnosu na jednoplodnu trudnoću. Još od kraja prošlog stoljeća, naglašava se važnost pokušaja izvršenja vanjskog okreta djeteta uslijed anomalnog stava pri porodu kako bi se smanjio broj carskih rezova, što je posebno učestalo u blizanačkim trudnoćama. Jedno je od prvih takvih istraživanja proveo Chervenak sa suradnicima (23).

Značajno češća komplikacija, među djecom iz neblizanačkih trudnoća, bila je prijevremeno prsnuće vodenjaka. Ovaj se podatak približno podudara s istraživanjem kojeg je 2002. godine objavio Vintzileos sa suradnicima te istraživanjem Fernandesa i suradnika iz 2021. godine koji, među mnogim rizičnim čimbenicima za prijevremeno prsnuće vodenjaka, navode i slabiji opseg

antenatalne skrbi te manji broj elektivnih carskih rezova među jednoplodnim trudnoćama (24, 25).

Distocija se, kao komplikacija poroda, javila značajno češće među djecom iz kontrolne skupine, odnosno djecom iz jednoplodnih trudnoća. Taj podatak je sukladan istraživanju koje je objavio Grobman 2013. godine, a razlog se nalazi u većem udjelu vaginalnih poroda među jednoplodnim trudnoćama, u odnosu na blizanačke trudnoće u kojima prednjači porod carskim rezom (26).

Poremećaj količine plodne vode je bio statistički značajno češći među kontrolnom skupinom, odnosno među djecom iz jednoplodnih trudnoća. Taj se podatak djelomično podudara s istraživanjem koje je proveo Cardwell, a prema kojemu se kao glavni uzroci poremećaja količine plodne vode navode majčina šećerna bolest te prirođene mane novorođenčadi koje otežavaju njezino otjecanje (27). Upravo su navedene komplikacije, u ovome istraživanju, češće zabilježene među kontrolnom skupinom. Nerijetko, poremećaj količine plodne vode nastaje i uslijed preklapanja različitih uzroka.

Pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa je zapažena značajno češće u novorođenčadi iz kontrolne skupine u odnosu na novorođenčad iz blizanačkih trudnoća. Navedeni se podatci djelomično podudaraju s istraživanjem Rossa i suradnika, prema kojima je poremećaj količine plodne vode, koji je u ovom istraživanju zastupljeniji među kontrolnom skupinom, jedan od vodećih rizičnih čimbenika za pojavu pupčane vrpce omotane oko vrata fetusa. Rizični čimbenik, za pojavu pupčane vrpce omotane oko vrata fetusa, je u određenim slučajevima i blizanačka trudnoća, a upravo je zbog svega navedenog često vrlo teško odrediti jedan egzaktan uzrok ove komplikacije (28).

Zelena plodna voda, kao komplikacija trudnoće, se značajno češće uočila među djecom iz kontrolne skupine, odnosno djecom iz jednoplodnih trudnoća. Ovaj podatak odgovara istraživanju kojeg je 2006. godine objavio Oyelese sa suradnicima, a koje je naglasilo povezanost zelene plodne vode i prenesene novorođenčadi, čija je pojava rijetkost u blizanačkim trudnoćama (29).

Među djecom iz blizanačke trudnoće, u odnosu na djecu iz kontrolne skupine, uočena je značajno manja porođajna masa i dužina. Isto tako, djeca iz blizanačke trudnoće su imala značajno manju gestacijsku dob te im je duljina hospitalizacije bila duža. Dobiveni podatci u potpunosti odgovaraju dosadašnjim spoznajama o djeci iz blizanačkih trudnoća, a nedavno su

potvrđeni i u istraživanju koje je objavio Liran Hirsch sa suradnicima 2018. godine, odnosno u istraživanju koje je proveo Thekkeveedu sa suradnicima u SAD-u (30, 31).

Iako su se žutica, moždano krvarenje, dišna patnja i potreba za respiratornom potporom te anemija češće javili kod novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća, navedene komplikacije nisu bile statistički značajne. Istraživanje, koje je 2018. godine objavio Santana sa suradnicima, potvrđuje kako su neonatalne i perinatalne bolesti češće kod djece iz blizanačkih trudnoća (22).

Fetalna je asfiksija zapažena značajno češće u novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća u odnosu na novorođenčad iz kontrolne skupine. Navedeni se podatak podudara s istraživanjem, objavljenim 2021. godine u Kini, koje dovodi u vezu veću učestalost pojave fetalne asfiksije među djecom iz blizanačkih trudnoća i njihovu manju gestacijsku dob i rodnu masu (32).

Iako su se prirodene mane središnjeg živčanog sustava te ostale prirodene mane i teškoće hranjenja češće javile među novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća, navedene komplikacije nisu bile statistički značajne u odnosu prema novorođenčadi iz kontrolne skupine. Dobiveni podatci se približno podudaraju s podacima koje je još 2008. godine objavio Glinianaia sa suradnicima, a potvrdili su kako su prirodene mane češće među novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća, u odnosu na jednoplodne trudnoće (33).

Letalan je ishod uslijed komplikacija zapažen značajno češće među djecom iz blizanačkih trudnoća u odnosu na djecu iz kontrolne skupine. Navedeni podatak potvrđuje istraživanje Santane i suradnika, objavljeno 2018. godine, u kojemu se letalan ishod uslijed komplikacija javio četiri puta češće među djecom iz blizanačkih trudnoća u odnosu na djecu iz jednoplodnih trudnoća (22).

5.2. Razlike među blizancima tijekom promatranog razdoblja

Između prvorodenog i drugorodenog blizanca nisu uočene razlike, koje bi bile statistički značajne, u Apgar vrijednostima, rodnoj masi te dužini novorođenčadi, a ni u duljini hospitalizacije. U velikom istraživanju Santane i suradnika, koje je obuhvaćalo približno devet tisuća blizanačkih trudnoća u 29 zemalja, uočeno je da se manje Apgar vrijednosti te manja rodna masa i dužina češće javljaju u drugorodenog blizanca (22).

Poremećaj količine plodne je značajno češće zabilježen među prvorodenim blizancima. Prema istraživanju koje je objavio Cardwell, među vodećim uzrocima navedene komplikacije su prirodene mane novorođenčadi koje otežavaju njezino stvaranje i otjecanje plodne vode (27). Upravo su prirodene mane središnjeg živčanog sustava te prirodene mane urogenitalnog

sustava, u ovome istraživanju, češće zabilježene među prvorođenim blizancima. Ipak, navedene komplikacije nisu jedini poznati uzroci poremećaja količine plodne vode, a etiologija njezina nastanka je nerijetko složeniya.

Anomalan je stav pri porodu zabilježen značajno češće među drugorođenim blizancima u odnosu na prvorođene blizance. Još je 1983. godine Chervenak sa suradnicima isticao važnost provođenja vanjskog okreta djece uslijed anomalnog stava pri porodu, a izričit je naglasak stavio na drugorođene blizance u kojima je navedena komplikacija puno češća (23).

Iako su IUGR, fetalna asfiksija, infekcije, žutica, moždano krvarenje i anemija češće zabilježeni među drugorođenim blizancima, razlike nisu bile statistički značajne među prvorođenim i drugorođenim blizancima. Također, među drugorođenim blizancima su češće zabilježene prirodene mane kardiovaskularnog sustava te ostale prirodene mane i teškoće hranjenja, ali ni te razlike nisu bile statistički značajne u odnosu na prvorođene blizance. Santana i suradnici su u svojem istraživanju potvrdili kako je neonatalni ishod drugorođenog blizanca lošiji u odnosu na prvorođenog blizanca, ali i kako su perinatalne bolesti i stanja češće u drugorođenog blizanca (22).

5.3. Razlike između novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća i njihovih kontrola obzirom na promatranu godinu

U razdoblju od 2019. do 2021. godine, nisu zapažene razlike, koje bi bile statistički značajne, u komplikacijama u porodu ili neonatalnom ishodu među novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća, kao ni među djecom iz kontrolne skupine. U istraživanju provedenom u Finskoj, koje je obuhvaćalo podatke iz skoro tri desetljeća te približno četrdeset i pet tisuća novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća, ustanovljeno je kako je u navedenom vremenskom intervalu došlo do vidljivog smanjenja u korištenju antibiotika, boravku novorođenčadi u jedinicama intenzivne njege, razvitku fetalne asfiksije te sveobuhvatnom poboljšanju neonatalnog ishoda blizanačke djece (34).

U 2020. godini je zapažena statistički značajno češća pojava prirodnih mana kardiovaskularnog sustava u novorođenčadi iz kontrolne skupine, u odnosu na novorođenčad iz blizanačkih trudnoća te u odnosu na ostale promatrane godine u ovom istraživanju. Kanadsko istraživanje, koje je obuhvatilo podatke o djeci rođenoj u vremenskom periodu od 2002. do 2010. godine, potvrdio je uzročno-posljedičnu vezu između kroničnih bolesti majke te nastanka bolesti kardiovaskularnog sustava novorođenčadi (35). Iako zapažene razlike nisu statistički

značajne, neznatno je veći broj kroničnih bolesti majki zabilježen među majkama iz kontrolne skupine 2020. godine.

U 2021. godini, letalan se ishod uslijed komplikacija značajno češće javio među novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća u odnosu na novorođenčad iz kontrolne skupine, a i značajno češće u odnosu na ostale promatrane godine u ovom istraživanju. Istraživanje provedeno 2020. godine u Indiji, potvrdilo je lošiji neonatalni ishod te veći postotak smrtnog ishoda novorođenčadi iz blizanačkih trudnoća u odnosu na novorođenčad iz jednoplodnih trudnoća, a u čijih je majki PCR-om potvrđena SARS-CoV-2 infekcija (36). Prikaz slučaja iz Wuhana, objavljen 2020. godine, dokazao je kako u trudnica, pozitivnih na SARS-CoV-2 infekciju, postoje intervilozne nakupine fibrina na posteljici, čak i u novorođenčadi negativnih na SARS-CoV-2 infekciju (37). Upravo je je značajno više trudnica iz blizanačkih trudnoća, u ovome istraživanju, bilo pozitivno na SARS-CoV-2 infekciju u 2021. godinu, u odnosu na trudnice iz kontrolne skupine.

5.4. Razlike u karakteristikama majki ispitivanih skupina

Medijan dobi majki iz blizanačkih trudnoća, kao i majki iz kontrolne skupine, bio je 32 godine. Istraživanje provedeno u SAD-u, od 2007. do 2013. godine, na približno devetsto tisuća živorođenih blizanaca, potvrdilo je kako je najviše blizanačkih trudnoća među majkama od 30. do 34. godine života, dok su se najmanje incidencije blizanačkih trudnoća javile od 15. do 17. godine života majki te potom ponovno nakon 40. godine (38).

U ovom istraživanju, nisu zapažene značajne razlike u broju dosadašnjih poroda i dosadašnjih pobačaja između majki iz blizanačkih trudnoća te njihovih kontrola. Ovi se podatci djelomično podudaraju s podacima koje je u svom istraživanju objavio Pan sa suradnicima 2020. godine, a u kojemu nisu uočene razlike u broju pobačaja između majki koje su začele metodom potpomognute oplodnje i majki koje su začele prirodnim putem. Uočeno je više dosadašnjih trudnoća među majkama koje su začele prirodnim putem (39).

Nisu zabilježene značajne razlike u mjestu boravka između majki blizanaca i majki kontrolne skupine. Ne postoji dostupna značajna literatura o razlikama u navedenim varijablama, jedino je Monden sa suradnicima utvrdio kako se najveća svjetska incidencija blizanačkih trudnoća bilježi na području Afrike i Azije (3).

Ruptura je perineuma ili rodnice zabilježena značajno češće među majkama iz kontrolne skupine u odnosu na majke iz blizanačkih trudnoća. Nisu uočene razlike u pojavi ruptуре perineuma ili rodnice u promatranim godinama istraživanja. Prema objavljenom radu Julie Frohlich, najčešći rizični čimbenici nastanka ruptуре perineuma ili ruptуре rodnice su vaginalni

porod te novorođenčad veće porođajne mase i dužine (40). Upravo je u ovom istraživanju češće zabilježen vaginalni porod među majkama iz kontrolne skupine, a isto tako su i djeca iz kontrolne skupine bila značajno veće porođajne mase i dužine, u odnosu na djecu iz blizanačkih trudnoća.

Gestacijska je anemija zapažena značajno češće među majkama iz blizanačkih trudnoća u odnosu na majke iz kontrolne skupine, a nisu zapažene razlike u pojavi gestacijske anemije u odnosu na promatrane godine istraživanja. Ovaj podatak odgovara podacima koje je u svom radu objavio Mohammed Abbas sa suradnicima 2020. godine. U navedenom radu on ističe kako se, uslijed povećane potrebe za uteroplantalnim prijenosom u blizanačkim trudnoćama, gestacijska anemija među majkama blizanaca javlja 1,8 % češće u odnosu na majke iz jednoplodnih trudnoća. Također, u istom istraživanju ispitivane su i razlike uslijed primjene jednostruke i dvostruke doze željeza u majki iz blizanačkih trudnoća, ali nisu zapažene značajne razlike (41).

Nisu zapažene značajne razlike u pojavi akutnih i kroničnih bolesti između majki iz blizanačkih trudnoća te majki kontrolne skupine. Također, nisu otkrivene ni razlike u pojavi akutnih i kroničnih bolesti ispitivanih skupina u odnosu na promatrane godine istraživanja. U istraživanju, kojeg su 2020. godine objavili Pan i suradnici, nisu uočene razlike u zabilježenim kroničnim bolestima, alergijama i infekcijama između majki koje su začele metodom potpomognute oplodnje i majki koje su začele prirodnim putem (39).

SARS-CoV-2 infekcija je značajno češće zapažena među majkama iz blizanačkih trudnoća u 2021. godini u odnosu na ostale promatrane godine u istraživanju. Također, u 2021. je godini zabilježeno najviše SARS-CoV-2 infekcija među majkama kontrolne skupine, ali taj podatak nije statistički značajan. Navedeni podatci odgovaraju podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, prema kojima je najveći broj zaraženih u jednom danu u 2020. godini iznosio 4827, dok je taj broj u 2021. godini iznosio čak 7368 slučajeva (2).

Gestacijska je hipotireoza zapažena značajno češće u 2020. godini među majkama iz blizanačkih trudnoća, u odnosu na 2019. i 2020. godinu. Isto tako, gestacijska je hipotireoza najviše u 2020. godini zabilježena među majkama kontrolne skupine. Među ostalim gestacijskim bolestima nisu zapažene značajne razlike u odnosu na promatrane godine istraživanja, ni među majkama iz blizanačkih trudnoća, a niti među majkama kontrolne skupine. Istraživanje, koje je proveo Lin sa suradnicima, je obuhvaćalo približno tri tisuće trudnica u Kini. Cilj istraživanja bio je uočiti razliku u razini hormona štitnjače uz prisutnost pandemije

COVID-19 kao stresnog čimbenika. Promatrali su se nalazi trudnica iz prije pandemijske 2019. godine te su se usporedili s nalazima trudnica iz 2020. godine. Uočeno je značajno smanjenje razine FT3 i TgAb, a povećanje rizika nastanka izolirane hipotiroksinemije među trudnicama iz 2020. godine. U istraživanju se navodi kako trudnice u 2020. godini nisu imale dokazane komorbiditete koji bi mogli dovesti do promjena u razini hormona štitnjače, međutim kod svih je češće zabilježena depresija i anksioznost u odnosu na trudnice iz 2019. godine. Utjecaj se pojačanog stresa na promjene u razini hormona štitnjače objašnjava većom razinom majčinog kortizola te supresijom TSH (42). Slično je istraživanje, ali na većem broju ispitanika, 2021. godine objavio Hua sa suradnicima, a rezultati se podudaraju s prethodno navedenima (43). Navedena zapažanja zahtijevaju daljnja istraživanja koja će potvrditi ili opovrgnuti dobivene podatke u budućnosti.

6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja te analizom pribavljenih podataka izvode se sljedeći zaključci:

- incidencija blizanačkih trudnoća iznosila je 22/1000 trudnoća u 2019. godini, 24/1000 trudnoća u 2020. godini te 25/1000 trudnoća u 2021. godini
- IVF je značajno češća metoda začeća, a urgentni carski rez značajno češća metoda poroda blizanačke djece u odnosu na djecu iz kontrolne skupine
- najučestalija komplikacija poroda blizanaca je anomalan stav, dok je među djecom iz kontrolne skupine češće prijevremeno prsnuće vodenjaka, zelena plodna voda, poremećaj količine plodne vode, distocija te pupčana vrpca omotana oko vrata fetusa
- blizanačka djeca imaju značajno manju gestacijsku dob, porođajnu masu i dužinu, te im je duljina hospitalizacije veća u odnosu na kontrolnu skupinu
- fetalna asfiksija te letalan ishod uslijed komplikacija se značajno češće javljaju među blizancima u odnosu na djecu iz kontrolne skupine
- nisu uočene razlike u Apgar vrijednostima, rodnoj masi, rodnoj dužini novorođenčadi ni u duljini hospitalizacije između prvorođenog i drugorođenog blizanca
- kod prvorođenog blizanca je češće zabilježen poremećaj količine plodne vode, dok se kod drugorođenog češće javlja anomalan stav pri porodu
- nisu uočene značajne razlike u neonatalnom ishodu između prvorođenog i drugorođenog blizanca
- najučestalija gestacijska bolest majki blizanaca je gestacijska anemija, a ruptura perineuma ili rodnice se značajno češće javlja među majkama kontrolne skupine
- 2020. godine su češće zabilježene prirodene mane kardiovaskularnog sustava djece iz kontrolne skupine te gestacijska hipotireoza majki blizanaca, a 2021. se češće javlja letalan ishod blizanaca uslijed komplikacija te je značajno više majki blizanaca oboljelo od SARS-CoV-2 infekcije

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi incidenciju blizanačkih trudnoća u razdoblju 2019. – 2021. godine, ispitati postojanje rizičnih čimbenika poroda blizanaca i njihov neonatalni ishod. Usporediti iste u oba blizanca, ispitati postoje li pojačani rizici takve trudnoće u majke te različitosti u navedenom tijekom istraživanog razdoblja.

Nacrt studije: studija parova s povijesnim podacima

Ispitanici i metode: Istraživanje obuhvaća 284 blizanačke djece, te 284 djece iz kontrolnih, jednoplodnih trudnoća, rođene tijekom 2019., 2020. i 2021. godine u KBC-u Osijek. Majke blizanaca su uspoređivane s majkama djece iz jednoplodnih trudnoća. Podatci su dobiveni iz medicinske dokumentacije. Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Statistička je značajnost prihvaćena za $p < 0,05$.

Rezultati: Incidencija je blizanačkih trudnoća, u 2019. godini, iznosila 22/1000, u 2020. godini 24/1000 te 25/1000 u 2021. godini. IVF i urgentni carski rez su učestaliji u blizanačkim trudnoćama. Među blizancima dominira anomalan stav, a najučestalija komplikacija kontrolne skupine u porodu je prijevremeno prsnuće vodenjaka. Blizanci imaju manju gestacijsku dob, porođajnu masu i dužinu, a češće se javlja fetalna asfiksija i letalan ishod. Nema značajnijih razlika između prvorođenog i drugorođenog blizanaca, osim činjenice da je u prvorođenog češće zabilježen poremećaj količine plodne vode, a u drugorođenog anomalan stav. Naučestalija gestacijska bolest je gestacijska anemija, češća u majki blizanaca. Tijekom 2021. godine je značajno više zabilježena SARS-CoV-2 infekcija u majki blizanaca, a u samih blizanaca je učestaliji letalan ishod iste godine.

Zaključak: Blizanačke trudnoće prati kontinuirani rizik komplikacija, stoga je antenatalna skrb ključ smanjenja loše prognoze.

Ključne riječi: blizanci; gestacijske bolesti; rizična trudnoća

8. SUMMARY

Twin pregnancies – risk for mother and child

Objectives: To determine the incidence of twin pregnancies in the period of 2019. – 2021., to examine the existence of risk factors for twin births and their neonatal outcome. Compare this data in both twins, examine whether there are increased risks of such pregnancies in mothers and differences of the stated during the study period.

Study design: Study of pairs with historical data

Patients and methods: The research includes 284 children born from twin pregnancies and 284 children from control group born from singleton pregnancies, during 2019., 2020. and 2021. in the Clinical Hospital Centre Osijek. Mothers of twins have been compared to mothers of children from singleton pregnancies. Data was obtained from medical records. Category data is presented in absolute and relative frequencies. Statistical significance was accepted for $p < 0.05$.

Results: The incidence of twin pregnancies in 2019. was 22/1000, in 2020. 24/1000 and 25/1000 in 2021. IVF and emergency caesarean section are more common in twin pregnancies. Abnormal presentation dominates among twins, and the most common complication of the control group, at birth, is premature rupture of the amniotic sac. Twins have a lower gestational age, birth weight and length. Fetal asphyxia and lethal outcome are also more common. There are no significant differences between the first-born and the second-born twin, apart from the fact that in the first-born twin a disorder of amniotic fluid is more frequent, and in the second-born twin abnormal presentation is more frequent. The most common gestational disease is gestational anemia, more common in mothers of twins. During 2021., significantly more SARS-CoV-2 infections were recorded in the mothers of twins, and in the twins themselves the lethal outcome was more frequent in the same year.

Conclusion: Twin pregnancies are accompanied by continuous risk, so antenatal care is key to reducing poor prognosis.

Key words: twins; gestational diseases; high-risk pregnancies

9. LITERATURA

1. Ivanišević M i sur. Registar blizanaca i biobanka. *Gynaecol Perinatol.* 2017;26(1):69–71.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. – tablični podatci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci>. Datum pristupa: 10.5.2022.
3. Monden C, Pison G, Smits J. Twin Peaks: more twinning in humans than ever before. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1666–73.
4. Mardešić D, i sur. *Pedijatrija. Osmo, prerađeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Školska knjiga; 2016.
5. Sadler TW, i sur. *Langmanova medicinska embriologija. Deseto izdanje.* Zagreb: Školska knjiga; 2009.
6. Kuvačić I, Kurjak A, Đelemiš J, i sur. *Porodništvo.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
7. Šimunić V i sur. *Ginekologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
8. Reproductive Medicine Associates of New York. What are my odds of having multiples if I do IVF? Dostupno na adresi: <https://rmanetwork.com/blog/what-are-my-odds-of-having-multiples-if-i-do-ivf>. Datum pristupa: 10.05.2022.
9. Đelmiš J, Orešković S, i sur. *Fetalna medicina i opstetricija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
10. Algeri P, Callegari C, Bernasconi DP, Incerti M, Cozzolino S, Paterlini G, i sur. Neonatal hypoxia of the second twin after vaginal delivery of the first twin: what matters? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(17):2889–96.
11. Benito Vielba M, De Bonrostro Torralba C, Pallares Arnal V, Herrero Serrano R, Tejero Cabrejas EL, Campillos Maza JM. Delayed-interval delivery in twin pregnancies: report of three cases and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(2):351–5.
12. Hacking D, Watkins A, Fraser S, Wolfe R, Nolan T. Respiratory distress syndrome and birth order in premature twins. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2011;84:117-121.
13. Young BK, Suidan J, Antoine C, Silverman F, Lustig I, Wasserman J. Differences in twins: the importance of birth order. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(7):915–21.

14. Arora S, Lohiya N, Singhal A, Prasad A, Katyal A. Acardius acephalus with spontaneous umbilical cord occlusion: Reporting a rare case. *Radiol Case Rep.* 2022;17(5):1573–8.
15. D’Antonio F, Odibo AO, Prefumo F, Khalil A, Buca D, Flacco ME, i sur. Weight discordance and perinatal mortality in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis: Weight discordance and mortality in twins. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;52(1):11–23.
16. Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Management of twin pregnancies: A comparative review of national and international guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2020;75(7):419–30.
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za srčano-žilne bolesti. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-žilne-bolesti>. Datum pristupa: 10.05.2022.
18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. – tablični podatci. Dostupno na adresi: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/02/Ljetopis_Yerabook_2019.pdf. Datum pristupa: 01.05.2022.
19. Kersten I, Lange AE, Haas JP, Fusch C, Lode H, Hoffmann W, i sur. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNIp-study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(1):75.
20. Kurjak A, i sur. Ginekologija i perinatologija. Drugo, prerađeno i dopunjeno izdanje. Varaždinske toplice: Golden Time; 1995.
21. Morales HSG, Cortés DV, Hernández HS, Guiot ML, Torres GCR, Camacho FMR, i sur. Vertical transmission: evidence of COVID-19 in a twin pregnancy. *JBRA Assist Reprod.* 2022;26(1):153–7.
22. Santana DS, Silveira C, Costa ML. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:449.
23. Chervenak FA, Johnson RE, Berkowitz RL, Hobbins JC. Intrapartum external version of the second twin. *Obstet Gynecol.* 1983;62(2):160–5.

24. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE, Knuppel RA. The impact of prenatal care on neonatal deaths in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):1011–6.
25. Fernandes KG, Souza RT, Passini R Jr, Tedesco RP, Cecatti JG. Perinatal outcomes and factors associated with ethnic group in cases of preterm birth: The multicenter study on preterm birth in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(11):811–9.
26. Grobman W. Shoulder dystocia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(1):59–67.
27. Cardwell MS. Polyhydramnios: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1987;42(10):612–7.
28. Spong CY, McKindsey F, Ross MG. Amniotic fluid index predicts the relief of variable decelerations after amnioinfusion bolus. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4):1066–70.
29. Oyelese Y, Culin A, Ananth CV, Kaminsky LM, Vintzileos A, Smulian JC. Meconium-stained amniotic fluid across gestation and neonatal acid-base status. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):345–9.
30. Hirsch L, Okby R, Freeman H, Rosen H, Nevo O, Barrett J, et al. Differences in fetal growth patterns between twins and singletons. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(15):2546–55.
31. Kalikkot Thekkevedu R, Dankhara N, Desai J, Klar AL, Patel J. Outcomes of multiple gestation births compared to singleton: analysis of multicenter KID database. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2021;7(1):15.
32. Chengqiu LU, Xiao L, Qian B, Zhang C, Wang J. Risk factors of neonatal asphyxia in twin pregnancy. *Chinese Journal of Perinatal Medicine.* 2021;194–9.
33. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1306–11.
34. Rissanen A-RS, Jernman RM, Gissler M, Nupponen IK, Nuutila ME. Perinatal outcomes in Finnish twins: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;20(1):2.
35. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study: A population-based cohort study. *Circulation.* 2013;128(6):583–9.

36. Mahajan NN, Ansari M, Gaikwad C, Jadhav P, Tirkey D, Pophalkar MP, i sur. Impact of SARS-CoV-2 on multiple gestation pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(2):220–5.
37. Pulinx B, Kieffer D, Michiels I, Petermans S, Strybol D, Delvaux S, i sur. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(12):2441–5.
38. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV, Wright JD, Siddiq Z, D’Alton ME, i sur. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):80.e1-80.
39. Pan H, Zhang X, Rao J, Lin B, He JY, Wang X, i sur. Comparison of general maternal and neonatal conditions and clinical outcomes between embryo transfer and natural conception. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):422.
40. Frohlich J, Kettle C. Perineal care. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015.
41. Abbas AM, Elhalwagy MM, Afifi K, Ibrahim K, Sweed MS. Single vs. Double Dose Iron Supplementation for Prevention of Iron Deficiency Anemia in Twin Pregnancy: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* Scientific Research Publishing, Inc.; 2020;1788–802.
42. Lin T-T, Zhang C, Zhang H-Q, Wang Y, Chen L, Dennis C-L, i sur. Thyroid hormone changes in early pregnancy along with the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:606-723.
43. Hua J, Shen J, Zhang J, Zhou Y, Du W, Williams GJ. The association between COVID-19 pandemic and maternal isolated hypothyroxinemia in first and second trimesters. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;128.

10. ŽIVOTOPIS

Martina Tomašić, studentica 6. godine medicine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Josipa Huttlera 4, Osijek

Datum i mjesto rođenja: 13. rujan 1997., Osijek

Adresa stanovanja: Ante Kovačića 26, Branjin Vrh

E – mail: martina.tomasic1@gmail.com

Obrazovanje:

2016. – 2022.: Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

2012. – 2016.: Gimnazija Beli Manastir, Beli Manastir

2004. – 2012.: Osnovna škola Šećerana, Šećerana