

Panduan Praktek ISUOG : peranan ultrasonografi pada kehamilan kembar

Komite Standar Klinik

Perhimpunan Internasional Ultrasonografi Obstetri Ginekologi / The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) adalah suatu organisasi ilmiah yang menganjurkan praktek klinik yang aman serta pendidikan dan penelitian berkualitas tinggi berhubungan dengan pencitraan diagnostik pada pelayanan kesehatan perempuan. Komite Standar Klinik (Clinical Standards Committee / CSC) ISUOG telah mengembangkan berbagai Panduan Praktek dan Pernyataan Konsensus sebagai rekomendasi edukasi yang mendukung praktisi pelayanan kesehatan dengan suatu pendekatan berdasarkan konsensus, dari para ahli, terhadap pencitraan diagnostik. Semua bertujuan menunjukkan berbagai hal yang dipertimbangkan oleh ISUOG sebagai praktek yang terbaik pada saat diterbitkan. Meskipun ISUOG telah berusaha untuk memastikan bahwa Panduan adalah akurat pada saat diterbitkan, Perhimpunan maupun jajaran karyawan dan anggota tidak menerima liabilitas sebagai konsekuensi dari data inakurat atau keliru, opini atau pernyataan yang dikeluarkan oleh CSC. Dokumen CSC ISUOG tidak bertujuan untuk menetapkan suatu standar hukum terhadap pelayanan karena interpretasi dari bukti yang mendasari Panduan mungkin dipengaruhi oleh situasi individual, protokol setempat dan sumber daya tersedia. Panduan yang disetujui (Approved Guidelines) dapat didistribusi bebas dengan persetujuan ISUOG (info@isuog.org).

PENDAHULUAN

Insidensi kehamilan multipel mengalami peningkatan, terutama karena penundaan kelahiran dan usia maternal lanjut pada saat konsepsi, dan resultan dari penggunaan luas teknik-teknik reproduksi terbantu / assisted reproduction¹. Tingkat kelahiran kembar meningkat hampir 70% antara tahun 1980 (19 per 1000 kelahiran hidup) dan 2006 (32 per 1000 kelahiran hidup)².

Kehamilan kembar berhubungan dengan risiko tinggi mortalitas dan morbiditas perinatal³⁻⁶. Pada tahun 2009, tingkat kelahiran mati / stillbirth rate adalah 12 per 1000 kelahiran kembar dan 31 per 1000 kelahiran triplet dan kelahiran multipel yang lebih tinggi, dibandingkan dengan 5 per 1000 kelahiran tunggal^{7,8}. Persalinan preterm sebelum 37 minggu kehamilan terjadi mencapai 60% dari kehamilan multipel, memberikan kontribusi pada peningkatan risiko mortalitas neonatal (65% kematian neonatal di antara persalinan multipel adalah preterm, dibandingkan 43% kematian

neonatal pada tunggal) dan morbiditas jangka panjang⁹⁻¹². Tentu, komplikasi-komplikasi tersebut meningkat dengan usia kehamilan yang semakin rendah pada saat persalinan. Sebagai tambahan, dibandingkan tunggal, kehamilan kembar memiliki risiko lebih tinggi persalinan preterm iatrogenik akibat adanya insidens yang lebih besar dari komplikasi-komplikasi maternal dan fetal. Risiko ini signifikan lebih tinggi pada kehamilan monochorion dibandingkan dengan dichorion³⁻⁶.

Penilaian ultrasound biometri janin, anatomi, velocimetri Doppler dan cairan amnion digunakan untuk identifikasi dan monitor kehamilan kembar berisiko terhadap luaran / outcome yang buruk seperti sindrom transfusi antara kembar / twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) dan pertumbuhan janin terhambat / fetal growth restriction (FGR). Seperti pada kehamilan tunggal, gangguan pertumbuhan janin dapat dinilai pada kembar dengan membandingkan parameter-parameter biometri dan velocimetri Doppler terhadap standar untuk kehamilan tanpa komplikasi.

Panduan ini akan membahas peranan ultrasound pada perawatan kehamilan kembar tanpa komplikasi, dan yang mengalami komplikasi TTTS, selektif FGR (sFGR), sekuens kembar anemia-polisitemia / twin anemia-polycythemia sequence (TAPS), sekuens perfusi arterial kembar terbalik / twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence, kembar dempet / conjoined twins dan kematian satu janin intrauterine / single intrauterine death (IUD). Dokumen ini menyediakan panduan untuk metode yang digunakan untuk menentukan usia gestasi dan korionisitas, skrining terhadap abnormalitas kromosomal dan struktural, dan skrining untuk TTTS, TAPS, abnormalitas pertumbuhan, dan persalinan preterm. Manajemen kehamilan multipel yang lebih banyak akan dicakup pada dokumen yang terpisah.

GARIS BESAR / CAKUPAN

- Perhitungan usia / dating kehamilan (menentukan usia gestasi)
- Menentukan korionisitas dan amnionisitas
- Memberikan label janin kembar
- Mengatur jadwal, frekuensi dan isi penilaian ultrasound
- Skrining terhadap aneuploidy
- Diagnosis prenatal terhadap aneuploidy
- Skrining abnormalitas struktural
- Diagnosis dan manajemen kehamilan kembar yang tidak sesuai / discordant twin

- Reduksi janin / terminasi selektif
- Skrining terhadap persalinan preterm
- Skrining, diagnosis dan manajemen FGR
- Manajemen kehamilan multipel dengan komplikasi single IUD
- Komplikasi-komplikasi unik untuk kehamilan kembar monochorion
 - Skrining, diagnosis dan manajemen TTTS
 - Skrining, diagnosis dan manajemen TAPS
 - Manajemen sekuens TRAP
 - Manajemen kehamilan kembar monochorion monoamnion (MCMA)
 - Diagnosis dan manajemen kembar dempet / conjoined

IDENTIFIKASI DAN PENILAIAN EVIDENCE

Dilakukan search pada perpustakaan dan register trial terkontrol Cochrane (The Cochrane Library and Cochrane Register of Controlled Trials) untuk trial terkontrol acak / randomized controlled trials, review sistematik dan meta-analisis dan search dari MEDLINE dari tahun 1966 sampai 2014. Sebagai tambahan, makalah-makalah dan abstrak dari konferensi juga dilakukan search. Database dilakukan search menggunakan istilah-istilah MeSH relevan beserta semua sub-heading. Ini dikombinasikan dengan pencarian kata kunci / keyword search menggunakan 'twin', 'multiple', 'pregnancy', 'ultrasound', 'twin-to-twin transfusion syndrome', 'fetal growth restriction', 'twin anemia polycythemia sequence', 'twin reversed arterial perfusion', 'acardiac twin', 'monochorionic monoamniotic', 'conjoined', 'demise'. Dilakukan juga search dari The National Library for Health and the National Guidelines Clearing House untuk panduan-panduan dan review-review yang relevan. Literatur Gray (belum publikasi) diidentifikasi melalui search website agen-agen penilaian teknologi kesehatan dan yang berhubungan, koleksi panduan praktek klinik, dan register-register trial klinik. Search dibatasi pada bahasa Inggris. Bila memungkinkan, rekomendasi didasarkan pada, dan secara eksplisit dihubungkan dengan, bukti-bukti yang mendukung mereka, sementara area-area yang kurang memiliki bukti disebutkan sebagai 'point praktek yang baik' / 'good practice points'. Detail-detail tingkatan / grade rekomendasi dan level evidence yang digunakan pada Panduan ini terdapat pada Appendix 1.

REKOMENDASI

Perhitungan usia / dating pada kehamilan kembar

- Kehamilan kembar ideal ditentukan usia pada saat pengukuran panjang puncak kepala-bokong / crown-rump length (CRL) adalah antara 45 dan 84 mm (sekitar 11+0 sampai 13+6 minggu gestasi) (GRADE REKOMENDASI : D).
- Pada kehamilan spontan, ukuran yang lebih besar di antara kedua CRL harus digunakan untuk estimasi usia gestasi (GRADE REKOMENDASI : C).

Studi-studi lain memberi rekomendasi penggunaan CRL yang lebih kecil atau nilai rata-rata / mean CRL, yang menghitung kedua fetus¹³⁻¹⁵. Kerugian menggunakan CRL yang lebih kecil adalah potensial operator menganggap bahwa janin yang lebih

besar adalah besar-untuk-usia-kehamilan / large-for-gestational age. Bila wanita datang setelah 14 minggu kehamilan, lingkaran kepala / head circumference yang lebih besar harus digunakan¹. Kehamilan kembar yang diperoleh secara fertilisasi in-vitro harus dihitung usianya menggunakan tanggal retrieval oosit atau usia embryo sejak fertilisasi (LEVEL EVIDENCE : 2+).

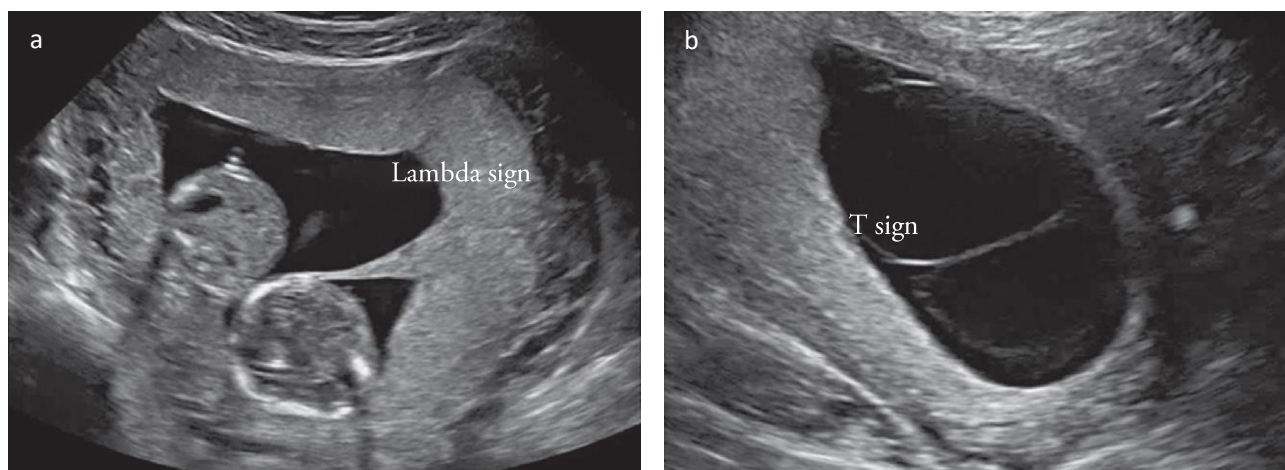
Menentukan korionisitas / amnionisitas pada kehamilan kembar

- Korionisitas harus ditentukan sebelum 13+6 minggu gestasi menggunakan ketebalan membran pada lokasi insersi membran amnion pada plasenta, identifikasi tanda T (T sign) atau lambda (lambda sign), dan jumlah massa plasenta. Gambar ultrasound menunjukkan korionisitas harus disimpan dalam record untuk referensi kemudian (GRADE REKOMENDASI : D).
- Bila tidak memungkinkan untuk menentukan korionisitas secara ultrasound transabdominal atau transvaginal dalam setting rutin, perlu didapatkan second opinion dari pusat rujukan tersier (GOOD PRACTICE POINT).
- Pada saat menentukan korionisitas, amnionisitas juga harus ditentukan dan didokumentasikan. Kehamilan kembar MCMA harus dirujuk ke pusat tersier dengan expertise untuk manajemen (GOOD PRACTICE POINT).

Semua usaha harus dilakukan untuk menentukan korionisitas dari kehamilan kembar. Korionisitas harus ditentukan antara 11+0 dan 13+6 minggu gestasi menggunakan ketebalan membran pada lokasi insersi membran amnion pada plasenta, identifikasi T-sign atau lambda sign (Gambar 1), dan jumlah massa plasenta divisualisasi dengan ultrasound¹. Penting untuk memeriksa membran yang memisahkan dengan hati-hati; pada kehamilan kembar dichorion diamnion, janin kembar dipisahkan oleh suatu lapisan tebal dari membran chorion yang menjadi satu dengan dua lapis tipis amnion, satu lapis di masing-masing sisi, memberikan gambaran suatu 'lambda penuh', dibandingkan dengan hanya dua lapis amnion tipis memisahkan kedua janin pada kehamilan kembar monochorion diamnion (MCDA) (T-sign). Pada wanita yang datang pertama kali sesudah usia gestasi 14 minggu, korionisitas terbaik ditentukan menggunakan tanda-tanda ultrasound yang sama, terutama dengan menghitung lapisan membran, dan memperhatikan bila ada jenis kelamin janin yang berbeda / discordant. Reliabilitas jumlah massa plasenta adalah kurang jelas, karena plasenta dichorion sering saling bersebelahan, tampak seperti suatu massa tunggal, dan 3% dari kehamilan monochorion memiliki dua massa plasenta pada ultrasound, yang tidak menunjukkan adanya anastomosis vaskular¹⁶. Mungkin penggunaan kombinasi beberapa fitur ultrasound, dibandingkan hanya satu, akan lebih akurat.

Bila tidak memungkinkan menentukan korionisitas dengan ultrasound transabdominal, hal ini perlu diupayakan dengan sonografi transvaginal. Jika masih belum memungkinkan untuk menentukan korionisitas, diperlukan second opinion dari pusat rujukan tersier. Jika pusat rujukan juga belum dapat memastikan korionisitas, lebih aman untuk memasukkan klasifikasi kehamilan tersebut sebagai monochorion¹ (LEVEL EVIDENCE : 3).

Pada saat penentuan korionisitas, amnionisitas (apakah kedua janin kembar berbagi kantong amnion yang sama) juga harus ditentukan dan didokumentasikan. Dalam kasus yang meragukan,



Gambar 1 Gambar ultrasound pada trimester pertama pada : (a) kehamilan kembar dichorion diamnion, di mana kedua janin dipisahkan oleh suatu lapisan tipis dari membran-membran chorion yang bersatu; (b) kehamilan kembar monochorion diamnion, di mana kedua janin dipisahkan hanya oleh dua lapisan membran amnion yang tipis.

tidak adanya membran di antara kedua janin (intertwin membrane) sebaiknya dikonfirmasi dengan scan transvaginal. Penemuan lain yang bermanfaat adalah adanya lilitan / persilangan tali pusar (cord entanglement), yang hampir universal pada kehamilan kembar MCMA, menggunakan ultrasonografi Doppler berwarna dan pulsed-wave. Menggunakan pulsed-wave Doppler, dua pola form gelombang arterial dengan frekuensi detak jantung yang berbeda dapat terlihat di dalam sampling gate yang sama (LEVEL EVIDENCE : 4).

Semua kehamilan kembar MCMA perlu dirujuk ke pusat tersier yang memiliki expertise dalam manajemen¹. Dianjurkan suatu gambar ultrasound yang menunjukkan korionisitas disimpan secara elektronik dan suatu hard copy disertakan pada rekam medik. Karena penentuan korionisitas paling akurat pada 11-14 minggu gestasi saat amnion dan chorion belum bersatu, scan trimester pertama pada kehamilan kembar adalah sangat penting (LEVEL EVIDENCE : 4).

Labeling pada janin kembar

- Labeling (pemberian label) pada janin kembar harus mengikuti strategi yang reliabel dan konsisten dan harus didokumentasikan jelas pada catatan pasien (GOOD PRACTICE POINT).

Penting untuk mengikuti suatu strategi yang reliabel dan konsisten untuk labeling antenatal kehamilan kembar. Pilihan di antaranya : labeling menurut lokasi, kiri dan kanan, atau atas dan bawah; atau pemetaan / mapping pada trimester pertama menurut insersi tali pusar relatif terhadap tepi plasenta dan insersi membran. Pada beberapa setting, Kembar A adalah janin pada sisi kanan, sementara Kembar B adalah janin pada sisi kiri. Informasi ini harus didokumentasikan jelas pada catatan pasien untuk menjaga labeling yang konsisten pada follow-up scan selanjutnya¹⁷. Dianjurkan untuk deskripsi sebanyak mungkin fitur yang ada untuk memungkinkan pemeriksa lain juga dapat melakukan identifikasi secara akurat; misalnya 'Kembar A (perempuan) berada di sisi kanan maternal dengan plasenta di posterior dan insersi talipusar marginal'. Pada kehamilan dengan discordance, labeling harus disertai deskripsi seperti 'Kembar A, potensial resipien'.

Penting diingat bahwa labeling akan kurang akurat pada kehamilan kembar MCMA, terutama pada trimester pertama.

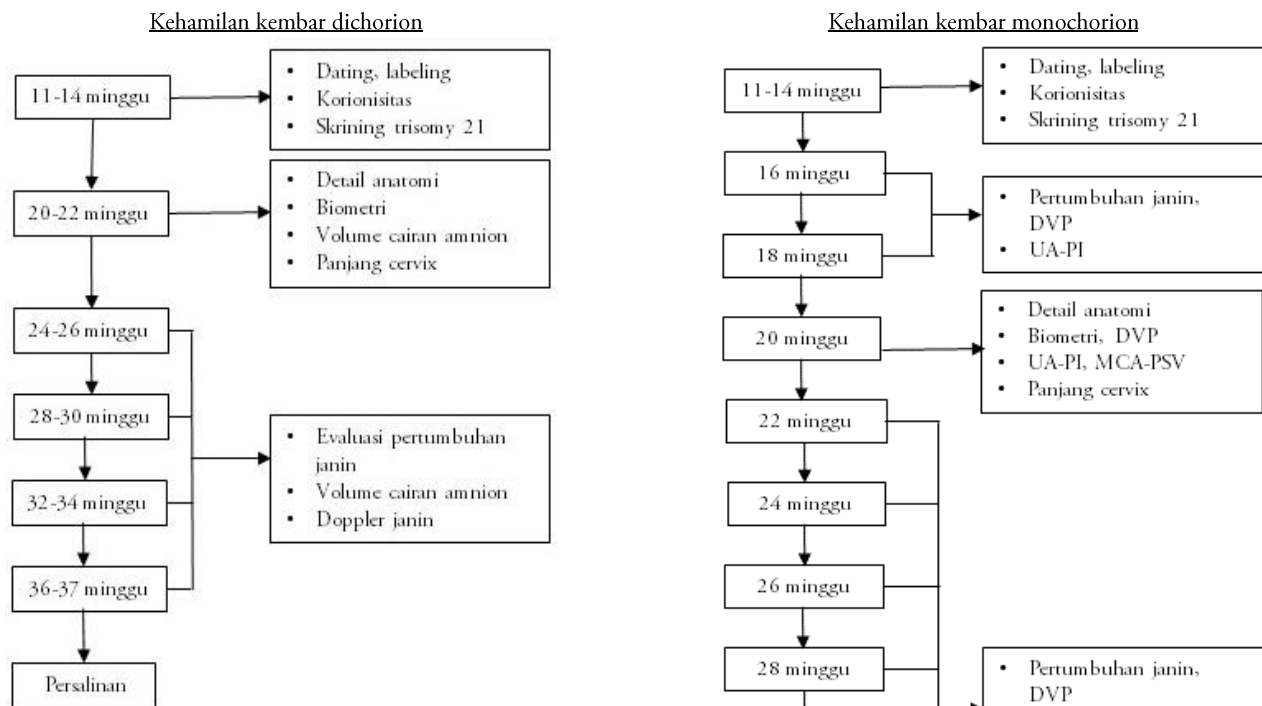
Fenomena pertukaran perinatal / perinatal switch

Harus diingat bahwa janin kembar yang diberi label 'Kembar A' dan 'Kembar B' selama pemeriksaan ultrasound antenatal mungkin tidak dilahirkan sesuai dengan urutan demikian, terutama jika persalinan adalah dengan sectio caesarea¹⁸. Penting memberitahu orangtua dan petugas kesehatan yang mendampingi persalinan tentang hal ini, terutama pada kehamilan dengan kembar discordant dengan abnormalitas struktural yang tidak nyata pada pemeriksaan luar, misalnya hernia diaphragmatica kongenital atau defek jantung. Pada kasus-kasus demikian, scan ultrasound harus dilakukan pada saat sebelum persalinan dan juga sebelum melakukan intervensi neonatal spesifik.

Monitor rutin kehamilan kembar dengan ultrasound

- Pasien dengan kehamilan kembar dichorion tanpa komplikasi harus menjalani suatu scan trimester pertama, scan detail trimester kedua, dan scan setiap 4 minggu kemudian. Kembar dichorion dengan komplikasi harus diperiksa scan lebih sering, sesuai dengan kondisi dan beratnya (GOOD PRACTICE POINT).
- Kehamilan kembar monochorion tanpa komplikasi harus menjalani suatu scan trimester pertama dan selanjutnya setiap 2 minggu sesudah 16 minggu untuk deteksi TTTS dan TAPS. Kehamilan kembar monochorion dengan komplikasi harus diperiksa scan lebih sering, sesuai dengan kondisi dan beratnya komplikasi (GRADE REKOMENDASI : C).

Pada kehamilan kembar dichorion tanpa komplikasi, ultrasound harus dilakukan pada trimester pertama, kemudian pada sekitar 20 minggu (anomaly scan trimester kedua), dan setiap 4 minggu kemudian (kecuali ada komplikasi yang terdeteksi yang mungkin memerlukan scan lebih sering) (Gambar 2)¹. Pada kembar monochorion tanpa komplikasi, suatu scan ultrasound harus dilakukan pada trimester pertama. Kemudian harus dilakukan scan setiap 2 minggu sesudah 16 minggu, karena deteksi dini TTTS dan



Gambar 2 Alur monitoring ultrasound pada kehamilan kembar dichorion tanpa komplikasi.

TAPS telah menunjukkan outcome perinatal yang lebih baik (Gambar 3)^{19,20} (LEVEL EVIDENCE : 4).

Pada setiap penilaian ultrasound, hal-hal ini harus dinilai : biometri janin, volume cairan amnion dan Doppler arteri umbilikalis (sejak 20 minggu gestasi) untuk kedua janin. Perbedaan dari perkiraan berat janin / estimated fetal weight (EFW) harus dikalkulasi dan didokumentasi pada setiap scan sejak 20 minggu. Pada kehamilan kembar monochorion, puncak kecepatan sistolik / peak systolic velocity (PSV) dari arteri cerebri media / middle cerebral artery (MCA) harus dicatat sejak usia 20 minggu, untuk skrining terhadap TAPS. Pada kembar MCDA, volume cairan amnion (kantong vertikal terdalam / deepest vertical pocket) harus dinilai dan didokumentasikan pada setiap scan ultrasound untuk skrining terhadap TTTS. Penilaian panjang cervix ideal dilakukan juga pada saat pemeriksaan anomaly scan trimester kedua, untuk identifikasi wanita yang berisiko mengalami persalinan preterm (LEVEL EVIDENCE : 2+, 2++).

Skrining abnormalitas kromosom pada kehamilan kembar

- Skrining untuk trisomy 21 dapat dilakukan pada trimester pertama menggunakan tes kombinasi (ketebalan nuchal translucency (NT), free beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) dan pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)). Alternatif lain adalah kombinasi dari usia maternal dan NT saja (GRADE REKOMENDASI : B).
- Pada kasus satu kembar tidak berkembang atau gugur (vanished twin), jika masih ada gambaran fetal pole dapat diukur, maka hanya NT, dengan kombinasi usia maternal, harus digunakan untuk estimasi risiko²¹ (GRADE REKOMENDASI : B).

Gambar 3 Alur monitoring ultrasound pada kehamilan kembar monochorion tanpa komplikasi. DVP, deepest vertical pocket; MCA, middle cerebral artery; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity; UA, umbilical artery.

- Rate deteksi / detection rate (DR) dari tes prenatal non-invasif untuk trisomy 21 mungkin lebih rendah pada kembar daripada tunggal, namun data masih terbatas (GRADE REKOMENDASI : B).

Pada kehamilan kembar, skrining trisomy 21 dapat dilakukan pada trimester pertama menggunakan tes kombinasi, yang menyertakan usia maternal, pengukuran NT dan serum β -hCG dan PAPP-A. Alternatif yaitu kombinasi usia maternal dan NT diperiksa antara 11+0 dan 13+6 minggu gestasi¹. Dalam kasus vanished twin, bila masih ada fetal pole yang dapat diukur, b-hCG dan PAPP-A yang diukur dapat bias, sehingga hanya NT saja yang digunakan untuk estimasi risiko. Risiko trisomy 21 pada monochorion dihitung per *kehamilan* berdasarkan risiko rata-rata / average risk dari kedua janin (karena kedua janin kembar memiliki karyotype yang sama), sementara pada kehamilan kembar dichorion risk diukur per *janin* (karena sekitar 90% adalah dizygotic, dengan karyotype berbeda).

DR untuk Down syndrome mungkin lebih rendah pada kembar dibandingkan tunggal¹. Namun, suatu meta-analisis baru

melaporkan performa yang sama (89% untuk tunggal, 86% untuk kembar dichorion dan 87% untuk kembar monochorion, dengan rate positif palsu / false positive rate (FPR) sebesar 5%)²² (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Kecenderungan untuk anjuran tes invasif berdasarkan hasil skrining kombinasi adalah lebih besar pada kehamilan kembar dibandingkan pada tunggal¹. Selain itu, tes invasif mengandung risiko lebih besar pada kembar²³⁻²⁵. Suatu meta-analisis menunjukkan bahwa keseluruhan tingkat keguguran / pregnancy loss rate sesudah chorionic villous sampling (CVS) pada kehamilan kembar adalah 3.8%, dan sesudah amniocentesis adalah 3.1%²³. Studi lain melaporkan loss yang lebih rendah : 2% sesudah CVS dan 1.5-2% sesudah amniocentesis²⁶. Risiko ini ditemukan sama pada cara transabdominal dan transcervical, menggunakan sistem jarum tunggal atau jarum ganda, dan satu atau dua jalur masuk uterus / single or double uterine entry²³ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Skrining dan tes diagnostik untuk trisomy adalah lebih kompleks pada kehamilan kembar dibandingkan tunggal. Karena itu penting konseling sebelum melakukan tes dilakukan oleh profesional kesehatan dengan expertise pada area ini¹. Penting memberikan informasi pada wanita dan pasangan tentang keputusan yang potensial kompleks yang mungkin perlu mereka pilih berdasarkan hasil dari skrining kombinasi ini, dengan mengingat risiko yang lebih tinggi dari tes invasif pada kehamilan kembar, kemungkinan adanya discordance antara janin kembar dichorion untuk aneuploidy janin, dan risiko dari reduksi janin selektif (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).

Analisis cell-free DNA (cfDNA) dari darah maternal untuk penilaian risiko terhadap trisomy 21 janin semakin banyak digunakan pada praktek klinik. Hal ini potensial menyelesaikan banyak isu-isu kompleks tersebut, karena adanya DR yang jauh lebih tinggi dan FPR yang lebih rendah dibandingkan dengan tes kombinasi²⁷. Pada suatu meta-analisis, weighted-pooled DR untuk trisomy 21 pada kehamilan tunggal adalah 99% dengan FPR 0.1%²⁸. Nilai serupa pada kehamilan kembar adalah 94.4% dan 0%. Namun, sampai saat ini, laporan kasus trisomy 21 pada kehamilan kembar yang didiagnosis menggunakan tes cfDNA adalah jauh lebih kecil dibandingkan pada kehamilan tunggal (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Diagnosis prenatal invasif pada kehamilan kembar

- CVS dianjurkan pada kehamilan kembar dichorion (**GRADE REKOMENDASI : D**).

Tes invasif untuk analisis kromosomal atau genetik pada kehamilan kembar harus dilakukan oleh ahli fetal medicine. CVS dianjurkan pada kehamilan kembar dichorion karena dapat dilakukan lebih dini daripada amniocentesis. Diagnosis lebih awal adanya aneuploidy sangat penting pada kehamilan kembar, dengan risiko yang lebih rendah untuk terminasi selektif pada trimester pertama dibandingkan trimester kedua (7% risiko keguguran seluruh kehamilan, dan 14% risiko persalinan sebelum 32 minggu)²⁹. Sangat penting untuk memetakan dengan hati-hati posisi kedua janin kembar di dalam rahim. Pada saat amniocentesis pada kembar monochorion, bila monochorion sudah dikonfirmasi sebelum 14 minggu gestasi dan fetus tampak sama sesuai / concordant untuk pertumbuhan dan anatomi, dapat diterima

untuk mengambil sampel pada hanya salah satu kantong amnion. Selain itu, kedua kantong amnion harus diperiksa karena kemungkinan adanya anomali kromosom discordant yang jarang pada kehamilan monochorion. CVS pada kehamilan monochorion akan mengambil sampel hanya dari satu plasenta sehingga akan luput mendeteksi anomali kromosom yang jarang tersebut. Discordance pada sebagian besar aneuploidy (trisomi 13, 18 dan 21, sindrom Turner dan triploidy) telah dilaporkan pada pasangan kembar monochorion³⁰. Dalam keadaan kehamilan heterokaryotype monochorion, reduksi selektif dengan oklusi tali pusat dapat dianjurkan sejak usia 16 minggu, dengan survival mencapai lebih dari 80% pada kembar yang sehat^{31,32}. Bila kembar monochorion ternyata discordant terhadap suatu abnormalitas, sebelum tes invasif, diskusi harus dilakukan tentang kompleksitas terminasi selektif, jika diperlukan³² (**LEVEL EVIDENCE : 3**).

Implikasi discordant NT dan CRL pada trimester pertama

- Manajemen kehamilan kembar dengan discordance CRL $\geq 10\%$ atau discordance NT $\geq 20\%$ harus dibahas bersama ahli fetal medicine (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Meskipun beberapa studi telah melaporkan asosiasi antara discordance intertwin trimester pertama dalam hal NT atau CRL, atau a-wave terbalik / reversed pada ductus venosus (DV), dan perkembangan sampai TTTS, nilai predictive value mereka cukup rendah^{17,33-35}. Discordance NT $\geq 20\%$ memiliki sensitivitas 52-64% dan spesifisitas 78-80%, positive predictive value 50% dan negative predictive value 86% untuk terjadinya TTTS^{36,37}. Discordance pada NT $\geq 20\%$ dijumpai pada 25% kembar monochorion dan risiko terjadinya IUD dini atau perkembangan menjadi TTTS berat pada kelompok ini adalah lebih dari 30%³⁷. Risiko komplikasi adalah kurang dari 10% bila discordance NT $< 20\%$ ³⁷. Suatu DV abnormal akan mendeteksi hanya 38% dari semua kehamilan yang akhirnya berkembang menjadi TTTS, dan, dari yang diduga merupakan risiko tinggi, hanya 30% yang sungguh berkembang menjadi TTTS³⁵. Demikian pula, meskipun discordance intertwin CRL pada 11-13 minggu gestasi adalah berhubungan bermakna dengan risiko keguguran kehamilan (area under receiver-operating characteristics curve (AUC), 0.5), discordance berat lahir (AUC, 0.6), sFGR (AUC, 0.6) dan persalinan preterm sebelum 34 minggu gestasi (AUC, 0.5), predictive value juga rendah (pooled predictive risk 52%)^{38,39}. Meskipun demikian, manajemen kehamilan kembar dengan discordance CRL $\geq 10\%$ atau discordance NT $\geq 20\%$ harus didiskusikan dengan ahli fetal medicine dan pada kehamilan-kehamilan ini harus ada penilaian ultrasound detail dan tes terhadap abnormalitas karyotype. Risiko abnormalitas janin ditemukan sebesar 25% pada kehamilan dengan discordance CRL $\geq 10\%$, dibandingkan dengan 4% pada kehamilan dengan discordance CRL $< 10\%$ ⁴⁰. Namun, discordance CRL pada 7+0 sampai 9+6 minggu gestasi adalah faktor prediksi untuk risiko kematian satu janin pada trimester pertama (DR 74% untuk FPR 5%)⁴¹ (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Skrining ultrasound untuk abnormalitas struktural pada kehamilan kembar

- Janin kembar harus diperiksa terhadap adanya anomali mayor pada scan trimester pertama, dan scan rutin (anomaly scan) trimester kedua juga harus dilakukan pada sekitar 20 (18-22) minggu gestasi (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Pemeriksaan skrining jantung harus dilakukan pada kembar monochorionic (**GOOD PRACTICE POINT**).

Pada scan trimester-pertama (antara 11+0 sampai 13+6 minggu gestasi) janin harus diperiksa terhadap adanya anomali mayor⁴². Skrining ultrasound rutin untuk anomali pada kembar harus dilakukan oleh operator yang berpengalaman pada sekitar 20 (18-22) minggu gestasi^{1,43}. Scan ini mungkin lebih sulit daripada biasanya karena adanya janin kedua, dan penting untuk memberikan waktu yang cukup (misalnya sekitar 45 menit). Risiko anomali janin lebih besar pada kehamilan kembar dibandingkan dengan tunggal⁴⁴. Tingkat / rate per janin pada kembar dizygotic mungkin serupa dengan pada tunggal, namun dapat dua sampai tiga kali lebih tinggi pada kembar monozygotic. Pada sekitar 1 dari 25 kehamilan kembar dichorion, 1 dari 15 kembar MCDA dan 1 dari 6 kembar monoamniotik, dapat terjadi suatu anomali kongenital mayor yang mengenai hanya salah satu janin^{45,46}. Karena itu, skrining terhadap anomali harus dipertimbangkan pada kehamilan kembar monochorion, mengingat bahwa abnormalitas otak dan jantung mungkin akan lebih nyata pada trimester ketiga. Abnormalitas berhubungan dengan kehamilan kembar termasuk defek tabung neural, defek dinding abdomen anterior, celah / cleft facial, abnormalitas otak, defek jantung dan anomali gastrointestinal. Karena itu, skrining jantung harus dilakukan sesuai dengan panduan ISUOG⁴⁷, mencakup lateralitas, situs dan gambaran empat-ruang, saluran keluar ventrikel dan arcus aorta. Penting untuk memberitahu pasien tentang keterbatasan skrining ultrasound, yang mungkin bervariasi menurut jenis anomali. Manfaat skrining untuk deteksi anomali janin pada trimester kedua adalah termasuk memberikan kesempatan kepada orangtua untuk mempersiapkan kelahiran bayi dengan potensial masalah, memberikan pilihan untuk terminasi, memungkinkan transfer ke center spesialisik untuk persalinan, dan, potensial, fasilitasi terapi intrauterin¹ (**LEVEL EVIDENCE: 3**).

Manajemen kehamilan kembar discordant dengan anomali janin

- Kehamilan kembar dengan discordant anomali janin harus dirujuk ke center fetal medicine regional (**GOOD PRACTICE POINT**).

Satu sampai dua persen dari kehamilan kembar akan mengalami suatu anomali yang mengenai hanya salah satu janin, sehingga diperlukan keputusan yang sulit antara manajemen expectant dan terminasi selektif janin yang terkena. Bahkan pada kembar monozygotic, concordance terhadap anomali struktural ditemukan pada kurang dari 20% kasus. Kehamilan-kehamilan tersebut harus dirujuk ke suatu center fetal medicine regional untuk manajemen selanjutnya¹. Pada kembar monochorion dengan discordant anomali struktural, discordant aneuploidy adalah sangat jarang (meskipun bukan tidak mungkin). Pada situasi ini, penilaian ultrasound ahli di center tersier, dengan tes kromosomal janin invasif atau tes genetik terindikasi, dan diskusi tentang

kemungkinan prognosis untuk janin yang terkena dan janin yang normal, adalah esensial. Untuk kondisi-kondisi lethal dan berisiko tinggi terjadi kematian intrauterin, manajemen konservatif lebih dipilih pada kembar dichorion, sementara pada kembar monochorion hal ini memerlukan intervensi untuk melindungi janin kembar yang sehat dari efek buruk kematian spontan janin yang lain.

Fetisida selektif / selective feticide pada kehamilan kembar

- Pada kehamilan kembar dichorion, fetisida selektif dilakukan dengan panduan ultrasound injeksi intrakardial atau intrafunikular kalium klorida atau lignokain, dianjurkan pada trimester pertama (**GRADE REKOMENDASI : B**).
- Bila diagnosis pada trimester kedua, pasien mungkin dapat memilih untuk terminasi selektif lebih lama pada trimester ketiga, jika hukum memungkinkan (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Fetisida selektif pada kembar monochorion dilakukan dengan oklusi talipusar, ablasi laser intrafetal atau ablasi frekuensi radio / radiofrequency ablation (RFA) (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Penentuan waktu / timing untuk terminasi selektif pada kehamilan kembar mempengaruhi risiko keguguran dan/atau persalinan preterm. Hal ini terutama relevan pada kehamilan kembar discordant dengan anomali, di mana terminasi selektif pada trimester kedua berhubungan dengan risiko lebih tinggi terhadap keguguran dan persalinan preterm, dibandingkan dengan pada trimester pertama (7% risiko keguguran seluruh kehamilan, dan 14% risiko persalinan sebelum 32 minggu)²⁹. Bila diagnosis ditentukan pada trimester kedua, pasien mungkin dapat memilih untuk terminasi selektif lebih lama pada trimester ketiga, jika hukum memungkinkan, di saat prosedur mungkin berhubungan dengan risiko persalinan preterm, dibandingkan keguguran janin pada kembar yang tidak terkena. Pro dan kontra masing-masing pilihan harus dipertimbangkan (prematunitas, angka keguguran, stress orangtua, adanya spesialis fetal medicine untuk melakukan prosedur pada persalinan preterm, dan risiko komplikasi berhubungan dengan anomali yang spesifik) (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Fetisida selektif pada kehamilan kembar dichorion dilakukan dengan panduan ultrasound injeksi intrakardial atau intrafunikular dari kalium klorida 'kuat' atau 1% lignokain. Bila terminasi selektif dari satu kembar dari pasangan monochorion, injeksi kalium klorida bukan pilihan, karena risiko terhadap pasangan kembar / cotwin yang sehat. Diperlukan oklusi tali pusar, ablasi laser intrafetal atau RFA dari janin yang terkena^{48,49}. Hal ini dapat menyebabkan kematian pada janin yang terkena sekaligus melindungi janin kembar yang sehat dari kehilangan sebagian dari volume darah sirkulasinya ke arah janin yang diterminasi sesudah kematiannya. Rate survival dari pasangan kembar / cotwin adalah sekitar 80% dan risiko ruptur membran prematur dan persalinan preterm sebelum 32 minggu adalah 20%. Risiko sequelae neurologik buruk pada janin kembar yang bertahan hidup mungkin dapat meningkat dibandingkan dengan pada kehamilan tanpa komplikasi⁴⁹⁻⁵² (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Skrining risiko persalinan preterm pada kehamilan kembar

- Pengukuran panjang cervix adalah metode skrining yang dianjurkan untuk persalinan preterm pada kehamilan kembar; 25 mm adalah batas / cut-off yang paling sering digunakan pada trimester kedua (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Persalinan preterm spontan maupun iatrogenik adalah lebih sering pada kehamilan kembar dibandingkan pada kehamilan tunggal². Lebih dari separuh kehamilan kembar lahir sebelum 37 minggu gestasi (60% dan 12% persalinan kembar terjadi sebelum 37 dan 32 minggu gestasi; rate ini adalah 5.4 dan 7.6 kali ekuivalen untuk kehamilan tunggal)². Wanita asimtomatik yang ditemukan memiliki cervix yang pendek pada ultrasound trimester kedua diketahui memiliki peningkatan risiko untuk persalinan preterm spontan^{53,54}. Namun, sensitifitas dari penemuan ini adalah rendah, dan batas / cut-off yang digunakan untuk definisi peningkatan risiko persalinan preterm adalah kontroversial. Suatu panjang cervix < 25 mm pada 18-24 minggu gestasi pada kehamilan kembar adalah prediktor moderate untuk persalinan preterm sebelum 34 minggu, tetapi tidak sebelum 37 minggu^{53,54}. Pada wanita asimtomatik, panjang cervix \leq 20 mm pada 20-24 minggu adalah prediktor paling akurat untuk persalinan preterm sebelum 32 dan sebelum 34 minggu (pooled sensitifitas, spesifisitas dan positive dan negative likelihood ratio adalah 39% dan 29%; 96% dan 97%; 10.1 dan 9.0; dan 0.64 dan 0.74). Suatu panjang cervix \leq 25 mm pada 20-24 minggu memiliki pooled positive likelihood ratio 9.6 untuk prediksi persalinan preterm sebelum 28 minggu^{53,54}. Akurasi prediktif panjang cervix untuk persalinan preterm adalah rendah pada wanita asimtomatik^{53,54} (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Selanjutnya, belum ada strategi efektif untuk mencegah persalinan preterm. Istirahat baring, terapi progesterone, pessarium cervix Arabin atau tokolitik oral tidak menurunkan risiko persalinan preterm pada wanita-wanita tersebut^{1,55-60}. Namun, terapi progesterone mungkin menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas neonatal⁵⁵. Riset lanjutan mungkin akan memperjelas manajemen pada area ini (**LEVEL EVIDENCE : 1+**).

Skrining, diagnosis dan manajemen dari pertumbuhan janin terhambat / fetal growth restriction (FGR)

Kriteria diagnostik dan investigasi untuk FGR selektif (sFGR)

- sFGR, secara konvensional, didefinisikan sebagai suatu kondisi di mana satu janin memiliki EFW < 10th centil dan discordance EFW antara kedua janin / intertwin adalah > 25% (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Suatu batas / cut-off discordance 20% tampaknya dapat diterima untuk menandai kehamilan dengan peningkatan risiko terjadinya outcome yang buruk (**GRADE REKOMENDASI : B**).

Definisi, penilaian dan manajemen FGR adalah inkonsisten di antara para klinisi. Bila kedua janin kembar memiliki EFW < 10th centil, kedua janin harus disebut kecil-untuk-usia-gestasi / small-for-gestational-age. Secara konvensional, sFGR adalah istilah yang digunakan pada kehamilan kembar di mana salah satu janin memiliki EFW < 10th centil dan discordance EFW antara kedua janin / intertwin adalah > 25%^{61,62}. Kolegium Obstetri Ginekologi

Amerika menganggap perbedaan sebesar 15-25% pada EFW adalah sesuai pertumbuhan janin discordant⁶³. Suatu cut-off 18% untuk discordance pada berat badan lahir ditemukan sebagai prediksi adverse outcome yang optimal⁶⁴. Beberapa klinisi tidak mempertimbangkan discordance intertwin EFW (dan secara sederhana hanya menggunakan EFW < 10th centil pada satu janin). Selanjutnya, batas cut-off discordance yang paling prediktif untuk outcome yang buruk cenderung bervariasi sesuai dengan usia gestasi⁶⁵. Suatu cut-off discordance 20% tampaknya dapat menjadi pilihan yang pragmatik untuk menandai kehamilan-kehamilan dengan peningkatan risiko adverse outcome (konsensus dari para penyusun Panduan). Discordance EFW dihitung dengan menggunakan formula berikut : ((berat janin kembar yang lebih besar – berat janin kembar yang lebih kecil) x 100) / berat dari janin yang lebih besar (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Sesudah diagnosis ditentukan, penyebab harus dicari⁶². Pencarian mencakup scan anomali detail dan skrining infeksi virus (cytomegalovirus, rubella dan toxoplasmosis). Amniocentesis mungkin juga diperlukan untuk eksklusi abnormalitas kromosom sebagai penyebab FGR⁶². sFGR pada kehamilan kembar monochorion terjadi terutama karena pembagian yang tidak merata dari massa plasenta dan vaskularisasi⁶⁶ (**LEVEL EVIDENCE : 3**).

Skrining untuk FGR pada kehamilan kembar

- Suatu kombinasi dari pengukuran kepala, abdomen dan femur memberikan performa terbaik untuk kalkulasi EFW (**GRADE REKOMENDASI : B**).
- Bila discordance intertwin adalah \geq 25%, suatu rujukan harus dilakukan kepada center fetal medicine tersier (**GOOD PRACTICE POINT**).

Penilaian EFW menggunakan ultrasound adalah kurang akurat pada kehamilan kembar dibandingkan dengan tunggal⁶⁷. Daftar / chart EFW yang mencakup kombinasi pengukuran kepala, abdomen dan femur memberikan performa terbaik pada kehamilan tunggal dan kembar⁶⁷. Saat ini, chart yang digunakan untuk monitor pertumbuhan janin pada kehamilan kembar adalah sama dengan yang digunakan pada tunggal. Namun, terdapat reduksi dalam pertumbuhan janin pada kembar dibandingkan dengan tunggal, terutama pada trimester ketiga⁶⁸. Hal ini terutama lebih jelas pada kehamilan-kehamilan MCDA. Dianjurkan bahwa chart pertumbuhan janin kembar spesifik harus digunakan untuk dokumentasi dan monitor pertumbuhan janin pada kehamilan kembar. Namun, penggunaan chart spesifik pertumbuhan janin kembar adalah kontroversial karena pertimbangan bahwa pertumbuhan yang lebih kecil pada trimester ketiga yang terjadi pada kebanyakan kehamilan kembar mungkin disebabkan oleh derajat tertentu adanya insufisiensi plasenta, sehingga memerlukan observasi lebih dekat (**LEVEL EVIDENCE : 2++**).

Discordance EFW antara janin berhubungan bermakna dengan risiko kematian perinatal⁶⁹. Hazard ratio untuk risiko kematian perinatal keseluruhan / total perinatal loss pada kembar dengan discordance EFW \geq 25% ditemukan sebesar 7.3. Menurut Panduan dari The National Institute for Health and Care Excellence, discordance EFW harus dihitung dan didokumentasikan pada setiap scan sejak 20 minggu dan seterusnya. Bila discordance mencapai 25% atau lebih, harus dilakukan rujukan kepada unit fetal medicine tersier untuk

penilaian, surveilans janin yang lebih tinggi, termasuk fetal Doppler, dan perencanaan untuk persalinan bila diperlukan¹ (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Klasifikasi kehamilan kembar monochorion dengan komplikasi sFGR

- Klasifikasi sFGR pada kembar monochorion tergantung pada pola end-diastolic velocity dari Doppler arteri umbilikalis (GOOD PRACTICE POINT).

Klasifikasi sFGR tergantung pada pola end-diastolic velocity pada arteri umbilikalis (Gambar 4)⁷⁰. Pada Type I, bentuk gelombang / waveform Doppler arteri umbilikalis memiliki aliran end-diastolic positif / positive end-diastolic flow. Pada Type II, tidak terdapat aliran atau terdapat aliran terbalik dari end-diastolic / absent or reversed end-diastolic flow (AREDF). Pada Type III, terdapat pola siklik / intermiten dari AREDF. Rate survival pada sFGR Type I adalah lebih dari 90% (rate mortalitas intrauterin mencapai 4%). sFGR Type II berhubungan dengan risiko tinggi IUD dari janin kembar yang mengalami pertumbuhan terhambat dan/atau persalinan sangat preterm dengan risiko berhubungan adanya keterlambatan perkembangan neurologik jika janin lainnya bertahan hidup (IUD dari salah satu janin dapat mencapai 29% dan risiko sequelae neurologik mencapai 15% kasus pada kelahiran kurang dari 30 minggu). sFGR Type III berhubungan dengan 10-20% risiko kematian tiba-tiba / sudden death pada janin yang mengalami pertumbuhan terhambat, yang tidak dapat diperkirakan (bahkan pada kasus-kasus dengan fitur ultrasound yang stabil). Terdapat juga asosiasi rate yang tinggi (mencapai 20%) morbiditas neurologik pada janin kembar yang lebih besar yang bertahan hidup^{61,71} (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Manajemen kehamilan kembar dengan komplikasi sFGR

- Pada kehamilan dichorionic, sFGR harus diikuti seperti sebagai kehamilan tunggal dengan pertumbuhan terhambat (GOOD PRACTICE POINT).

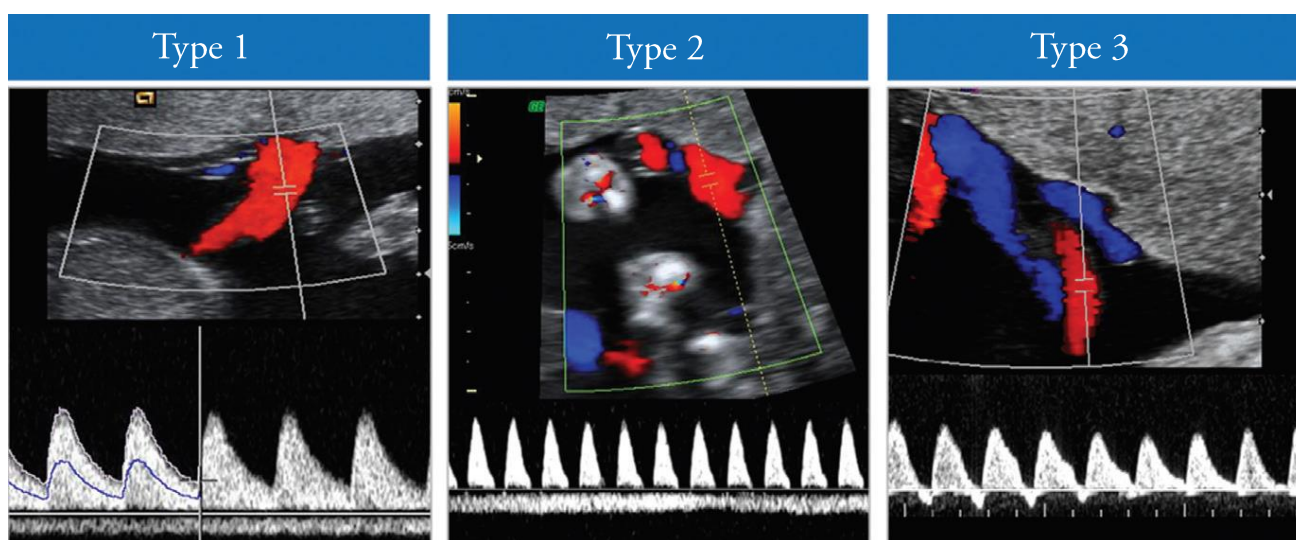
- Terdapat bukti yang terbatas untuk menjadi panduan manajemen kembar monochorion yang mengalami sFGR (GOOD PRACTICE POINT).

Pada kehamilan kembar dichorion dengan komplikasi sFGR, penentuan waktu persalinan harus ditentukan berdasarkan penilaian risiko-manfaat / risk-benefit assesment dan menurut harapan dari orangtua, dengan panduan konseling obstetri dan neonatal. Karena kedua janin memiliki sirkulasi yang terpisah, kehamilan dapat diikuti sebagai seperti kehamilan tunggal dengan pertumbuhan terhambat, monitor terhadap adanya deteriorasi progresif dari Doppler arteri umbilikalis, MCA dan DV, dan dari skor profil biofisik. Kehamilan ini harus dirawat di center spesialis dengan expertise yang relevan. Terdapat bukti yang terbatas untuk menjadi panduan manajemen kembar monochorion yang mengalami sFGR. Pilihan termasuk : manajemen konservatif diikuti dengan persalinan lebih awal; ablasi laser; atau oklusi tali pusat dari janin dengan pertumbuhan terhambat (untuk melindungi cotwin / pasangan kembarnya)⁷² (LEVEL EVIDENCE : 2-).

Follow-up kehamilan kembar dengan komplikasi sFGR

- Pada kehamilan kembar dichorion dengan komplikasi sFGR, fetal Doppler harus dinilai setiap sekitar 2 minggu, tergantung kepada beratnya kondisi. Pada kehamilan kembar monochorion dengan komplikasi sFGR, fetal Doppler harus diperiksa minimal setiap minggu (GOOD PRACTICE POINT).
- Jika ada risiko substansial kematian janin pada salah satu kembar sebelum 26 minggu, terminasi selektif mungkin dapat dipertimbangkan (GRADE REKOMENDASI : D).

Pada kehamilan kembar monochorion dengan komplikasi sFGR, pertumbuhan janin harus dinilai minimal setiap 2 minggu, dan fetal Doppler (arteri umbilikalis dan MCA) minimal setiap minggu.



Gambar 4 Klasifikasi pertumbuhan janin terhambat selektif / selective fetal growth restriction (sFGR) pada kehamilan kembar monochorion. Pada Type I, pola gelombang / waveform Doppler arteri umbilikalis memiliki aliran end-diastolic positif, sementara apada Type II terdapat aliran end-diastolic absen atau terbalik / absent or reversed end-diastolic flow (AREDF). Pada Type III terdapat pola siklik atau berkala / intermiten dari AREDF.

Bila Doppler arteri umbilikalis adalah abnormal, penilaian aliran darah DV harus dilakukan. Tujuan manajemen kehamilan ini adalah untuk memperpanjang kehamilan minimal sampai tercapainya viabilitas, dan sekaligus mencegah terjadinya IUD tunggal dengan konsekuensi asosiasi yang serius terhadap pasangan kembar yang bertahan hidup / surviving cotwin. Pada kehamilan kembar dichorion dengan komplikasi sFGR, kunjungan follow-up dapat lebih jarang, karena persalinan biasanya tidak dianjurkan sebelum 32-34 minggu gestasi.

Pada kasus-kasus dengan kesimpulan pemeriksaan Doppler adanya risiko riil kematian dari satu janin sebelum 26 minggu gestasi, pilihan terminasi selektif harus dieksplorasi untuk melindungi janin yang tumbuh normal dari perburukan yang serius seandainya janin yang lebih kecil meninggal *in utero*. Manajemen kasus-kasus ini adalah kompleks dan harus dikoordinasi oleh center fetal medicine tingkat tersier⁷² (LEVEL EVIDENCE : 2-).

Penentuan waktu persalinan harus diputuskan berdasarkan penilaian kesejahteraan janin, pertumbuhan interval, profil biofisik, waveform DV dan/atau kardiokografi komputerisasi / cardiotocography (CTG), bila tersedia. Namun, karena risiko IUD pada kehamilan-kehamilan tersebut adalah lebih tinggi, persalinan mungkin dapat diindikasikan bahkan sebelum abnormalitas Doppler DV atau CTG tampak jelas. Selanjutnya, insidens cedera otak berat pada kembar monochorion dengan komplikasi sFGR adalah sekitar 10% dan berhubungan dengan Doppler arteri umbilikalis abnormal, IUD tunggal dan usia gestasi yang rendah pada saat kelahiran⁷³. Lebih menarik lagi, risiko morbiditas neonatal (38% vs 19%), terutama sindrom distress pernapasan (32% vs 6%) dan lesi cerebral, adalah lebih tinggi pada pasangan kembar / cotwin yang lebih besar dibandingkan dengan yang lebih kecil⁷⁴ (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Manajemen kembar yang bertahan hidup / surviving twin sesudah kematian pasangan kembar / cotwin.

Manajemen kehamilan kembar dengan komplikasi sFGR

- Bila terjadi IUD tunggal pada suatu kehamilan kembar, pasien harus dirujuk kepada center level tersier dengan expertise yang relevan (GOOD PRACTICE POINT).

Setelah terjadi IUD tunggal, komplikasi-komplikasi berikut dapat ditemukan pada kehamilan-kehamilan monochorion dan dichorion, masing-masing⁷⁵⁻⁷⁷:

Manajemen kehamilan kembar dengan komplikasi sFGR

- Kematian pada pasangan kembar / cotwin : 15% dan 3%.
- Persalinan preterm : 68% dan 54%.
- Gambaran abnormal cranial postnatal dari surviving cotwin : 34% dan 16%.
- Masalah perkembangan neurologik / neurodevelopmental impairment pada surviving cotwin : 26% dan 2% (LEVEL EVIDENCE : 2++).

Bila satu janin kembar monochorion meninggal *in utero*, kembar lainnya yang bertahan hidup / surviving twin mungkin kehilangan sebagian dari volume sirkulasinya ke arah kembar yang meninggal, dapat menyebabkan hipotensi yang potensial berat pada janin yang

bertahan. Hal ini dapat menyebabkan hipoperfusi otak dan organ-organ lainnya, yang dapat menyebabkan kerusakan otak atau kematian (LEVEL EVIDENCE : 3).

Bila IUD tunggal terjadi pada kehamilan kembar monochorion, pasien harus dirawat di center tingkat tersier dengan expertise yang relevan. Hal ini harus mencakup pemeriksaan fetal Doppler, terutama MCA-PSV, untuk memeriksa tanda-tanda anemia janin pada surviving twin. Manajemen konservatif (misalnya melanjutkan kehamilan) sering merupakan tindakan yang paling sesuai. Persalinan segera biasanya tidak diindikasikan, karena jika janin surviving twin mengalami gangguan neurologik, hal ini sering sudah terjadi pada saat diagnosis kematian ditentukan. Jika kehamilan sudah cukup bulan / term, dapat diterima tindakan persalinan tanpa menunda, namun jika preterm, memperpanjang kehamilan untuk manfaat pada janin surviving twin (dalam hal peningkatan maturitas) adalah dianjurkan. Konseling detail kepada orangtua diperlukan. Hal ini harus mencakup penjelasan risiko bahwa mungkin terdapat morbiditas jangka panjang yang signifikan (neurologik atau lainnya) terhadap janin surviving twin namun kerusakan ini mungkin juga sudah terjadi, dan persalinan segera pun mungkin juga sudah terlambat untuk mencegah kerusakan tersebut. Dalam jangka pendek, janin surviving twin harus dinilai untuk adanya proses perburukan janin / ongoing fetal compromise, dengan CTG dan Doppler MCA untuk memeriksa fetal anemia⁷⁸. Bila dipilih manajemen konservatif, biometri janin dan pemeriksaan Doppler umbilikal dan MCA harus direncanakan setiap 2-4 minggu, dan persalinan harus dipertimbangkan pada 34-36 minggu, sesudah pemberian steroid maternal. Jika MCA-PSV normal pada beberapa hari pertama, kemungkinan kecil untuk fetal anemia akan terjadi selanjutnya. Otak janin harus diperiksa pada sekitar 4-6 minggu sesudah kematian janin kembar / cotwin, untuk mencari adanya tanda-tanda morbiditas cerebral. Pada kasus-kasus dengan tanda bahwa janin surviving cotwin mungkin telah mengalami kerusakan neurologik yang serius, terminasi kehamilan lebih lanjut harus dipertimbangkan sebagai suatu pilihan. Penilaian neurodevelopmental dari surviving twin pada usia 2 tahun harus dianjurkan. Terdapat beberapa laporan tentang transfusi intrauterin terhadap janin surviving cotwin yang mengalami anemia, namun apakah hal ini mencegah terjadinya morbiditas neurologik jangka panjang adalah belum diketahui⁷⁹⁻⁸¹ (LEVEL EVIDENCE : 3).

KOMPLIKASI YANG UNIK TERHADAP KEHAMILAN KEMBAR MONOCHORION

Komplikasi yang terjadi hanya pada kehamilan kembar monochorion mencakup TTTS, TAPS, TRAP sequence, kehamilan monoamniotik dan kembar dempet / siam / conjoined twinning.

Skrining, diagnosis, staging dan manajemen TTTS

Sekitar satu per tiga dari kehamilan kembar adalah monochorion. Pada hampir semua kembar monochorion, plasenta mengandung anastomosis vaskular yang menghubungkan sirkulasi kedua janin. Arsitektur pembuluh darah dari anastomosis vaskular ini yang menentukan profil risiko. Kembar monochorion adalah berisiko untuk berkembang menjadi TTTS jika terdapat balans yang tidak seimbang dalam hemodinamik dan cairan amnion⁸²⁻⁸⁵. Diagnosis

TTTS memerlukan adanya imbalance cairan amnion. Kembar 'donor' memiliki DVP < 2 cm (oligohydramnion) dan kembar 'resipien' memiliki DVP > 8 cm (polihydramnion). Di Eropa, diagnosis polihydramnion ditentukan jika DVP \geq 8 cm pada \leq 20 minggu dan \geq 10 cm sesudah 20 minggu gestasi. Discordance ukuran adalah sering ditemukan, namun tidak esensial untuk diagnosis. TTTS terjadi pada 10-15% dari kehamilan kembar monochorion dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas perinatal; jika tidak diobati, dapat menyebabkan kematian janin sampai pada 90% kasus, dengan morbiditas pada survivor lebih dari 50%^{84,85}. Diagnosis dini dapat memungkinkan intervensi dengan ablasi laser fetoskopik, yang dapat memperbaiki prognosis secara signifikan. Terapi laser pada kehamilan-kemhamilan tersebut menghasilkan 60-70% survival pada kedua janin (double survival) dan 80-90% survival minimal pada satu janin⁸⁵⁻⁸⁷.

Staging TTTS

- Meskipun staging Quintero tidak selalu dapat memprediksi akurat outcome atau evolusi kronologik TTTS, metode ini tetap menjadi sistem klasifikasi yang terpilih (**GOOD PRACTICE POINT**).

TTTS saat ini diklasifikasi menggunakan sistem staging Quintero (Tabel 2)^{82,83}. Terdapat beberapa debat tentang validitas dari staging Quintero untuk TTTS. Tercatat bahwa kondisi Stage I tidak selalu berhubungan dengan outcome yang terbaik. Misalnya, beberapa kembar resipien pada kehamilan dengan kategori Quintero Stage I TTTS mungkin memiliki derajat tertentu disfungsi jantung⁸⁸⁻⁹⁰. Kritik lain yaitu bahwa sistem ini tidak menunjukkan urutan kronologik dari deteriorasi, misalnya Stage 1 dapat menjadi Stage 5 tanpa melalui Stage 2, 3 dan 4, dan tidak memprediksi survival dengan baik sesudah terapi. Penyertaan parameter-parameter kardiovaskular tambahan dapat memberi stratifikasi fitur-fitur penyakit tambahan yang independen daripada staging Quintero, namun hal ini tidak memperbaiki prediksi outcome sesudah terapi. Meskipun demikian, sistem staging Quintero tetap paling banyak digunakan untuk klasifikasi kehamilan kembar dengan komplikasi TTTS (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).

Skrining terhadap TTTS

- Pada kehamilan kembar monochorion, skrining terhadap TTTS harus dimulai pada 16 minggu, dengan pengulangan scan setiap 2 minggu sesudahnya (**GOOD PRACTICE POINT**).

Tabel 1 Sistem staging Quintero⁸²

Stage	Klasifikasi
I	Polihydramnion – oligohydramnion sekuens : DVP > 8 cm pada kembar resipien dan DVP < 2 cm pada kembar donor
II	Kandung kemih pada kembar donor tidak tampak pada ultrasound
III	Aliran diastolik arteri umbilikalis absent atau reversed, aliran gelombang a-wave ductus venosus reversed, pulsatilitas aliran vena umbilikalis pada salah satu janin
IV	Hydrops pada salah satu atau kedua janin
V	Kematian pada salah satu atau kedua janin

Monitoring kehamilan kembar monochorion terhadap perkembangan ke arah TTTS harus dimulai dengan scan pada 16 minggu gestasi; scan harus diulang setiap 2 minggu selanjutnya. Pada setiap scan, operator harus memperhatikan dan mencatat adanya lipatan / folding membran dan mengukur DVP pada cairan amnion untuk masing-masing janin. Jika terdapat perbedaan signifikan pada DVP atau jika terdapat membran folding, maka diperlukan surveilans ultrasound yang lebih sering. TTTS lebih tidak sering terjadi pada kehamilan kembar MCMA, dibandingkan dengan MCDA; fitur diagnostik mencakup polihydramnion pada kantong amnion bersama dan ukuran kandung kemih yang discordant.

Prognosis untuk kehamilan kembar monochorion dengan discordance cairan amnion

- Kehamilan kembar monochorion dengan discordance cairan amnion tanpa komplikasi dapat difollow-up setiap minggu untuk eksklusi perkembangan ke arah TTTS (**GOOD PRACTICE POINT**).

Kehamilan kembar monochorion dengan discordance cairan amnion antara kedua janin yang tidak memenuhi kriteria 8 cm / 2 cm (masih termasuk range 'normal'), dan pengukuran Doppler arteri umbilikalis normal, memiliki asosiasi dengan outcome yang baik (93% survival keseluruhan) dan risiko rendah (14%) untuk perkembangan ke arah TTTS berat⁹¹⁻⁹³. Namun, praktek yang baik untuk kehamilan ini adalah follow-up setiap minggu, untuk memastikan bahwa tidak ada perkembangan ke arah TTTS (**LEVEL EVIDENCE : 2+**).

Terapi TTTS

- Ablasi laser adalah terapi pilihan untuk TTTS pada Quintero stage II dan lebih teinggi (**GRADE REKOMENDASI : A**).
- Manajemen konservatif dengan surveilans ketat atau ablasi laser dapat dipertimbangkan untuk Quintero stage I (**GRADE REKOMENDASI : B**).
- Bila terapi laser tidak tersedia, amnioreduksi serial dapat diterima sebagai alternatif sesudah 26 minggu gestasi (**GRADE REKOMENDASI : A**).

TTTS yang terdiagnosis sebelum 26 minggu gestasi terapi terbaik adalah ablasi laser, karena terbukti memberikan outcome yang lebih baik daripada amnioreduksi atau septostomi⁸⁵ (**LEVEL EVIDENCE : 1+**). Umum diterima bahwa Quintero stage II atau lebih tinggi akan memerlukan terapi, dan banyak center merawat Quintero stage I secara konservatif. Namun, jika tidak ada expertise untuk ablasi laser, amnioreduksi adalah alternatif yang dapat diterima pada kehamilan yang terdiagnosis di atas 26 minggu⁸⁵. Terdapat beberapa bukti bahwa ablasi laser adalah masih merupakan terapi terbaik untuk TTTS, terlepas dari apakah diagnosis ditentukan dini (sebelum 16 minggu) atau lanjut (sesudah 26 minggu gestasi)^{93,94}. Baik manajemen konservatif dengan surveilans ketat dan terapi laser dianggap pilihan yang dapat diterima pada TTTS Stage 1, sementara menunggu hasil dari trial randomisasi membandingkan manajemen konservatif dengan terapi laser. Bila manajemen konservatif dipilih untuk Quintero stage I, perburukan polihydramnion, keluhan maternal dan pemendekan dari panjang cervix dianggap sebagai kriteria 'rescue'

pertanda diperlukan terapi fetoskopi laser. Pada systematic review tentang manajemen kehamilan Stage 1 TTTS, survival keseluruhan tampak serupa bagi pasien yang menjalani terapi laser maupun manajemen konservatif (85% dan 86%), namun lebih rendah pada yang menjalani amnioreduksi (77%)⁹⁵ (**LEVEL EVIDENCE : 2-**).

Sesudah terapi laser, tingkat rekurensi TTTS dapat mencapai 14%, kemungkinan karena ada anastomosis yang luput pada saat terapi laser⁹⁶ (**LEVEL EVIDENCE : 2-**). Risiko rekurensi TTTS dan terjadinya TAPS dapat lebih rendah dengan menggunakan teknik Solomon (equatorial laser dichorionization) dibandingkan dengan teknik selektif-tinggi^{86,87} (**LEVEL EVIDENCE : 1+**).

Pilihan lain manajemen TTTS berat adalah terminasi selektif kehamilan menggunakan diathermi bipolar, koagulasi laser atau RFA salah satu tali pusar. Ini berarti bahwa janin tersebut dikorbankan untuk mengharapkan proteksi janin lainnya dari kematian atau kerusakan serebral. Kadang, pasien mungkin memilih untuk terminasi seluruh kehamilan.

Follow-up dan usia gestasi optimal untuk persalinan pada kehamilan kembar dengan TTTS

- Praktek umum adalah pemeriksaan ultrasound mingguan pada 2 minggu pertama sesudah terapi, dilanjutkan dua minggu sekali sesudah ada bukti klinik perbaikan / resolusi (**GOOD PRACTICE POINT**).
- Dalam kasus kematian satu janin (pasca-laser), pemeriksaan gambaran otak dari surviving cotwin harus dipertimbangkan pada 4-6 minggu kemudian, dan penilaian neurodevelopmental harus dilakukan pada usia 2 tahun (**GOOD PRACTICE POINT**).

Tidak ada bukti untuk menjadi panduan frekuensi follow-up ultrasound sesudah terapi TTTS. Namun, terapi seharusnya menghasilkan normalisasi cairan amnion dalam 14 hari⁹⁷. Disfungsi jantung umumnya kembali normal pada janin resipien dalam waktu 1 bulan, sementara donor mengalami gangguan sementara dalam fungsi jantungnya⁹⁸ (**LEVEL EVIDENCE : 2+**). Praktek yang umum adalah pemeriksaan ultrasound mingguan pada 2 minggu pertama sesudah terapi, dilanjutkan dua minggu sekali sesudah ada bukti klinik perbaikan / resolusi. Setiap scan ultrasound harus menilai DVP, biometri (setiap 2 minggu), dan Doppler arteri umbilikal, MCA (PSV) dan DV pada kedua janin. Meskipun demikian, 8% dari seluruh kembar, baik resipien maupun donor, akan mengalami stenosis arteri pulmonal pada usia 10 tahun⁹⁹ dan 4% dari yang bertahan hidup telah mengalami kerusakan otak sejak masa antenatal¹⁰⁰ (**LEVEL EVIDENCE : 3**). Diperlukan pemeriksaan detail otak, jantung dan alat gerak (risiko amputasi sekunder karena thrombus atau band selaput amnion) selama follow-up scan tersebut. Masalah jantung fungsional dan lesi cerebral antenatal mungkin baru terlihat jelas pada trimester ketiga. Beberapa center fetal medicine menganjurkan magnetic resonance imaging (MRI) otak janin pada 30 minggu kepada semua janin yang bertahan hidup sesudah terapi laser, untuk deteksi anomali otak seperti gangguan migrasi dan proliferasi. Namun, bukti untuk mendukung praktek ini masih terbatas dan spesifitas diagnosis dan bagaimana hal ini berhubungan dengan morbiditas neurologik jangka panjang adalah belum diketahui¹⁰¹. Terdapat bukti terbatas tentang pengaturan waktu dan cara yang

optimal untuk persalinan bagi kembar monochorion yang telah menjalani terapi untuk TTTS, namun konsensus umum adalah pada 34 minggu gestasi, sesudah pemberian steroid¹⁰². Namun, dapat diterima juga adopsi strategi serupa seperti untuk seluruh kembar monochorion, dengan persalinan pada 34 minggu gestasi untuk abnormalitas yang persisten dan sampai 37 minggu pada yang terjadi resolusi komplrit. Rute optimal untuk persalinan sesudah terapi laser belum ditentukan.

Kehamilan kembar yang diterapi laser untuk TTTS harus dianggap berisiko tinggi untuk outcome yang buruk, meskipun terjadi normalisasi cairan amnion (**LEVEL EVIDENCE : 2-**). Pada kehamilan dengan komplikasi kematian satu janin (pasca-laser), gambaran otak harus diperiksa 4-6 minggu kemudian, dan pemeriksaan neurodevelopmental harus dilakukan pada usia 2-3 tahun.

Risiko abnormalitas otak dan keterlambatan neurodevelopmental pada kehamilan kembar dengan TTTS

Kehamilan kembar monochorion dengan komplikasi TTTS, IUD tunggal, sFGR atau TAPS memiliki risiko lebih tinggi abnormalitas otak dan disabilitas neurodevelopmental^{73,103-105}. Pada kehamilan dengan komplikasi TTTS, abnormalitas otak dilaporkan pada 5% dari pasien yang menjalani koagulasi laser, 14% sesudah amnioreduksi serial dan 21% sesudah manajemen expectant¹⁰⁴ (**LEVEL EVIDENCE : 2-**). Baik donor maupun resipien adalah berisiko memiliki lesi-lesi iskemik atau hemoragik¹⁰⁴. Pada median usia 34 bulan sesudah terapi laser untuk TTTS, 7% anak-anak mengalami abnormalitas neurologik mayor^{106,107} (**LEVEL EVIDENCE : 2-**). Outcome neurodevelopmental pada usia 6 tahun adalah serupa dengan pada usia 2 tahun dan 10 bulan, dengan 9% anak-anak mengalami keterlambatan neurodevelopmental mayor¹⁰⁸ (**LEVEL EVIDENCE : 2-**).

Skринing, diagnosis dan manajemen kembar dengan sekuens anemia-polisitemia / twin anemia-polycythemia sequence (TAPS)

- Diagnosis prenatal TAPS berdasarkan penemuan abnormalitas discordant Doppler MCA (**GRADE REKOMENDASI : D**).
- Terdapat sedikit bukti tentang outcome dan manajemen optimal TAPS; karena itu pilihan terapi harus diindividualisasi dan dibahas bersama orangtua (**GOOD PRACTICE POINT**).

Pemahaman perjalanan penyakit / natural history dan implikasi fetal dan neonatal dari TAPS pada kehamilan monochorion adalah masih berkembang. Selanjutnya, terapi dan frekuensi dan cara surveilans yang optimal masih harus ditentukan. Insidens TAPS yang terjadi spontan pada kembar MCDA adalah mencapai 5%. Namun, dapat terjadi komplikasi sampai kepada 13% kasus TTTS sesudah ablasi laser⁹⁶. TAPS diduga disebabkan oleh adanya anastomosis arteriovenosa (< 1 mm) yang memungkinkan transfusi lambat darah dari donor kepada resipien, menyebabkan konsentrasi hemoglobin discordant yang tinggi pada saat kelahiran (**LEVEL EVIDENCE : 3**). Diagnosis postnatal TAPS dibuat berdasarkan penemuan anemia kronik (termasuk retikulositosis) pada donor dan polisitemia pada resipien. Kriteria diagnosis

menyertakan perbedaan konsentrasi hemoglobin antara kedua janin kembar yang lebih dari 8 g/dL dan minimal salah satu dari keduanya memiliki ratio hitung retikulosit lebih dari 1.7 atau anastomosis vaskular kecil (< 1 mm diameter) pada plasenta^{109,110}. Diagnosis prenatal TAPS didasarkan pada penemuan discordant abnormalitas Doppler MCA< termasuk MCA-PSV > 1.5 multiples of the median (MoM) pada donor, kemungkinan fetal anemia, dan MCA-PSV < 1.0 MoM pada resipien, kemungkinan polisitemia. Penemuan ultrasound tambahan pada TAPS termasuk perbedaan pada echogenisitas dan ketebalan plasenta, asosiasi gambaran bagian yang terang, tebal dengan donor dan gambaran echolusens tipis dengan resipien. Kembar polisitemik mungkin menunjukkan gambaran bintang-bintang di langit / 'starry sky' pada hati dan gambaran dinding vena porta lebih terang. Klasifikasi staging antenatal dan postnatal berdasarkan beratnya penyakit ditunjukkan pada Tabel 2^{109,110} (LEVEL EVIDENCE : 3).

Outcome kehamilan kembar dengan komplikasi TAPS adalah variabel. TAPS berat mungkin menyebabkan IUD pada kedua janin. Pada ujung lain dari spektrum, TAPS ringan mungkin memberikan kelahiran dua neonatal yang sehat (meskipun terdapat perbedaan signifikan hemoglobin diantara keduanya). Tampaknya morbiditas neonatal terutama adalah anemia (memerlukan transfusi) dan polisitemia (mungkin memerlukan transfusi tukar parsial)¹¹¹. Namun, kasus-kasus dengan kerusakan otak berat juga telah dilaporkan pada neonatal dengan TAPS¹¹². Bukti terakhir menunjukkan bahwa, pada kembar monochorion dengan komplikasi TAPS, risiko delay neurodevelopmental adalah lebih tinggi (20%)¹¹³. Karena itu, pemeriksaan gambaran otak pada trimester ketiga dan penilaian neurodevelopmental pada usia 2 tahun adalah dianjurkan (LEVEL EVIDENCE : 3).

Pilihan manajemen tergantung pada usia gestasi pada saat diagnosis, pilihan orangtua, derajat beratnya penyakit dan kemampuan teknis dari terapi intrauterin. Karena itu, manajemen kehamilan kembar dengan komplikasi TAPS harus individual. Pilihan paling sering mencakup manajemen konservatif, persalinan lebih awal, ablasi laser atau transfusi darah intrauterin (IUT) untuk janin yang anemik, IUT kombinasi untuk janin anemik dan transfusi tukar parsial untuk melarutkan darah pada janin yang polisitemik¹¹⁴. Untuk skrining terhadap TAPS, MCA-PSV harus diperiksa sejak 20 minggu dan seterusnya pada kedua janin, dan selama follow-up kasus-kasus yang diterapi untuk TTTS.

Tabel 2 Staging antenatal dan postnatal dari twin anemia-polycythemia sequence (TAPS)^{109,110}

Stage	Staging Antenatal	Staging postnatal intertwin selisih Hb (g/dL)
1	PSV-MCA donor > 1.5 MoM dan PSV-MCA resipien < 1.0 MoM, tanpa tanda lain perburukan janin	
2	PSV-MCA donor > 1.7 MoM dan PSV-MCA resipien < 0.8 MoM, tanpa tanda lain perburukan janin	> 11.0
3	Stage 1 atau 2 dan perburukan jantung pada donor (UA-AREDF, flow pulsatil UV, atau peningkatan atau flow reverse DV)	> 14.0
4	Hydrops pada kembar donor	> 17.0
5	Kematian satu atau kedua janin, didahului dengan TAPS	> 20.0

Pencegahan TAPS dengan modifikasi teknik fetoskopi ablasi laser masih menjadi jalan terbaik untuk mencegah morbiditas^{87,115} (LEVEL EVIDENCE : 3).

Sekuens perfusi arterial kembar terbalik / twin reversed arterial perfusion (TRAP)

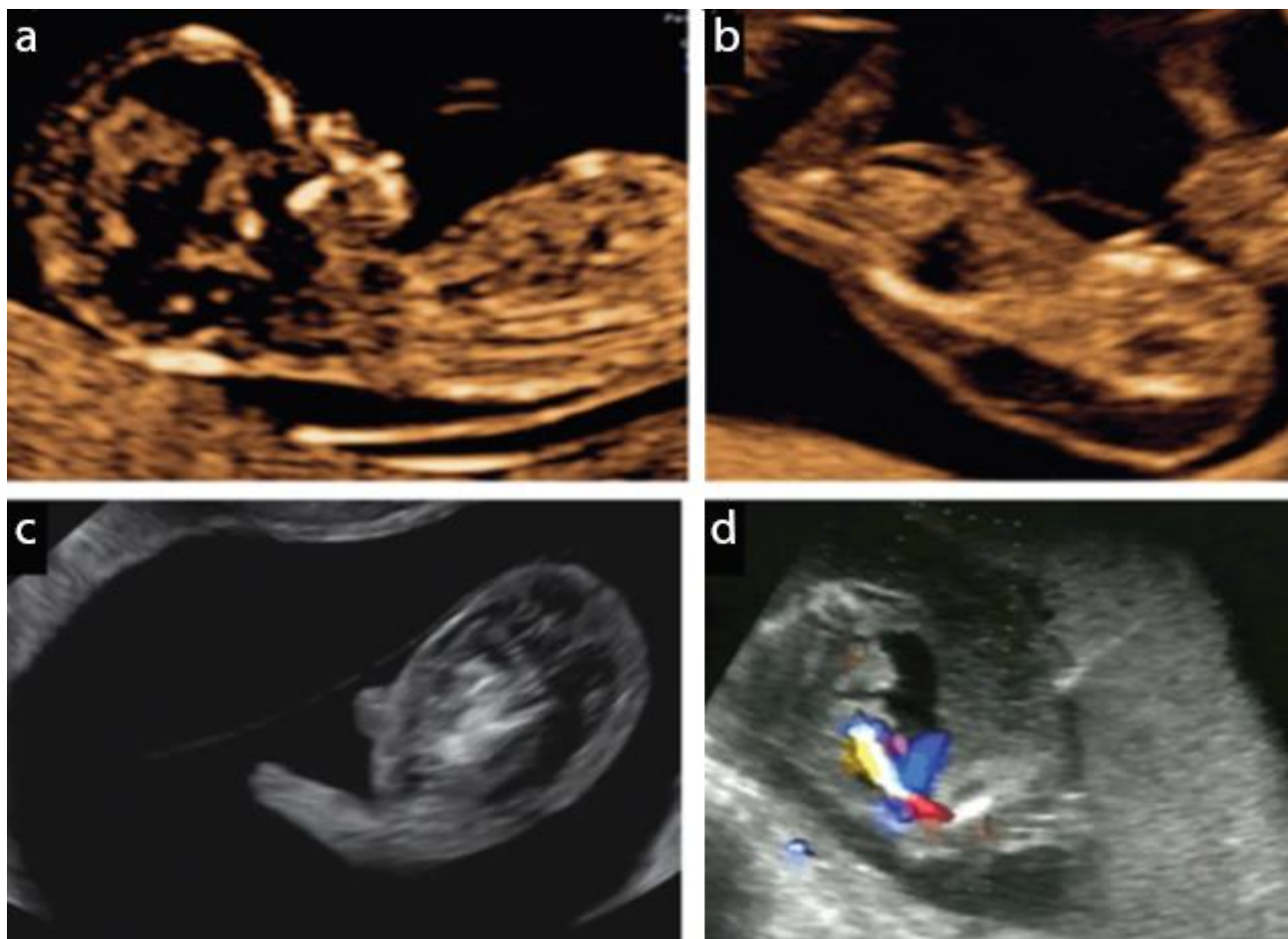
- Kemungkinan survival dari janin pemompa / pump twin meningkat dengan penggunaan teknik-teknik minimal invasif (misalnya koagulasi talipusar, ligasi talipusar dan photokoagulasi dari anastomosis, serta metode-metode intrafetal), lebih baik pada sebelum 16 minggu gestasi (GRADE REKOMENDASI : D).

Sekuens TRAP adalah komplikasi jarang kehamilan kembar monochorion (1% dari kembar monochorion dan 1 dari 35000 kehamilan seluruhnya). Karakterisasi yaitu adanya suatu TRAP atau massa akardia yang mendapat perfusi dari janin normal (pump twin) (Gambar 5)¹¹⁶. Perfusi terjadi secara terbalik / retrograde melalui anastomosis arterioarterial, biasanya melewati situs insersi talipusar bersama¹¹⁷. Karakteristik posisi vaskular ini menjadi predisposisi sirkulasi hiperdinamik dan progresif gagal jantung high-output pada janin pump¹¹⁷. Risiko kematian janin pump pada sekuens TRAP dengan manajemen konservatif sampai 30% pada 18 minggu gestasi¹¹⁸ (LEVEL EVIDENCE : 3).

Teknik-teknik minimal invasif yang berbeda, seperti koagulasi tali pusar, ligasi tali pusar dan photokoagulasi dari anastomosis, serta metode-metode intrafetal, seperti RFA dan terapi laser intrafetal, dilakukan sebagai upaya mencegah kematian dari janin pump (Gambar 5)¹¹⁹. Tingkat survival dari janin pump menggunakan modalitas terapi ini adalah sekitar 80%. Kehamilan dengan sekuens TRAP biasanya dimonitor serial, dengan tujuan memberikan terapi intrauterin jika beban jantung menjadi nyata pada janin kembar pump atau jika peningkatan perfusi (termasuk terjadinya polihydraminon) dan pertumbuhan dari massa TRAP¹¹⁹. Karenanya, monitoring yang teliti dan follow-up ultrasound di center fetal medicine tersier adalah indikasi. Namun, monitoring ketat dengan ultrasound dan Doppler tidak mencegah kematian tiba-tiba. Bila terapi diperlukan, tampaknya lebih baik pada sebelum 16 minggu gestasi¹²⁰. Rate terjadinya persalinan preterm sebelum 32 minggu gestasi adalah sekitar 10%¹²⁰. Bukti terbaru menduga adanya relasi terbalik antara usia gestasi pada saat terapi dan usia gestasi pada saat persalinan. Karenanya, survival mungkin dapat lebih baik dengan intervensi elektif pada 12-14 minggu gestasi¹²¹. Namun, penting untuk menyadari sifat observasional dari bukti tersebut dan jumlah serial kasus yang kecil, yang tidak memungkinkan untuk penilaian tingkat kematian janin dibandingkan dengan yang telah menjalani intervensi lebih lanjut (LEVEL EVIDENCE : 3).

Kembar monochorion monoamnion (MCMA)

- Lilitan / persilangan tali pusar (umbilical cord entanglement) hampir selalu terjadi pada kembar MCMA dan tidak tampak memberi kontribusi pada morbiditas dan mortalitas (GRADE REKOMENDASI : D).
- Persalinan dengan operasi sectio cesarea dianjurkan pada 32-34 minggu (GRADE REKOMENDASI : D).



Gambar 5 (a) Gambaran ultrasound mid-sagital janin pompa / pump twin pada kehamilan yang mengalami sekuens twin reversed arterial perfusion (TRAP). (b,c) Gambaran sagital dari massa TRAP. (d) Terapi laser intrafetal sebagai cara menghentikan aliran pada massa TRAP. Jarum diposisikan dengan panduan ultrasound, pada massa TRAP di dekat insersi tali pusat.

Kehamilan kembar MCMA adalah sekitar 5% dari seluruh kehamilan kembar monochorion¹²². Tingkat perinatal loss dilaporkan sebelum 16 minggu gestasi adalah tinggi sampai 50%¹²³ (LEVEL EVIDENCE : 3). Sebagian besar kematian adalah berhubungan dengan abnormalitas janin dan keguguran spontan¹²³ (LEVEL EVIDENCE : 3). Manajemen kehamilan-kehamilan ini mungkin kompleks dan harus dilakukan di center-center dengan expertise relevan. Tingkat kegagalan / loss rate telah lebih baik, dari 40% pada literatur terdahulu¹²⁴⁻¹²⁶ sampai 10-15% pada studi-studi terakhir¹²⁷ (LEVEL EVIDENCE : 2-). Pada suatu studi kohort menyertakan 98 kehamilan kembar MCMA, tingkat mortalitas perinatal (dari 20 minggu gestasi sampai usia 28 hari) adalah 19%¹²⁸. Namun, rate adalah 17% setelah eksklusi janin-janin dengan anomali lethal. Sesudah 32 minggu gestasi, hanya dua kehamilan yang mengalami komplikasi mortalitas perinatal (4%). Insidens TTTS dan cedera otak adalah 6% dan 5%¹²⁸ (LEVEL EVIDENCE : 3). Rekomendasi penentuan waktu persalinan bervariasi antara 32 sampai 36 minggu gestasi. Bukti terakhir memperkirakan bahwa kehamilan kembar MCMA adalah berisiko lebih tinggi terhadap IUD dibandingkan dengan jenis-jenis lain kehamilan kembar dan harus dilahirkan dengan sectio cesarea sebelum usia 32 dan 32 minggu gestasi (LEVEL EVIDENCE : 3). Hal ini didasarkan penemuan bahwa, sesudah 32+4 minggu, risiko IUD lebih tinggi pada kehamilan MCMA

yang berlanjut terus dibandingkan dengan risiko komplikasi neonatal non-respiratorik jika kedua janin kembar dilahirkan¹²⁹. Karenanya, penilaian individual kehamilan-kehamilan ini harus menjadi informasi penentuan waktu untuk persalinan.

Penting disadari bahwa lilitan / persilangan tali pusat (cord entanglement) adalah terjadi pada hampir semua kembar monoamniotik yang dievaluasi sistematis dengan ultrasound dan color Doppler¹³⁰. Review sistematis dari total 114 set kembar monoamniotik (228 janin) dengan persilangan tali pusat menyimpulkan bahwa cord entanglement tidak menjadi kontribusi morbiditas dan mortalitas pada kehamilan kembar monoamniotik¹²⁷. Selanjutnya, adanya gambaran takik / notch arteri umbilikal, tanpa tanda lain deteriorasi janin, adalah tidak indikatif untuk suatu outcome perinatal yang buruk¹³¹ (LEVEL EVIDENCE : 2-).

Pada kehamilan kembar MCMA yang menjalani reduksi selektif (karena anomali discordant, sekuens TRAP, TTS berat atau sFGR), oklusi dan transeksi tali pusat dianjurkan untuk mencegah kematian janin kembar lainnya karena insiden tali pusat¹³²⁻¹³⁵. Outcome perinatal adalah serupa dengan kembar MCDA discordant yang diterapi oklusi tali pusat. Namun, rate ketuban pecah preterm sebelum persalinan adalah lebih tinggi dan usia gestasi pada saat persalinan adalah lebih rendah pada kehamilan MCMA dibandingkan pada MCDA (LEVEL EVIDENCE : 3).

Kembar dempet / conjoined twins

Kembar dempet / conjoined twins adalah sangat jarang, terjadi pada sekitar 1 dari 100000 kehamilan (1% dari kehamilan kembar monochorion). Kembar dempet selalu adalah kehamilan kembar MCMA. Diagnosis dengan ultrasound pada trimester pertama saat ini adalah norma (dengan visualisasi dekat dan aposisi fiksasi pada kedua tubuh janin, dengan persatuan / fusi pada garis kulit pada point tertentu). Suatu serial 14 kasus dari satu center rujukan melaporkan bahwa, sesudah diagnosis, 20% orangtua memilih untuk terminasi dan 10% janin meninggal *in utero*. Di antara yang memilih untuk melanjutkan kehamilan, survival sampai bayi pulang / discharge hanya sekitar 25%, dan mayoritas dari mereka memiliki morbiditas yang signifikan¹³⁶.

Klasifikasi kembar dempet ditentukan oleh lokasi persatuan. Paling sering adalah thoracopagus, di mana kedua janin saling berhadapan dan bersambung di antara dada dan perut, sering dengan persatuan liver, jantung dan struktur intestinal¹³⁶.

Pada kehamilan yang terus berlanjut, ultrasound detail dengan ahli (dengan atau tanpa MRI) adalah penting untuk memeriksa detail anatomi kardiovaskular (dan lainnya) dari kedua janin sejauh mungkin sebelum persalinan. Meskipun persalinan vaginal dari kembar dempet pernah dilaporkan, terdapat risiko signifikan terjadi persalinan terhambat / obstructed labor, dystocia dan ruptura uteri, sehingga persalinan dengan operasi sectio caesarea elektif saat ini menjadi peraturan¹³⁷. Kehamilan-kehamilan tersebut harus diperiksa di center rujukan fetal medicine, dengan penilaian dan konseling multidisiplin. Kehamilan harus dilahirkan di center dengan expertise dalam hal manajemen medis dan bedah pascapersalinan kasus-kasus demikian. Terdapat asosiasi tingkat mortalitas postnatal yang tinggi dan hampir selalu terjadi morbiditas.

PENYUSUN PANDUAN / GUIDELINE AUTHORS

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

M. Rodgers, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

A. Baschat, The Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Baltimore, MD, USA

A. Bhide, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

E. Gratacos, Fetal Medicine Units and Departments of Obstetrics, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

L. Lewi, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

K. H. Nicolaides, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

D. Oepkes, Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

K. Reed, Twin and Multiple Births Association (TAMBA) **L. J. Salomon**, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universit'e Paris Descartes, Paris, France

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

Y. Ville, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Universit'e Paris Descartes, Paris, France

CITATION

Panduan ini disebutkan dalam citation sebagai : 'Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 247–263.'

DAFTAR PUSTAKA

1. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). *Multiple Pregnancy. The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period*. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, September 2011.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; **57**: 1–102.
3. Sebire NJ, Sijnders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**: 1203–1207.
4. Joseph K, Liu S, Demissie K, Wen SW, Platt RW, Ananth CV, Dzakpasu S, Sauve R, Allen AC, Kramer MS; The Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003; **3**: 3.
5. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; **115**: 58–67.
6. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **39**: 500–504.
7. Garne E, Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. *J Perinat Med* 2004; **32**: 215–219.
8. Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989–1991, versus 1999–2001. *Pediatrics* 2006; **118**: 2488–2497.
9. Chan A, Scott J, Nguyen A, Sage L. *Pregnancy Outcome in South Australia 2007*. Pregnancy Outcome Unit, SA Health: Adelaide, 2008.
10. Elliott JP. High-order multiple gestations. *Semin Perinatal* 2005; **29**: 305–311.
11. Laws PJ, Hilder L. *Australia's Mothers and Babies 2006*. AIWH National Perinatal Statistics Unit: Sydney, 2008.
12. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; **329**: 675–678.
13. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, Duyme M, Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 512–516.
14. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG* 2010; **117**: 979–984.
15. Chaudhuri K, Su LL, Wong PC, Chan YH, Choolani MA, Chia D, Biswas A. Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown-rump length should be used? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; **39**: 761–765.
16. Lopriore E, Suetters M, Middeldorp JM, Klumper F, Oepkes D, Vandenbussche FP. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 804–808.
17. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. *Multiple Pregnancy: Evidence Update*. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. NICE: Manchester, March 2013.
18. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorgiou A, Thilaganathan B. Systematic labelling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 130–133.

19. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbusche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 659–664.
20. de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta* 2013; **34**: 456–459.
21. Sankaran S, Rozette C, Dean J, Kyle P, Spencer K. Screening in the presence of a vanished twin: nuchal translucency or combined screening test? *Prenat Diagn* 2011; **31**: 600–601.
22. Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 1077–1083.
23. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 128–134.
24. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; **19**: 330–353.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling*. Green-Top Guideline No. 8. RCOG Press: London, 2010.
26. Gallot D, V'el'émir L, Delabaere A, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, Laurichesse-Delmas H, Jacquetin B, L'émery D. Which invasive diagnostic procedure should we use for twin pregnancies: chorionic villous sampling or amniocentesis? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009; **38**: S39–44.
27. Hui L. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: charting the course from clinical validity to clinical utility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 2–6.
28. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 249–266.
29. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, Lipitz S, Achiron R, Holzgreve W, Brambati B, Johnson A, Johnson MP, Shalhoub A, Berkowitz RL. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 893–897.
30. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; **151C**: 110–127.
31. Lewi L, Blickstein I, Van Schoubroeck D, Gloning KP, Casteels M, Brandenburg H, Fryns JP, Deprest J. Diagnosis and management of heterokaryotypic monochorionic twins. *Am J Med Genet A* 2006; **140**: 272–275.
32. Lewi L, Gratacos E, Orribus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 782–789.
33. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonica A, Marella D, Frusca T. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monochorionic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; **87**: 27–30.
34. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twins. *BJOG* 2012; **119**: 417–421.
35. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; **113**: 860–865.
36. Linskens IH, de Mooij YM, Twisk JW, Kist WJ, Oepkes D, van Vugt JM. Discordance in nuchal translucency measurements in monochorionic diamniotic twins as predictor of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2009; **12**: 605–610.
37. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 527–532.
38. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 621–626.
39. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorghiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 138–146.
40. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1437–1440.
41. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013; **28**: 2621–2627.
42. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 102–113.
43. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 116–126.
44. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; **362**: 735–743.
45. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Don' e E, Boes AS, Hecher K, Gratac' os E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: 514.e1–8.
46. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23**: 506–510.
47. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 348–359.
48. 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; **200**: 123–129.
49. Roman A, Papanna R, Johnson A, Hassan SS, Moldenhauer J, Molina S, Moise KJ Jr. Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36**: 37–41.
50. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 319–324.
51. van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 653–658.
52. Griffiths PD, Sharrack S, Chan KL, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenat Diagn* 2015; **35**: 583–591.
53. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; **211**: 583–595.
54. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**: 128.e1–12.
55. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**: 124.e1–19.
56. Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **1**: CD000110.
57. Yamsamit W, Chaitongwongwathana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lubmiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD004733.
58. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Daniellian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; **373**: 2034–2040.
59. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **9**: CD009166.
60. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **7**: CD000110.
61. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratac' os E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; **15**: 342–348.
62. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anemia-polycythemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. Best practice and research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; **28**: 215–226.
63. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 869–883.
64. Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, Daly S, Higgins J, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Mahony R, Malone FD; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; **118**: 94–103.
65. D'Antonio F, Khalil A, Morlando M, Thilaganathan B. Accuracy of predicting fetal loss in twin pregnancies using gestational age-dependent weight discordance cut-offs: analysis of the STORK multiple pregnancy cohort. *Fetal Diagn Ther* 2015; **38**: 22–28.
66. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Don' e E, Cannie M, Gratac' os E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: 511.e1–7.
67. Khalil A, D'Antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 210–220.
68. Stirrup OT, Khalil A, D'Antonio F, Thilaganathan B, on behalf of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 301–307.
69. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 643–648.
70. Gratac' os E, Lewi L, Mu'noz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth

- restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 28–34.
71. Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enr'iquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 159–163.
 72. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, Al Ibrahim A, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monozygotic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013; **33**: 109–115.
 73. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolk TT, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 205–213.
 74. Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant monozygotic twins: comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Res Hum Genet* 2012; **15**: 541–546.
 75. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; **113**: 992–998.
 76. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; **118**: 928–940.
 77. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: Pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; **28**: 249–263.
 78. Senat MV, Couderc S, Bernard J, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monozygotic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**: 1320–1324.
 79. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monozygotic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179**: 800–803.
 80. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 360–363.
 81. Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monozygotic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther* 2007; **22**: 7–9.
 82. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; **19**: 550–555.
 83. Quintero RAM, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**: 1333–1340.
 84. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 701–711.
 85. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **1**: CD002073.
 86. 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; **209**: 234.e1–8.
 87. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2014; **383**: 2144–2151.
 88. Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004; **110**: 3043–3048.
 89. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **3**: 965–971.
 90. Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 924–927.
 91. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzner T, Hackel oer BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monozygotic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 48–52.
 92. VanMieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J. Outcome prediction in monozygotic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 15–21.
 93. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, Seaward PG, Ryan G. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208**: 197.e1–7.
 94. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; **114**: 694–698.
 95. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol* 2013; **30**: 5–10.
 96. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 796–803.
 97. Assaf SA, Korst LM, Chmait RH. Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2010; **29**: 1431–1436.
 98. VanMieghem T, Lewi L, Gucciardo L, DeKoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The fetal heart in twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Pediatr* 2010; Article ID 379792, DOI: 10.1155/2010/379792.
 99. Herberg U, Bolay J, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Intertwin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin-twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; **99**: F380–385.
 100. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, Lopriore E. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012; **120**: 15–20.
 101. Weisz B, Hoffmann C, Ben-Baruch S, Yion Y, Gindes L, Katorza E, Shrim A, Bar Yosef O, Schiff E, Lipitz S. Early detection by diffusion-weighted sequence magnetic resonance imaging of severe brain lesions after fetoscopic laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 44–49.
 102. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, Salomon LJ, Bussieres L, Ville Y. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **207**: 127.e1–6.
 103. Hoffmann C, Weisz B, Yion Y, Hogen L, Gindes L, Shrim A, Sivan E, Schiff E, Lipitz S. Diffusion MRI findings in monozygotic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; **34**: 212–216.
 104. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; **20**: 589–597.
 105. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; **118**: 928–940.
 106. Banek CS, Hecher K, Hackel oer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**: 876–880.
 107. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackel oer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 303–308.
 108. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012; **101**: 1200–1205.
 109. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**: 181–190.
 110. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010; **30**: 251–255.
 111. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**: 54.e1–5.
 112. Lopriore E, Slaghekke F, Kersbergen KJ, de Vries LS, Drogtróp AP, Middeldorp JM, Oepkes D, Benders MJ. Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 702–706.
 113. Slaghekke F, van Klink JM, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 316–321.
 114. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, Lopriore E. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013; **34**: 121–126.
 115. Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, Kilby MD. Comparison of Solomon technique against selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 526–533.
 116. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; **163**: 907–912.
 117. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 796–806.
 118. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaidis KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203**: 213.e1–4.
 119. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 409–419.
 120. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **42**: 6–14.
 121. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaidis KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; **35**: 267–279.
 122. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. *N Engl J Med* 1973; **288**: 1276–1284.
 123. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonica A, Frusca T. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015; **35**: 274–280.
 124. Raphael SI. Monoamniotic twin pregnancy. A review of the literature and a report of 5 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1961; **81**: 323–330.
 125. Wensing JA, Daly RF. Monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1962; **83**: 1254–1256.

126. Timmons JD, Dealvarez RR. Monoamniotic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963; **86**: 875–881.
127. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 131–135.
128. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Vandenbussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; **113**: 353–360.
129. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; **124**: 498–506.
130. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 201–204.
131. Auriol-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Garcia M, Qureshi F, Jacques SM, Ahn H, Yeo L, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Presence of an umbilical artery notch in monochorionic/monoamniotic twins. *Fetal Diagn Ther* 2014; **36**: 305–311.
132. Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Selective fetocide in monoamniotic twin pregnancies by umbilical cord occlusion and transection. *Fetal Diagn Ther* 2008; **23**: 121–125.
133. Quintero RA, Romero R, Reich H, Gonçalves L, Johnson MP, Carroño C, Evans MI. *In-utero* percutaneous umbilical cord ligation in the management of complicated monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **8**: 16–22.
134. Valsky DV, Martinez-Serrano MJ, Sanz M, Eixarch E, Acosta ER, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Cord occlusion followed by laser cord transection in monochorionic monoamniotic discordant twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 684–688.
135. Peeters SH, Devlieger R, Middeldorp JM, DeKoninck P, Deprest J, Lopriore E, Lewi L, Klumper FJ, Kontopoulos E, Quintero R, Oepkes D. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2014; **34**: 586–591.
136. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. *Obstet Gynecol Surv* 2013; **68**: 743–752.
137. Agarwal U, Dahiya P, Khosla A. Vaginal birth of conjoined thoracopagus: a rare event. *Arch Gynecol Obstet* 2003; **269**: 66–67.

APPENDIX/ LAMPIRAN 1 Grade rekomendasi dan level evidence yang digunakan dalam panduan ini

Klasifikasi level evidence

1++	Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi berkualitas tinggi, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias sangat rendah
1+	Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi yang dilakukan dengan baik, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias sangat rendah
1-	Meta-analisis, review sistematik dari trial terkontrol randomisasi, atau trial terkontrol randomisasi dengan risiko bias tinggi
2++	Review sistematik dari studi kasus-kontrol atau kohort berkualitas tinggi, atau studi kasus-kontrol atau kohort kualitas tinggi dengan risiko sangat rendah adanya confounding, bias atau kebetulan, dan probabilitas tinggi bahwa hubungan adalah kausal.
2+	Studi kasus-kontrol atau kohort yang dilakukan dengan baik, dengan risiko rendah adanya confounding, bias atau kebetulan, dan probabilitas cukup bahwa hubungan adalah kausal.
2-	Studi kasus-kontrol atau kohort dengan risiko tinggi adanya confounding, bias atau kebetulan, dan risiko signifikan bahwa hubungan adalah tidak kausal.
3	Studi non-analitik, misalnya laporan kasus, serial kasus
4	Opini ahli

Grade rekomendasi

A	Minimal satu meta-analysis, review sistematik atau trial terkontrol randomisasi tingkat 1++ dan dapat langsung aplikasi kepada populasi target; atau review sistematik dari trial terkontrol randomisasi atau suatu bukti yang berisi secara prinsip studi tingkat 1+ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan.
B	Bukti termasuk studi tingkat 2++ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan; atau bukti yang terekstrapolasi dari studi tingkat 1++ atau 1+
C	Bukti termasuk studi tingkat 2+ dapat langsung aplikasi kepada populasi target dan menunjukkan konsistensi hasil keseluruhan; atau bukti yang terekstrapolasi dari studi tingkat 2++
D	Bukti level 3 atau 4; atau bukti terekstrapolasi dari studi tingkat 2+
Good practice point	Rekomendasi praktek yang terbaik berdasarkan pengalaman klinik dari kelompok penyusun panduan