



Universitatea *Transilvania* din Braşov

TEZĂ DE ABILITARE

DIAGNOSTIC PRENATAL, CONSILIERE ŞI ATITUDINE ÎN MALFORMAŢIILE CARDIACE CONGENITALE

Domeniul: Medicină

**Autor: Conf. Dr. PLEŞ Liana
UMF “Carol Davila”, Bucureşti**

BRAŞOV, 2017

CUPRINS

(A) Summary	3
(B) Realizări științifice și profesionale și planuri de evoluție și dezvoltare a carierei	
(B-i) Realizări științifice și profesionale	5
Introducere	5
Capitol 1 Detalierea activității științifice, academice și de cercetare	7
Capitol 2 Evaluarea stării fătului și diagnostic prenatal	40
Capitol 3 Diagnostic prenatal, consiliere și atitudine în malformațiile cardiace congenitale	
(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei	90
(B-iii) Bibliografie	100

(A) Summary

The habilitation thesis named '**PRENATAL DIAGNOSIS, COUNSELLING AND CONDUCT IN CONGENITAL HEART DEFECTS**' includes three sections as recommended by CNATDCU and the provisions of art. 300 par. (2) of the National Education Law no. 1/2011.

In the first section of the thesis, I presented both my professional and didactic work following all the stages that I have passed during 26 years of academic career. In this chapter, I detailed the clinical work, the research, the participation to scientific events, the affiliations to scientific societies and the main activities that I am currently coordinating within 'Bucur' Clinic of Obstetrics and Gynaecology Department 13.

In the same section, I presented my PhD. thesis named 'Foetal Monitoring Using Biophysical Methods' that I defended it in front of the audience in 2001 and which was coordinated by PhD Professor Dr. Nicolae Crisan from 'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy from Bucharest. Given the present PhD. thesis, I started a vanguard field in Romania at the respective time, it was the monitoring of the foetus before and intrapartum by means of ultrasonography, the cardiotocographic records, starting methods in the panoply of the obstetrical investigation means in our country. As a result of my studies, I developed a predictive behavioural pattern of foetuses at risk for antepartum hypoxia and diagnostic algorithm and attitude in ante and intrapartum foetal distress, with application and practical interest for our specialty. I can state that I was at the forefront Further Training in maternal-foetal medicine, specialization for which I obtained jurisdiction both inland and to the well-known Paris Descartes University in the 2012.

My research activity is sustained by the publication of 11 articles ISI Web of Science, 79 articles indexed BDI / CNCSIS, 8 research grants (two as director and six as a member of the research team), 64 publications as ISI abstracts, 77 scientific papers or different contributions.

My editorial activity was represented by six monographs as main author among which the most important are: 'Biophysical Monitoring Methods of the Foetus' Anca Stanescu, Liana Pleș, Infomedica Publishing House 2004, 'Handbook of Laparoscopy in Female Genital Adnnextes Pathology' Liana Pleș, N Pleș, University 'Transilvania', Brașov, 2008. 'Colposcopy In Images' Liana Pleș, Elena Popa Infomedica Publishing House, 2009, 'Atlas of colposcopy' Liana Pleș Mircea Octavian, Poenaru Anca, Daniela Stănescu, Carol Davila University Publishing House, 2017.

I am the co-author of over 21 monographs and textbooks among which I mention author of chapter 3, 'Pelvic Inflammatory Disease' in the Treaty of Surgery, Edition II - Vol. V, Obstetrics and Gynaecology, Romanian Academy Press; 2014.

I detailed the main directions of development of academic and scientific research in section number 2, taking as a starting point studies and grants in which I have been participated in foetal medicine and prenatal diagnosis in terms of interdisciplinary diagnostic and other specialties.

Directly related to the title of the habilitation and as project manager, 'Integrated Counselling Methodology, Unitary Reporting and Risk Management in Prenatal Diagnosis of Foetal Congenital Anomalies' one of the main directions of career development is focused on the scientific support and prenatal diagnosis expansion of congenital anomalies in a consistent manner allowing the creation of unique register of foetal malformations.

I propose a coherent diagnosis strategy and a general reporting system of antepartum foetal malformations and the development of an integrated system for pregnancies monitoring and couple counselling and supervisory in pregnancies with malformed foetuses. Therefore, I intend to

take part to as many national and international scientific meetings in order to develop my scientific and teaching abilities. Also with the support of UMF 'Carol Davila' and Scientific Societies and Physicians College we will try to organize courses and workshops for students, resident physicians, specialists, midwives to disseminate research results and increase their scientific level.

I want to create a core research to "Bucur" Maternity where I am performing in order to deepen and contribute to the development of the themes in the area of maternal-foetal medicine, endoscopic surgery, early diagnosis of cancer and in the areas of border and interdisciplinary as those of management risk prenatal diagnosis and medico-legal aspects of the present increasingly in our specialty.

I will continue to improve the scientific and education teaching skills through trainings and participation to national and international scientific meetings. I will disseminate information acquired through training and workshops for students, resident physicians, specialists and general practitioners.

The main purposes concentrating my further academic career are:

1. To develop my capacity, capability, scientific, professional and academic level;
2. To improve my teaching and pedagogical skills;
3. To reinforce my academic career by obtaining the title of Professor in specialty Obstetrics and Gynaecology;
4. To organise a department of Maternal-Foetal Medicine to "Bucur" Clinic;
5. To establish and coordinate a multidisciplinary research teams to continue and access my research and educational projects;
6. To support the work of disseminating or publishing the results and their practical application;
7. The affiliation to prestigious European institutions in the field of prenatal diagnosis;
8. We shall support the Constitution of National Registry of Congenital Malformations and Romania's membership to EUROCAT.

The references which have been used to the development and support of this thesis are presented to section III.

(B) Realizări științifice și profesionale și planuri de evoluție și dezvoltare a carierei

(B-i) Realizări științifice și profesionale

Introducere

În 1988 am absolvit Facultatea de Medicină Generală din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București cu media 9.54 și am devenit medic stagiar la Spitalul Județean Sibiu și apoi la Spitalul Clinic Colentina și Spitalul Clinic Titan București până în 1990. În anul 1991 am fost devenit medic rezident prin concurs în specialitatea Obstetrică-Ginecologie la Spitalul Clinic Titan. Am devenit medic specialist și apoi medic primar în specialitatea Obstetrică-Ginecologie în 1993 și respectiv 1998.

Carierea mea universitară a debutat în 1991 prin concurs, ca preparator universitar în Catedra de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Titan București, după care am parcurs toate etapele - preparator universitar (1991-1993), asistent universitar (1993-2005) și șef de lucrări (2005-2009).

Între anii 1993-1998 am absolvit Facultatea de Drept a Universității București cu diploma de licență în 1998 ceea ce mi-a permis să exercit între 1998-2015 activitate medico-juridică în cadrul Colegiului Medicilor din București în calitate de Director al Departamentului de Jurisdicție.

Pe tot parcursul carierei mele universitare am fost preocupată de aceste două direcții și de corelarea dintre medicină și drept participând permanent la numeroase congrese, conferințe, simpozioane și manifestări științifice naționale și internaționale, medicale dar și de drept. Am prezentat ca speaker invitat lucrări la Congreșele WAML (World Association of Medicine and Law) fiind prima reprezentantă a României la aceste manifestări (1998, 2000, 2002, 2004, 2010). De asemenea am prezentat lucrări și la manifestări medicale prestigioase: 9th World Congress of Perinatal Medicine 24-28.10.2009 Berlin, XXIIInd European Congress of Perinatal Medicine 26-29.05.2010 Granada, Spain, The 20th World Congress on Ultrasound în Obstetrics and Gynecology 10-14.10.2010 Prague, Czech Republic, The 22nd World Congress on Ultrasound în Obstetrics and Gynecology. 9-12.09.2012 Copenhagen, Denmark, The 11th World Congress of Perinatal Medicine (19 – 22 June 2013, Moscow, Russian Federation), The VI th Romanian Ian Donald Course (22-23.10.2014 Cluj-Napoca, România), numeroase ediții ale Congresului Național de Obstetrică-Ginecologie, Congresul Național de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, Confreinței Naționale a SRUOG, ale Forumului Ginecologie și The International Conference „Impact of Environmental Pollution on Public Health” 16-19.07.2008 Brașov, România unde am obținut premiul de excelență pentru posterul „Smoking and Drugs affecting ovarian function during reproductive age”

Sunt membră a numeroase societăți științifice profesionale, printre care: Societatea Romană de Obstetrică – Ginecologie, Vicepresedinte al filialei București al Societății Române de Ultrasonete în Obstetrică și Ginecologie, Asociația Română de Chirurgie Endoscopică, AIUM American Institute for Ultrasound în Medicine, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, Societatea de Diagnostic Prenatal ISPD, World Association of Medical Law WAML, International Society of Ultrasound în Obstetrics and Gynecology ISUOG.

Sunt membră în Comisia Ministerului Sănătății pentru obținerea competenței de Medicină Materno-Fetală, Ecografie în Obstetrică și Ginecologie, Colposcopie și Patologie Cervico-Vaginală.

În parcursul carierei universitare am predat numeroase cursuri pentru studenții Facultății de Medicină „Carol Davila” București, medici rezidenți, medici specialiști și medici primari în specialitatea Obstetrică-Ginecologie, majoritatea în tematica tezei de doctorat și conexe în domeniul ecografiei, medicinei materno-fetale, colposcopiei și histeroscopiei. Am susținut numeroase cursuri și seminarii în domeniul dreptului medical în cadrul organizat de Colegiul Medicilor București.

Activitatea doctorală

Teza de doctorat intitulată “Supravegherea fătului prin metode biofizice ” a fost susținută public în anul 2001 și coordonată de Domnul Prof. Univ. Dr. Nicolae Crișan în cadrul Universității de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București.

Hipoxia fetală antepartum reprezintă situația patologică caracterizată prin compromiterea schimburilor gazoase fetale, ce determină modificări ale presiunilor parțiale ale O₂ și CO₂ din sânge și scăderea pH-ului sanguin. La naștere, 20% din copii prezintă modificări anormale ale presiunilor parțiale ale oxigenului și bioxidului de carbon și scăderi anormale ale pH-ului, în sângele din cordonul ombilical. Prin urmare evaluarea stării fătului în vederea determinării momentului în care acesta trebuie extras pentru a evita moartea sau sechele pe termen lung a constituit o preocupare a tuturor obstetricienilor. În perioada 1996-2001 principalele mijloace biofizice de evaluare a stării fătului erau reprezentate de evaluarea traseului cardiotocografic și de profilul biofizic fetal, parametri pe care i-am utilizat pentru investigarea unor loturi mari de sarcini (2297 dintre care 775 sarcini cu risc). Protocoalele de diagnostic și atitudine bazate pe rezultatele obținute cu ocazia investigațiilor efectuate în cadrul tezei de doctorat au avut aplicabilitate practică fiind contribuții importante pentru formarea în specialitatea de obstetrică iar pentru viitorul carierei mele constituind un fundament pentru direcțiile și preocupările ulterioare în domeniul medicinei materno-fetale.

Activitatea publicistică și editorială

De-a lungul carierei mele universitare activitatea editorială a fost reprezentată de 6 monografii în calitate de autor principal printre care cele mai importante sunt: "Metode biofizice de monitorizare a fătului " Anca Stanescu, Liana Pleș, Ed. Infomedica 2004 , „Ghid practic de laparoscopie în patologia anexelor genitale feminine” Liana Pleș, N Pleș, Editura Universității „Transilvania” Brașov 2008, „Colposcopia în imagini” Liana Pleș, Elena Popa Editura Infomedica 2009, „Atlas de colposcopie” Liana Pleș, Mircea Octavian Poenaru, Anca Daniela Stănescu Editura Universitară, „Carol Davila”,București 2017

Sunt coautor la peste 21 de tratate, monografii și manuale dintre care menționez cap 3. – “Boala inflamatorie pelviană” în *Tratatul de Chirurgie*, Editia a II-a - Vol. V, Obstetrică și Ginecologie; Editura Academiei Române;2014.

Activitatea de cercetare

Activitatea mea de cercetare este evidențiată prin publicarea a 11 articole indexate ISI Web of Science, 73 articole indexate BDI/CNCSIS, 8 granturi de cercetare (2 în calitate de director și 6 în calitate de membru în echipa de cercetare), 81 de lucrări în rezumate indexate ISI, 77 lucrări sau contribuții științifice diverse.

Direcții de dezvoltare a carierei profesionale academice și de cercetare științifică viitoare

În directă conexiune cu titlul lucrării de abilitare și în calitate de manager de proiect ”Metodologie integrată de consiliere, raportare unitară și management al riscului în diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale fetale” una dintre principalele direcții de dezvoltare a carierei este centrată pe susținerea științifică și expansiunea diagnosticului prenatal al anomaliilor congenitale într-o manieră coerentă care să permită crearea unui Registru unic al Malformațiilor Congenitale.

Îmi propun elaborarea unei strategii coerente de diagnostic și a unui sistem de raportare general al malformațiilor fetale antepartum precum și dezvoltarea unui sistem integrat de consiliere a cuplurilor și supraveghere a sarcinilor cu feți malformați. În acest scop intenționez să particip la cât mai multe manifestări științifice naționale și internaționale în vederea dezvoltării abilităților mele didactice și științifice. De asemenea cu sprijinul UMF "Carol Davila", al Societăților Științifice de profil și al Colegiului Medicilor voi încerca să organizez cursuri și ateliere de lucru pentru studenții, medici rezidenți, medici specialiști, moașe în vederea diseminării rezultatelor cercetării și a creșterii nivelului științific al acestora.

Doresc să coagulez în Maternitatea Bucur în care activez un nucleu de cercetare care să aprofundeze și să contribuie la dezvoltarea tematicilor din domeniul medicinei materno-fetale, chirurgiei endoscopice, diagnosticului precoce al cancerului precum și în domenii de graniță și interdisciplinare cum sunt cele ale managementului riscurilor în diagnosticul prenatal dar și al aspectelor medico-juridice din ce în ce mai actuale în specialitatea noastră.

Capitol 1: *Detalierea activității științifice, academice și de cercetare*

Informații personale

- **Nume:** **LIANA PLEȘ**
- **Data nașterii:** **24 februarie 1964**
- **Stare civilă:** **Divorțată**
- **Adresa:** **Bd. Decebal 3 Sector 3, București**
- **Telefon:** **0213305715 (Maternitatea Bucur)**
- **E-mail:** **liaples@yahoo.com**

Activitatea profesională

Perioada	1998 - prezent
Funcția sau postul ocupat	Medic primar Obstetrica-Ginecologie Secție Obstetrică-Ginecologie III
Activități și responsabilități principale	- activitate medicală clinică - educație medicală continuă - activitate de cercetare clinică
Numele și adresa angajatorului	Spitalul de Urgență Sf Ioan București, Maternitatea Bucur Str Intre Gârle 10 Sector 4, București
Perioada	1993 - 1998
Funcția sau postul ocupat	Medic specialist Obstetrică-Ginecologie
Activități și responsabilități principale	- activitate medicală clinică - educație medicală continuă - activitate de cercetare clinică
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Caritas, Maternitatea Bucur București, Str Între Gârle 10, Sector 4, București
Perioada	1991-1993
Funcția sau postul ocupat	Medic rezident Obstetrică-Ginecologie

Activități și responsabilități principale	- activitate medicală clinică - educație medicală continuă - activitate de cercetare clinică
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Clinic Titan București, Bd Basarabia, Sector 2, București
Perioada	1989 - 1990
Funcția sau postul ocupat	Medic stagiar
Activități și responsabilități principale	- activitate medicală clinică - educație medicală continuă
Numele și adresa angajatorului	Spitalul Județean Sibiu, Spitalul Clinic Colentina, Spitalul Clinic Titan București
Perioada	2009 – prezent
Funcția sau postul ocupat	Conferențiar Disciplina Obstetrică-Ginecologie Maternitatea Bucur București
Activități și responsabilități principale	Cursuri rezidenți, cursuri studenți, cursuri postuniversitare pentru specializare, comisii specialitate și primariat, comisii pentru ocupare de posturi, comisii pentru doctorat, comisii pentru obtinerea de competente și supraspecializări
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Perioada	2005 – 2009
Funcția sau postul ocupat	Șef de Lucrări Disciplina Obstetrică-Ginecologie Maternitatea Bucur București
Activități și responsabilități principale	Cursuri rezidenți, cursuri studenți, cursuri postuniversitare pentru specializare, comisii specialitate, comisii pentru ocuparea de posturi
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Perioada	1993 – 2005
Funcția sau postul ocupat	Asistent Universitar Disciplina Obstetrică-Ginecologie a Spitalul Caritas, MAternitatea Bucur București

Activități și responsabilități principale	Cursuri rezidenți, cursuri studenți, cursuri postuniversitare pentru specializare
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Perioada	1991– 1993
Funcția sau postul ocupat	Preparator Universitar Disciplina Obstetrică-Ginecologie a Spitalul Clinic Titan București
Activități și responsabilități principale	Cursuri rezidenți, cursuri studenți
Numele și adresa angajatorului	Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

Educație și formare

Perioada	2001
Diploma obținută	Doctor în Științe Medicale
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București
Perioada	1982-1988
Diploma obținută	Diploma de doctor-medic
Numele și tipul instituției de învățământ	Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București
Perioada	1993-1998
Diploma obținută	Diploma licență în Drept
Numele și tipul instituției de învățământ	Facultatea de Drept, Universitatea București
Competențe	
•	1996 competență în ecografie
•	1999 competență în colposcopie
•	2000 competență în laparoscopie și histeroscopie
•	2004 curs postuniversitar de supraspecializare în management sanitar, academia de științe economice București
•	2005 atestat de studii complementare în medicină materno-fetală
•	2005 atestat de studii complementare în planificare familială

- 2009 atestat de studii complementare în tratamentul infertilitatii cuplului și reproducere umana asistată
- 2012 Diplome Interuniversitaire Medecine Foetale Faculte de Medecine Paris Descartes
- 2013 Diplome Interuniversitaire Colposcopie et Pathologie Cervicale Universite de Medecine Pierre et Marie Curie Paris
- 2014 Diplome Europeene Chirurgie Endoscopique en Gynecologie CICE Clermont Ferrand
- 2016 Atestat de studii Manager al Sistemului de Management al Riscului Ministerul Educației Naționale și Cercetării Științifice

Activitate editorială. Cărți. Capitole în cărți

Autor principal

- 1 "Metode biofizice de monitorizare a fătului " Anca Stănescu, **Liana Pleș**, Ed. Infomedica 2004 ISBN 973-7912-26-8
- 2 „Ghid practic de laparoscopie în patologia anexelor genitale feminine” **Liana Pleș**, N Pleș, Editura Universității „Transilvania” Brașov 2008 ISBN 978-973-598-437-3
- 3.”Colposcopia în imagini” **Liana Pleș**, Elena Popa Editura Infomedica 2009 ISBN 978 - 973 - 7912 - 77 - 0
- 4.,„Obstetrică și Ginecologie pentru studenți”, **Liana Pleș**, Anca Daniela Stănescu,Editura Universitară, Carol Davila,București,2015 , ISBN 978-973-708-853-6
5. ”Atlas de colposcopie” **Liana Pleș**, Mircea Octavian Poenaru, Anca Daniela Stănescu Editura Universitară,Carol Davila,București 2017 ISBN 978-973-708-953-3

Autor/Coautor

1. Patologie chirurgicală pentru admiterea în rezidențiat“ sub redacția N Angelescu, Editura Celsius București 1997 pg 367-387
2. “Terapeutică hormonală ginecologică”, N. Crișan, D. Nanu Ed. Știință și Tehnică”, București, 1998 pg 45-105, 205-235 ISBN 973-9236-35-3
3. “Ecografia obstetricală și ginecologică” N. Crișan Ed. Știință și Tehnică” București 1998
4. “Terapeutică ginecologică ne hormonală”, N. Crișan, Th. Grigore Ed. Sofitech București, 1999 pg 105-152, 213-286 ISBN 973-98230-6-8
5. “Consultația prenatală în sarcina cu risc“. Bogdan Marinescu Ed. Enciclopedică București 1999 ISBN 973-45-0298-0
6. "Breviar clinic de ecografie obstetricală” Constantin Dinu, Laura Dracea, **Liana Pleș**, Editura Didactică și Pedagogică București 2009 ISBN 978-973-30-2625-9

7. „Ghid de diagnostic diferențial ecografic al anomaliilor fetale” Crângu Ionescu Anomaliile tractului gastrointestinal și ale peretelui abdominal” Editura Universitară Carol Davila 2010 ISBN 978-973-708-484-2
8. „Tratat de Chirurgie”, Editia a II-a - Vol. V, Obstetrică și Ginecologie; cap 3. – “Boala inflamatorie pelviană”; Editura Academiei Române;2014, ISBN 978-973-27-2410-1;
9. „Obstetrică ”sub redacția Stănescu Anca Daniela,-cap1. „Legislația sanitară” Editura Medicală Amaltea, 2015. ISBN 978-973-162-146-3;
10. “Obstetrică” - manual pentru studenți litografiat în două volume N. Crișan, D. Nanu., UMF București, 1994
11. “Ginecologie” Manual N. Crișan, D. Nanu, Ed. Știință și Tehnică”, București 1995, pg 90-103
12. “Obstetrică” - manual pentru studenți N. Crișan, D Nanu, - Ed. Metropol, 1995 cap 18
13. “Obstetrică și Ginecologie - teste pentru examene” N. Crișan, D. Nanu. Ed. Știință și Tehnică, București, 1996
14. “Ginecologie, Ediție revăzută și adăugită”, N. Crișan. D. Nanu, Ed. Știință și Tehnică, București, 1998 pg 90-103
15. ”Teste de licență 1999-2000” sub redacția Prof. L Gherasim, Ed Universitară ”Carol Davila” București 1999, N Crișan, Constantinescu Camelia, **Liana Pleș** ”Teste de obstetrică ginecologie” pag 316-381
16. “Ginecologie“ sub redacția M Moga, Universitatea “Transilvania“ Brașov, Facultatea de Medicină, Brașov 2004 pg 115-143
17. ”Esențialul în obstetrică” D Nanu, B Marinescu, D Matei, F Isopescu, Ed Medicală Amaltea 2008 ISBN 978-973-162-033-6
18. ”Curs de colposcopie” **Liana Pleș**, Elena Popa, Editura Infomedica 2009 ISBN 978-973-7912-70-1

Coautor Tratate Internaționale

1. Implementation of the Data Protection Directive în Relation to Medical Research în Europe” D Beyleveld, D Townsend, S Rouille Mirza, J Wrihth December 2004 Ashgate 978-0-2369-2.
2. Coordonator la traducerea capitolului 15 ”Afecțiuni fetale”– Williams Obstetrică ediția a II a (Ediția în limba română) Hoffman, Schorge, Schaffer, Halvorson, Bradshaw, Cunningham; Radu Vlădăreanu (coordonatorul ediției în limba română), McGraw Hill / Editura Hipocrate, 2016, ISBN 978-973-883372-5-6

Articole ISI cu factor de impact

1. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Cristina Moisei, Marius Moga, Laura Dracea "Abnormal ultrasound appearance of the amniotic membranes – diagnostic and significance: a pictorial essay" *Med Ultrason* 2017:0, 1-5 ISSN 2066-864 (IF 1,165)
2. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Anca Burnei, D F Albu, Mihaela Adriana Bujor, S Conci, V Teodorescu, A Edu "The experience of our Clinic în laparoscopy for adnexal masses and the correlation between ultrasound findings and pathological results" *Rom J Morphol Embryol* 2016, 57(4):1337–1341
3. Marius Alexandru Moga, Oana Gabriela Dimienescu, Cristian Andrei Arvatescu , Aurel Mironescu, Laura Dracea, **Liana Ples** "The Role of Natural Polyphenols în the Prevention and Treatment of Cervical Cancer"—An Overview *Molecules* **2016**, 21(8), 1055; doi:10.3390/molecules21081055 (IF-2,465)
4. **Liana Ples**, Romina Marina Sima, Cristina Moisei, Cringu Antoniu Ionescu."An intrauterine contraceptive device: where did we find it after 29 years of insertion? A case report" *Journal of Pakistan Medical Association* Vol. 67, No. 1, January 2017 pg 131-133
5. **L. Pleș**, V. Beliș, A. Rîcu, R. M. Sima" Medico-legal issues of the nuchal cord at birth" *Journal of Romanian Legal Medicine* 24(4)289-293(2016).DOI:10.4323/rjlm.2016.289
6. Anca Daniela Stanescu, **Liana Pleș**, Antoine Edu, Gabriel Octavian Olaru, Alexandru Cristian Comanescu, Anca Gabriela Poteca, Maria Comanescu." Different patterns of heterogenicity în ovarian carcinoma „Rom. Journal of Morphology and Embriology, vol. 56, nr.4/2015.(**IF-0,659**)
7. **Liana Ples**, Mihaela Burtea, Romina Sima."Transperineal ultrasound. An objective and efficient method to assess fetal head descent în the second stage of labor" *Gineco ro* Vol. 8 • No. 30 (4/2012) (**IF-0,053**)
8. **Liana Pleș**, S Păun, N Pleș, Mihaela Burtea"Uterine arterio-venous fistula and right uterine accessory artery as an extremely rare cause of vaginal bleeding" *Gineco ro* Vol. 2 • No. 25 (3/2011) (**IF-0,053**)
9. Anca Daniela Stănescu, **Liana Pleș**, J. Marin, Roxana Chiriac "Ultrasound Cervical Assessment at 18- 20 Weeks of Gestation- predictive factor for preterm delivery",*Gineco. Ro*,Vol. 6, No.19- 1/2010, pag. 13-16, ISSN 1841- 4435(**IF-0,053**)
10. **Liana Pleș**, Sorin Păun"Aspecte legale și etice ale secretului profesional legat de practica medicală domeniul sănătății sexuale și reproductive din România" *Revista Româna de Bioetică* 2009

11. Monica Mihaela Cârstoiu, Iulian Antoniac, **Liana Pleș**, Elvira Brătilă, Octavian Munteanu "Adverse reaction due to use of two intrauterine devices with different action mechanism în a rare clinical case" Revista Materiale Plastice vol53 nr3 2016 666-669

Articole ISI fără factor de impact

1. R. M. Sima, IA Badarau, C Ciornei, RI Papacocea, C Moisei, **L Pleș** "Is Impedance Cardiography an Efficient Method to Evaluate Pregnant Woman with Multiple Cardiovascular Risks? – **case report**" Proceeding of COGI, Paris 2014, ISSN 2283-964X, doi 10.12894/COGI/201412/28
2. D Tomescu, M Popescu, RM Sima, **L Pleș**. Fulminant hepatic failure în pregnancy: Can liver support therapy make a difference? Proceedings of the 2^{0th} World Congress on Controversies în Obstetrics, Gynecology and Infertility. ISSN: 2263-964x
3. **RM Sima, L Pleș**, C Ciornei, R Papacocea, IA Badarau, "Do we have a noninvasive method to evaluate hemodynamics profile în gestational hypertension? - case report" Proceeding of COGI, Viena 24-27 Oct 2013, ISSN 2283-964X, doi 10.12894/COGI/20131024
4. C. Moisei, R.M. Sima, M. Burtea, **L. Pleș** "Clinical Features în Low Birth Weight and Very Low Birth Weight Infants". ISSN 978-88-6521-069-7, DOI 10.12894/COGI/2013-1024
5. Mircea Octavian Poenaru, Sima Romina-Marina, Dan Diana, Stanescu Anca Daniela, **Pleș Liana** "Comparison Between Classical and Protetic Surgical Intervention for Pelvic Floor Dysfunctions and Urinary Stress Incontinence" 258-262 Filodiritto International Proceedings ISBN 9788-88-95922-78-2
6. **Pleș Liana**, Sima Romina-Marina, Stănescu Anca Daniela, Poenaru Mircea Octavian, Moga Marius Transperineal Ultrasound "Role for Pelvic Floor Dysfunction Evaluation" 252-258 Filodiritto International Proceedings ISBN 9788-88-95922-78-2

Articole BDI

1. Delia Carp, Denise Diaconescu, D.C. Badiu, A. Edu, Anca Ricu, Romina Sima, **Liana Pleș**. Abdominal Pain în Pregnancy: Acute Pancreatitis - A Case Report Journal of Surgical Sciences Vol.3, No.4, decembrie 2016 ISSN 2360-3038
2. Anca Daniela Stănescu, Andrei-Casimir Dumitrescu, Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**. Evidence based considerations regarding the new ACOG labor guidelines Gineco.eu 12/ 205-207 .2016.DOI: 10.18643/gie.u.2016.205

3. **Liana Pleș**, Anca Ricu, Bogdan Stoica, Sorin Păun. Giant mezenteric fibromatosis - a case report ROJSP 2016, Vol. I (issue 2): E 81-89
4. Romina-Marina Sima, Mihai Popescu, **Liana Ples** Therapeutic Challenges în Late Diagnosis of Holoprosencephaly Related to Trisomy 13 Syndrome - Case Report and Review of the Literature Journal of Translational Medicine and Research vol 21/ nr 4 decembrie 2016-307-311 ISSN online 2393 -4999
5. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Antoine Edu. Tumoră vaginală atipică asociată infecției HPV Infectio.ro Anul XII • Nr. 48 (4/2016)
6. S. Păun, Camelia Alexandroaia, Romina-Marina Sima, Irina Iurieț, **Liana Pleș** Uncommon presentation of recurrent inflammatory pelvic disease: mucocystic degeneration of the fallopian tube Journal of Surgical Sciences Vol.3, No.3, July - September 2016 ISSN 2360-3038
7. M. Moga, Delia Carp, Romina-Marina Sima, **Liana Pleș** A rare case of trophoblastic tumor with fallopian tube localization following ovarian stimulation Journal of Surgical Sciences Vol.3, No.3, July - September 2016 ISSN 2360-3038
8. **Liana Pleș**, Anca Ricu, Romina-Marina Sima, C.A. Ionescu. Coarctation of the aorta în a fetus with 46, xy, inv (9)(p12,q13) karyotype following în vitro fertilization Journal of Surgical Sciences Vol.3, No.3, July - September 2016 ISSN 2360-3038
9. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima Anca Daniela Stănescu. Implicații etice și legale actuale ale operației cezariene Ginecologia.ro Anul IV nr 13 pg 18-21 (3/2016)
10. Anca Daniela Stănescu, Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**, Considerații asupra tehnicii chirurgicale a operației cezariene - date bazate pe dovezi (Cochrane) Ginecologia.ro Anul IV nr 13 pg 18-21 (3/2016)
11. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, C.A. Ionescu Istmocelul uterin - o nouă entitate iatrogenă Ginecologia.ro Anul IV nr 13 pg 18-21 (3/2016)
12. Marius Moga, Alina Frigură, Laura Dracea, Barna Barabaș, Nicușor Bîgiu, **Pleș Liana**. Rolul progesteronului în reproducerea umană asistată The role of progesterone în assisted human reproduction Jurnal Medical Brașovean n5.1 2016 pg36-42 ISSN 1841-0782, e-ISSN 2247 - 4706
13. M. Banacu, M. Dimitriu, **L. Ples**, A. Calin, R. Bohiltea, C. Ionescu. Progesterone and neuroprotection at menopause. Gineco.eu.2016;12(1):33-35. DOI: 10.18643/gieu.2016.33. ISSN 2344-2379. ISSN-L 2344-2379,
14. I. Tarcomnicu, M. Dimitriu, **L Ples**, M. Banacu, A. Calin, Anastas, D. Navolan, N. Bacalbasa, C. Ionescu. Fetal neuroprotective of magnezium sulphate. Gineco.eu. 2016;12(1):36-38. DOI: 10.18643/gieu, 2016, ISSN 2344-2379. ISSN-L 2344-2379.

15. Romina-Marina Sima, Denisa-Oana Balalau, **Liana Pleș**“ Fertility Preservation and early Postoperative Challenge în Myomectomy- Case Report and review of the Literature”**Journal of Surgical Sciences**, ISSN 2360-3038
16. Denisa-Oana Bălălău, Romina Marina Sima, Nicolae Bacalbașa, **Liana Pleș**, Anca Daniela Stănescu“Emergency peripartum hysterectomy, physical and mental consequences: a 6-year study J Mind Med Sci.” 2016; 3(1): 65-70.
17. **Liana Pleș** “Obstetrics and Gynecology Practice and Professional Conseling for Medical Students Grant”, Journal of Surgical Sciences, ISSN 2360-3038
18. R.M. Sima, I.A. Bădărău, C. Ciornei, R.I. Papacocea, C. Alexandroaia, **L. Pleș** “Impedance Cardiography: The Next Technology în Obstetrics?” Modern Medicine. 2015, Vol. 22, No. 2 : 151
19. Romina-Marina Sima, Ioana-Anca Bădărău, Cătălina Ciornei, Raluca Papacocea, Mihai Popescu, Patricia Monalisa Paraschiva, Nicolae Bacalbașa, Dana Tomescu, **Liana Pleș** “Impedance cardiography în evaluation of hemodynamic status of preeclampsia - two case reports” J. Transl. Med. Res 2015;2(20):100-103
20. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Anca-Daniela Stănescu „Gemelariitatea monocorionică-discordanțe și riscuri/Monochorionic Twins - Discordances and Risk Management”. Revista Ginecologia.ro, anul III, Supliment nr.2/2015.ISSN Online 2457-3566.
21. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Anca Rîcu, Anca-Daniela Stănescu,„Tratamentul chirurgical laparoscopic în tumorile ovariene/Laparoscopic Management of Ovarian Tumors”. Ginecologia.ro, anul III, Supliment nr.2/2015.ISSN Online 2457-3566.
22. **Ples, L., Banescu, B., Ricu, A., Otobic, A., Sima, R.M. Challenging Situations în Gynaecological Laparoscopy - Case Report and Short Literature Review.**Bulletin of Transilvania University of Brașov. VOL. 8 (57), No. 1 – 2015 Series VI - Medical Sciences, ISSN 2065-2216 (Print), ISSN 2065-2224
23. **Liana Ples**, Mihaela Burtea, Romina Marina Sima „, Ethical and legal aspects about preferential birth assistance” Revista Romana de Bioetică vol 13, nr 3, 2015
24. Crangu Ionescu, M. Banacu, **Liana Pleș**, Roxana Bohîlțea, Alina Călin, M Dimitriu, Cristina Tănăseanu, Diana Badiu ”Morbidity în pregnancy associated with systemic lupus” Gineco.eu volII.no 42 (4/2015) ISSN 2544-2379
25. Sofia Lider-Burciulescu, Romina-Marina Sima, **Liana Pleș** “Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists în Endometriosis Treatment and în Vitro Fertilization” Journal of Surgical Sciences 2014, ISSN 2360-3038
26. R Sima, M Burtea, **L Ples** “ Fetal ultrasound and neonatal diagnosis of congenital heart defects”- Journal of Surgical Sciences 2014, ISSN 2360-3038

27. **L. Pleș**, M Burtea, R. Sima, A. Stănescu. „, Ecografia transperineală/metoda obiectivă în evaluarea coborarii craniului fetal în timpul travaliului”. Revista medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași Zilele Medicale Dobrovici, Vol. 116, ian.-mart.2012, ISSN 0045-7848, nr. 1, supl. 1, pag. 64-70
28. M. Moga, **L. Pleș**, N. Bigiu, I. Manitiu, M. Badea. Environmental Factors in Congenital Abnormalities. Journal of Environmental Protection and Ecology 12, 2011 No 3A, 1375 – 1382
29. **Pleș Liana**, Apostu Anca, Pleș Nicolae, Ignat Cristina Influence of environmental factors on reproductive health.JMB 2010 32 -36 J.M.B. no.3- 2010
30. **Liana Pleș** Roxana Chiriac, „Astmul bronșic și sarcina”. Medicină Modernă vol XV nr 12 dec 2008 pg 640-645
31. **Liana Pleș**, N Pleș. Aspecte actuale în hipoxia fetală la naștere. Medicină Modernă vol XV nr 5 2008 pg 254-261
32. **Liana Pleș**, Anca Stănescu, G Parjolea, N Pleș ”Teenage pregnancy în our unit-Trends and Birth Outcome” International Proceedings XXI European Congres of Perinatal Medicine Istanbul Turkey sept 10-13 2008 9.ISBN 978-88-7587-482
33. M Calomfirescu, **Liana Pleș** 3D Post-Processing Techniques Friends or Foe Medimond International Proceedings pg 375-379Journal of Perinatal Medicine vol 37/2007 ISSN 0936 174X
34. M Calomfirescu, **Liana Pleș** Antenatal care în Romania – professional vs Commercial practice Friends or Foe Medimond International Proceedings pg 381 -383. Journal of Perinatal Medicine vol 37/2007 ISSN 0936 174X
35. **Liana Pleș**, Anca Stănescu, N Pleș «Influences of obstetric history on cervical midtrimester length as a predictor of spontaneous preterm birth» 8 th World Congress of perinatal Medicine Florence sept 2007 Journal of Perinatal Medicine vol 37/2007 ISSN 0936 174X
36. M. Moga, **Liana Pleș**, A. Martinescu. Preeclampsia și accidentele cardiovasculare majore » Acta Medica Transilvanica anul XII nr 1 2007 pg 71-73CNCSIS
37. **Liana Pleș**, N Pleș. Influențe hormonale în sexualitatea femeii la menopauză » Infomedica nr 2(140) anul XV 2007 pg 4-13
38. **Liana Pleș** « Screeningul prenatal al afecțiunilor congenitale » Acta Medica Transilvanica anul XI nr 1 2006 pg 119-122,
39. **Liana Pleș**, N Pleș, M Moga, Teste paraclinice predictive în tulburările hipertensive din sarcină Acta Medica Transilvanica vol II nr 3 2006 pg 1-2,

40. **Liana Pleș**, M Calomfirescu, N Pleș, Evaluarea ecografică a cordului fetal - aspecte de bază *Medicină Modernă* vol XIII nr 3 mar 2006 pg 147-152,
41. Camelia Vrabie, **Liana Pleș**, Elena Nistor, Aspecte clinice și anatomopatologice în evoluția tumorilor ovariene *Medicină Modernă* vol XII nr 11 nov 2005 pg 577-583,
42. Camelia Vrabie, **Liana Pleș**, R Muțescu, P Geavlete Particularități anatomo-clinice în diagnosticul de celulă clară de vezică urinară *Medicină Modernă* vol XIII nr 9 sept 2006 pg 458-463
43. Anca Daniela Stănescu, **Liana Pleș** “Sonohisterografia cu soluție salină“ *Obstetrica Ginecologia L* 2004 pg 45-50
44. **Liana Pleș**, Anca Daniela Stănescu “Siguranța utilizării ultrasunetelor în obstetrică“ *Infomedica* nr.5 (111) 2003 pg22-25
45. Anca Stănescu, **Liana Pleș** “Teste paraclinice predictive în preeclampsie“ *Infomedica* nr.1(107) ian 2003 pg 26-29
46. Anca Daniela Stănescu, **Liana Pleș**, A Pintilie, Madalina Pintilie “Evaluarea patologiei endometriale prin sonohisterografia cu soluție salină“ *Buletin de perinatologie Chișinău*, nr 3 2003
47. **Liana Pleș** “Principiul precauției“ *Colegiul anul 6* nr. 27-28 martie 2002
48. Anca Daniela Stănescu, Liana Pleș, N Pleș “Valoarea diagnostică a sonohisterografiei cu soluție salină în terapia de substituție din menopauză“ *Infomedica* nr. 12 (106) dec 2002 pg 26-30
49. N Pleș, **Liana Pleș** “Tratamentul chirurgical laparoscopic în sindromul de ovare polichistice“ *Medicină modernă*, vol IX, nr.3, 2002 pg 131-135,
50. **Liana Pleș** “ Secretul profesional” *Colegiul* nr 5-6 martie 2001
51. **Liana Pleș**, C Copăescu, N Pleș “ Rolul laparoscopiei în tulburările de statică genitală și în incontinența de urină la efort“ *Medicină modernă* vol VIII nr. 2 2001 pg 73-75,
52. M Moga, **Liana Pleș**, N Pleș “Citokinele în osteoporoza de menopauză“ *Medicină modernă* volVIII nr. 10 2001 pg 549-551
53. **Liana Pleș** “Răspunderea civilă medicală“ *Colegiul Anul 2* nr.20-21 1999-2000,
54. N Crișan, **Liana Pleș**, N Pleș “Opțiuni terapeutice pentru incontinența de urină la efort recidivată“ *Infomedica* nr 11, pg 44-47 2000
55. **Liana Pleș**, N.Pleș “Corioepiteliom cu metastaze pulmonare-prezentare de caz. “ *Infomedica* nr.9 1999
56. **Liana Pleș**, N. Pleș, Indicatori ai asfixiei la naștere. *Revista Medicină Modernă* Vol. VI nr.12 1999,
57. **Liana Pleș**, N. Pleș, “Chisturile ovariene funcționale” *Infomedica* nr. 12 volVII dec 1998

58. N. Crișan, Filofteia Dragomir, Rodica Ceauș, Licuța Novesliv, Mihaela Cotan, **Liana Pleș**, N. Pleș “Fenomenul abandonului în Maternitatea Bucur în perioada 1995-1998” Academia de Științe a Moldovei Probleme actuale medico-sociale psihologice și demografice ale familiei Chișinău 1998 pg 167170
59. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, M. Poenaru, “Nașterea la adolescente în Maternitatea Bucur” academia de Științe a Moldovei Probleme actuale medico-sociale psihologice și demografice Chișinău 1998 pg 51-55
60. N. Crișan, D. Nanu, Camelia Constantinescu, **Liana Pleș**, N. Pleș “Aspecte ultrasonice ale anexelor fetale în întârzierea de creștere intrauterină” “Obstetrica și Ginecologie”, vol. XLV (număr suplimentar), 1997, pg.108
61. Filofteia Dragomir, N. Crișan, D. Nanu, Silvia Niculescu, **Liana Pleș**, A. Constantinescu, “Prognosticul copiilor cu greutate extrem de mică la naștere”. “Obstetrica și Ginecologia”, vol. XLV (număr suplimentar) 1997, pg. 146
62. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, Beatrice Dinulescu, “Prima opțiune în contracepție” “Revista Medicină Națională”, vol. I, nr. 2, 1997, pg. 37-43
63. N. Crișan, **Liana Pleș**, Anca Rușanu, N Pleș “Alegerea inițială în contracepție” Infomedica nr.10 1996, pg 6-9
64. N. Crișan, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, N. Pleș, “HTA indusă de sarcină – pentru pregătirea examenului de licență” “Infomedica” nr.6 1996 pg30-33
65. N. Crișan, **Liana Nicolescu** “Semnificația lichidului liber în fundul de sac Douglas depistat prin ecografia bidimensională” “Infomedica” nr.2 (14) 1995, 74-75
66. N. Crișan, **Liana Nicolescu**, “Agoniștii de LH-RH, o nouă speranță în ginecologie” “Infomedica”, 6(18), 1995, București, 20-22
67. N.Crișan, **Liana Nicolescu**, “Contracepția hormonală orală” “Infomedica” 4, (16) 1995, București, 134-141
68. N. Crișan, **Liana Nicolescu**, Camelia Constantinescu, N. Moșu “Evidențierea prin ecografie a dilatațiilor pielocaliceale din timpul sarcinii” “Agenda Medicală” Ed. medicală, 1995, București 26-32
69. N. Crișan, **Liana Nicolescu** “ Aspecte normale și patologice ale frecvenței cordului fetal” “Infomedica” vol. II, 3, 1994, 103-106
70. N. Crișan, **Liana Nicolescu**, Camelia Constantinescu, “Depistarea unor anomalii cefalice ale fătului” “Infomedica” vol. II, 7, 1994, 244-249
71. N. Crișan, **Liana Nicolescu**, Camelia Constantinescu “Diagnosticul ecografic al sarcinii extrauterine” “Infomedica”, vol. II, 5(9), 1994, 144-146

72. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, N Pleș “Aspecte de conduită în formele severe de HTA indusă de sarcină” *Obstetrica și Ginecologia XLII (1994) 103-106*
73. V Luca, D Nanu, **Liana Nicolescu**, Daniela Schwarcz, N Pleș “Analogii de releasing-hormoni – o nouă speranță în terapia modernă” *Obstetrica și Ginecologie volXL, nr.2, 1992, 7-9*

Publicății în rezumat prezentate la conferințe internaționale

1. M. Pintilie, RM. Sima, I. Iuriet, **L. Ples**. Monochorionic Discordant Twins Related To Placental Insufficiency And Velamentous Ombilical Cord Insertion. European Congress of Perinatal Medicine Maastricht, 15-18 Iunie, 2016
2. **LPles**, RM. Sima, A. Ricu, I. Sosievici, C. Moisei. Schizophrenia And Recurrent Pregnancies Outcomes. European Congress of Perinatal Medicine Maastricht, 15-18 Iunie, 2016
3. **L Ples**, RM. Sima, D. Carp, I. Sosievici, C. Moisei. Unusual Behaviour Related To Planned Home Birth European Congress of Perinatal Medicine Maastricht, 15-18 Iunie, 2016
4. C. Moisei, RM. Sima; AD. Stanescu ;**L Ples**; I. Sosievici. Subsequent Cesarean Delivery în Adolescents European Congress of Perinatal Medicine Maastricht, 15-18 Iunie, 2016
5. RM. Sima AI. Badarau, D. Gherman, C M. Ciornei , RI. Papacocea , C. Scheau, AD. Stanescu, **L Ples** Systemic Vascular Resistance Evolution Durring Normal Pregnancy Demonstrated By Impedance Cardiography. European Congress of Perinatal Medicine Maastricht, 15-18 Iunie, 2016
6. C. Scheau, M. Enyedi, E. Tarta-Arsene, AE. Scheau, RI. Papacocea, CM. Ciornei, AI. Badarau , **L Ples**, RM. Sima Neonatal Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy Patterns Demonstrated By Magnetic Resonance Imaging. European Congress of Perinatal Medicine Maastricht, 15-18 Iunie, 2016
7. Stănescu A.D., Bănică R., Sima R., **Pleș L.** „Low dose aspirin for preventing fetal growth restriction a randomised trial”; oral presentation; *J. Perinat. Med.* 43(2015). DOI10.1515/pm-2015-2003, the congress held în Madrid (Spain) on November 3rd -6th . **(ISI)**.
8. **Pleș L.**, Sima R.M., Banica R., Stanescu A.D.” Fetal alcohol spectrum disorder- case report”, P-0399/poster, *J. Perinat. Med.* 43(2015). DOI10.1515/pm-2015-2003 **(ISI)**
9. **Liana Ples**, Romina-Marina Sima, Marius Moga, Cringu Ionescu” Termination of Pregnancy-related Issues în Congenital Heart Defects”- oral presentation- *J. Perinat. Med.* 43(2015). DOI10.1515/pm-2015-2003, the congress held în Madrid(Spain) on November 3rd -6th . **(ISI)**

10. **Liana Pleș**, Bogdana Bănescu, Romina-Marina Sima, The role of laparoscopy în early diagnosis of pelvic inflammatory disease –case report, EEAS, Bucharest 2015-poster (isi)
11. Renal and middle adrenal artery doppler velocimetry - predictive markers to intrauterine growth restriction în high risk pregnancies. M Moga; C Arvatescu; C Anastasiu; **Liana Ples**; N Bigiu.; A Pascu. Journal of Perinatal Medicine. 43():281, oct 2015 presented to the world congress of perinatal medicine, 3-6 nov 2015, Madrid,Spain.proceedings of world congress of perinatal medicine, 3-6 nov 2015, Madrid, Spain – pag. 3
12. R. M Sima, IA Badarau, C Ciornei, Ri Papacocea, C Moisei, **L Ples**”is impedance cardiography an efficient method to Evaluate Pregnant Woman with Multiple Cardiovascular Risks? - case report” COGI Paris 2014
13. D. Tomescu, M. Popescu, R.M. Sima, **L. Pleș** Fulminant Hepatic Failure în Pregnancy: Can Liver Support Therapy Make a Difference? COGI Paris 2014
14. **L Ples**, M Burtea, R. Sima “Ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly at 10 weeks of gestation: a case report”, ISUOG Barcelona 2014, ISSN 0960-7692
15. **L. Ples**, R Sima, M. Enyedi, E. Tarța-Arsene, A.E. Gherguș, C. Scheau “Role of fetal MRI în the clinical practice – a radiologist’s point of view” ISUOG Barcelona 2014, ISSN 0960-7692
16. RM Sima, **L Ples**, C. Ciornei, R Papacocea, M Popescu, IA Bădărău “Maternal Cardiovascular Profile by Impedance Cardiography în the Second Trimester of Normal Pregnancy”, The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine” ISSN 1476-70 58 (print) și 1476-4954 (electronic).
17. **L. Ples**, C. Scheau, RM Sima, M. Enyedi, E. Tarta-Arsene, A.E. Ghergus , I.A. Bădărău „Profile of the cerebral metabolites în the new born evaluated by magnetic spectroscopy”The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine” ISSN 1476-70 58 (print) și 1476-4954 (electronic).
18. **Liana Pleș**, Cristina Moisei, Romina-Marina Sima “Anencephaly related to drug abuse în a pregnancy without prenatal– case report “The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine” ISSN 1476-70 58 (print) și 1476-4954 (electronic).
19. **L. Ples**, R. M. Sima, M Moga “ Laparoscopic hysterectomy for benign condition în obese patients”, 10th International Congress on Minimally Invasive Gineacological Surgery, Barcelona 2014
20. **L. Ples**, R. M. Sima, M Litescu “Laporotomy versus laparoscopic hysterectomy în our hospital”10th International Congress on Minimally Invasive Gineacological Surgery, Barcelona 2014
21. **L. Ples**, C. Constantinescu, R. M. Sima“Adnexal Masses: Preoperative and Surgical

Management”10th International Congress on Minimally Invasive Gynecological Surgery, Barcelona 2014

22. **L. Ples**, M. Burtea, R. Sima Local Trends of Retinopathy în Extremely Low Birth Weight and Very Low Birth Weight Infants, June 2013 WAPM, Moscova

23. **Ples Liana**, Burtea Mihaela, Moisei Cristina, Sima Romina-Marina. Pregnancy Outcome în Ethnic Group (Gypsy) Adolescents , ISPD, Lisboa 2013 Prenat Diagn 2013; 33(Suppl. 1): 27–108 DOI: 10.1002/pd.4148-poster

24. **Ples Liana**, Moisei Cristina, Burtea Mihaela, Sima Romina-Marina Maternal Obesity - Risk Factor for Preterm Delivery ISPD, Lisboa, Prenat Diagn 2013; 33(Suppl. 1): 27–108 DOI: 10.1002/pd.4148-poster

25. C. Moisei, R.M. Sima, M. Burtea, **L. Ples**. Clinical Features în Low Birth Weight And Very Low Birth Weight Infants, COGI, Viena 24-27 Oct 2014- poster

26. Do we have a noninvasive method to evaluate hemodynamics profile în gestational hypertension? - case report, RM Sima, **L Ples**, C Ciornei, R Papacocea, IA Badarau, Proceeding of COGI, Viena 24-27 Oct 2014 -poster

27. M.O. Poenaru, **L. Ples**, A. Marin, I Valcea, A. Stanescu « A rare case of middle interemispheric variant of holoprosencephaly » Ultrasound în Obstetric &Gynecology vol 40 suppl 1, sept 2012 issn 0960-7692 22nd World Congress ISUOG

28. M.O.Poenaru, **L. Ples**, A. Stanescu « Diafragma like amniotic sheet : case report » Ultrasound în Obstetric andGynecology vol 40 suppl 1, sept 2012 issn 0960-7692 22nd World Congress ISUOG

29. **L. Ples**, M. Burtea, R. Sima, M.O.Poenaru, A Stanescu “Accuracy of ultrasound findings în fetal cardiac disease correlated with neonatal diagnosis” Ultrasound în Obstetric and Gynecology vol 40 suppl 1, sept 2012 issn 0960-7692 22nd World Congress ISUOG

30. S. Paun, R. Ganescu, M. Burtea, I. Negoii, **L. Ples**, B. Gaspar, M. Beuran “Robotic Transperitoneal Total hysterectomy – A More precise and less invasive Surgical approach for advanced uterine prolapse’ The first Romanian Congress of minimally invasive surgery în Gynecology Bucharest 27-30 June 2012 The 8th Congress of AAGL.

31. **PleșL**, M. Burtea, R. Sima, A. Stănescu “Early trends of extremely low birth wight (ELBW) and very Low Birth Weight (VLBW) infants în Romania The Journal of Feto/Maternal Medecine Volume 25, Supplement 2, June 2012 XXIII European Congress of Perinatal Medicine Paris, France June 13–16, 2012

32. Cristina Ignat, **Liana Ples**, Anca Daniela Stanescu, Anca Apostu, N Ples Increased Incidence of Pregnancy Related Hypertension and Obesity în Our Clinic? XXII European Congress Perinatal Medicine Granada 26-29 mai 2010

33. **Liana Ples**, D Pelinescu Onciul “Early ultrasound diagnosis of Vasa praevia and succenturiate placenta “20th World Congress on ultrasound în Obstetrics and Gynecology 10- 14 oct 2010 Prague Ultrasound în Obstetrics & Gynecology Volume 36, Issue S1, October 2010, Page: 263, ISSN 0960-7692
34. **Liana Ples** Correlations between middle cerebral artery velocimetry and non stress test evaluation for the decision of Cesarean section after 41 weeks gestation ultrasound în obstetrics and gynecology Volume 36, Issue S1, October 2010, Page: 218 ISSN 0960-7692
35. M. O. Poenaru, **L. Ples** and A. Stanescu Endometrium thickness—ultrasound criteria for functional juvenile uterine bleeding treatment Ultrasound în Obstetrics & Gynecology Volume 36, Issue S1, October 2010, Pages: 193–194, ISSN 0960-769
36. **Liana Ples**, Sorin Paun, Ioana Popescu. Impact of the recent changes of the Criminal Code concerning fetal injuries on the medical practice 18- th World Congress on Medical Law 8-12 august 2010 Zagreb
37. **Liana Ples**, I Valcea, Anca Daniela Stanescu, Elena Nistor Cervico-Isthmic And Scar Pregnancy Post C Section – Diagnostic And Therapeutic Challenge XXII European Congress Perinatal Medicine Granada 26-29 mai 2010
38. N. Crișan, **Liana Pleș**, N. Pleș “Tumora trofoblastică gestațională-comunicare de caz” Sesiunea martie 1998 USSM (FR)
39. **Liana Pleș**, Doina Bologa” Trecere în revistă a legislației românești cu privire la drepturile și sănătatea sexuală și reproductivă” Al XII-lea Congres Internațional de legislație medicală Balaton 2-6 aug.1998
40. **Liana Pleș**, N Pleș, M Poenaru, Mădălina Jecu “Efiiciența progestativelor de sinteză în controlul hemoragiilor juvenile“ A III-a Conferință Națională de Menopauză cu participare internațională Constanța 31 mai -2 iunie 2001
41. **Liana Pleș**, N Pleș, Mădălina Jecu, Cristina Angelescu “Impactul progestativelor asupra endometrului în menopauză“ A III-a Conferință Națională de Menopauză cu participare internațională Constanța 31 mai -2 iunie 2001
42. N Crișan, **Liana Pleș**, N Pleș, F Conțeanu, Mădălina Jecu “Rezultatele funcționale ale chirurgiei în tratamentul sindromului de ovare polichistice“ A II a Conferință a Societății de Uroginecologie din Romania cu participare internațională 20-22 sept 2001 Curtea de Argeș
43. N Crișan, **Liana Pleș**, N Pleș, Mădălina Jecu “Diferențierea Clinică a Incontinenței de urină la efort de vezica neurogenă“ A II a Conferință a Societății de Uroginecologie din Romania cu participare internațională 20-22 sept 2001 Curtea de Argeș

44. N Crișan, Anca Stănescu, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, N Pleș “Fetal monitoring în pregnancy associated hypertensive disorders“ The 33th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy 15-17 Nov Cluj 2001
45. N Crișan, Camelia Constantinescu, **Liana Pleș** “Hemoragiile uterine funcționale“ A III-a Conferință Națională de Menopauză cu participare internațională Constanța 31 mai -2 iunie 2001
46. Anca Daniela Stănescu, **Liana Pleș**, N Pleș, Mariana Bănceanu “The efficiency of sonohysterography în endometrial thickenss monitoring at the HRT receiving menopausal women“ The 6th European Congress on Menopause Bucharest 24-28 May 2003
47. N Crișan, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, G Olaru, F Conțeanu “Estrogen replacement therapy în urynary symptoms of the menopausal women“ The 6th Ruropean Congress on Menopause Bucharest 24-28 May 2003
48. N Crișan, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu M Poenaru, A Ștefănescu “Anatomical and clinical significance of the menopausal uterine bleeding“ The 6th Ruropean Congress on Menopause Bucharest 24-28 May 2003
49. **Liana Ples** “Legal issues concerning medical negligence affecting sexual and reproductive rigths“ 13th World Congress on Medical Law Helsinki 2000
50. **Liana Pleș** “Le secret professionnel en Roumanie“ Seminaire d’ actualite de droit medical Toulouse 5/6 avril 2001
51. **Liana Pleș** “Confidentiality issues în Romanian sexual and reproductive health services“ 14thWorld Congress on Medical Law Maastricht 2002
52. **Liana Pleș**, Anca Stănescu, N Pleș, « Transvaginal cervical length assesment between 18 and 22 weeks of gestation as demographic characteristic and predictor for preterm delivery » 8 th World Congress of perinatal Medicine Florence sept 2007
53. M Calomfirescu, **Liana Pleș** « Antenatal care în Romania – professional vs commercial practice » 8 th World Congress of perinatal Medicine Florence sept 2007
54. M Calomfirescu, **Liana Pleș**, « 3D post-processing techniques – friends or foe » 8 th World Congress of perinatal Medicine Florence sept 2007
55. **Liana Pleș**, Anca Stănescu, N Pleș « Influences of obstetric history on cervical midtrimester length as a predictor of spontaneous preterm birth » 8 th World Congress of perinatal Medicine Florence sept 2007
56. **Liana Pleș**, Anca Stănescu, Gabriela Pârjolea, N Pleș « Teenage pregnancy în our unit – trends and birth outcome » XXI European Congress of Perinatal Medicine, Istanbul 10-13 sept 2008
57. **Liana Pleș**, Anca Stănescu, N Pleș, « Very poor pregnancy outcome post IVF at a PCOS women » XXI European Congress of Perinatal Medicine, Istanbul 10-13 sept 2008

58. **Liana Pleș**, Sorin Paun, Ioana Popescu ”Legal Aspects concerning Professional Secret în Romanian Medicine ” The XV Congress of WAML Beijing 2008
59. **Liana Pleș**, D Cosmescu, AD Stanescu, N Ples “Pregnancy hyperglycemia – predictive factor for perinatal complication? XXII European Congress Perinatal Medicine Granada 26-29 mai 2010
60. **Liana Pleș**, Anca Stanescu, N Ples “Saline sonohisterosalpingography as the main method of endometrial thickness assessment în HRT after menopause” 20th World Congress on ultrasound în Obstetrics and Gynecology 10- 14 oct 2010 Prague
61. **Liana Pleș**, D Pelinescu Onciul “Early ultrasound diagnosis of Vasa praevia and succenturiate placenta “20th World Congress on ultrasound în Obstetrics and Gynecology 10- 14 oct 2010 Prague
62. **Liana Pleș**, Sorin Paun, Ioana Popescu. Impact of the recent changes of the Criminal Code concerning fetal injuries on the medical practice 18- th World Congress on Medical Law 8-12 august 2010 Zagreb
63. **Liana Pleș**, Sorin Paun, Ioana Popescu, Daniel Popescu “Malpraxis committee a long journey from law to practice” 18- th World Congress on Medical Law 8-12 august 2010 Zagreb
64. Sorin Păun, Liana Pleș, Ioana Popescu “Informed consent for Romanian Robotic Surgery” 18- th World Congress on Medical Law 8-12 august 2010 Zagreb

Publicății în rezumat prezentate la conferințe naționale de specialitate

1. **Pleș Liana**, Sima Romina-Marina, Rîcu Anca, Carp Delia, Stănescu Anca-Daniela. Aspecte ale antibioterapiei la nou-născuți în secția de neonatologie a Spitalului Clinic “ Sf. Ioan, Congresul de Medicină perinatală, București 2016
2. **Pleș Liana**, Sima Romina-Marina, Iurieț Irina, Stănescu Anca-Daniela. Pneumotoraxul și sindromului de aspirație meconială- prezentare de caz și discuții. Congresul de Medicină perinatală, București 2016
3. Anca-Daniela Stănescu, Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**. Considerații asupra tehnicii chirurgicale a operației cezariene- date bazate pe dovezi (cochrane). Zilele „Vasile Dobrovici”, Iasi 2016
4. **Pleș Liana**, Sima Romina-Marina, Stănescu Anca-Daniela Implicații etice și legale actuale ale operației cezariene/ actual ethical and legal aspects about cesarian section Zilele „Vasile Dobrovici”, Iasi 2016
5. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Antoniu-Cringu Ionescu. Istmotelul uterin - o nouă entitate iatrogenă Zilele „Vasile Dobrovici”, Iasi 2016

6. Romina-Marina Sima, Ioana Anca-Bădărău, Cătălina Ciornei, Raluca Papacocea, Anca-Daniela Stănescu, **Liana Pleș**. Stroke Volume Changes During Pregnancy în Healthy Woman. Congres „Carol Davila”,2016
7. Cristina Moisei, Florina Aldea, Sima Romina, **Liana Ples**. What the Nature Can Do When Somebody Wants to Obtain a Pregnancy?-case report and review of the literature. Congres „Carol Davila”,2016
8. Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**, Cătălina Ciornei, Raluca Papacocea, Antoaneta Punga, Ioana Anca Bădărău. Cardiac Output Changes During Pregnancy în Healthy Woman. Congresul National de Fiziologie, Craiova 2016
9. Romina-Marina Sima , Ioana Anca Badarau, Catalina Ciornei, Raluca Papacocea, **Liana Ples** - Postpartum Hemodynamic Monitoring by Impedance Cardiography în Vaginal Delivery Versus Cesarian Section, Congres „Carol Davila”, Maedica, vol 10, supl. 2015
10. C. Moisei, R. M. Sima, i. iuriet , **L. Ples**, Congres „Carol Davila”, Maedica, vol 10, supl. 2015 Borderline Ovarian Tumor: the Importance of the Diagnosis – Case Report
11. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Anca Rîcu, Anca-Daniela Stănescu, amniocenteza diagnostică și CVS –experiența unui centru universitar/ diagnostic amniocentesis and cvs- the experience of an university centre’ SRUOG 2015
12. **Pleș Liana**, Sima Romina, Andreas Vytoulkas, Anca Rîcu, Anca-Daniela Stănescu creșterea intrauterină la sarcinile multiple raportate la modul de concepție/ intrauterine growth în multiple pregnancies and conception method SRUOG 2015
13. Cristina Moisei, Romina-Marina Sima, **Liana Pleș** Genotipul HPV în leziunile cervicale și distribuția tulpinilor high risk în populație-poster Forum Ginecologie 2015
14. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Anca-Daniela Stănescu „Gemelaritatea monocorionică-discordanțe și riscuri/Monochorionic Twins - Discordances and Risk Management Forum Ginecologie 2015
15. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Anca Rîcu, Anca-Daniela Stănescu, „Tratamentul chirurgical laparoscopic în tumorile ovariene/Laparoscopic Management of Ovarian Tumors”. Forum Ginecologie 2015
16. R. M. Sima, **L. Pleș**, C. Ciornei, M. Popescu, R.I. Papacocea, C. Alexandroaia, I. A. Bădărău, „Impedance Cardiography în Evaluating Volemic Changes în Singleton and Twin Pregnancy”, Conferinta Nationala de Fiziologie Mamaia 2015
17. **L Ples**, R.M. Sima, C. A. Stanescu “Laparoscopic approach în ectopic pregnancy: salpingectomy versus salpingotomy”, Congresul National de Ginecologie Laparoscopica, Timisoara 2014
18. Romina-Marina Sima, **Liana Ples**, Catalina Ciornei, Raluca Papacocea, Mihai Popescu,

Ioana Anca Bădărău “ Noninvasive Method to Evaluate Hemodynamics în Twin to Twin Transfusion Syndrome” “ Congresul National de fiziologie”, București 2014 “Physiology” ISSN 1223-2076

19. Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**, Catalina Ciornei, Raluca Papacocea, Mihai Popescu, Ioana Anca Bădărău “Impedance Cardiography ante and postpartum” “ Congresul National de fiziologie”, București 2014 “Physiology” ISSN 1223-2076

20. Cristina Moisei, Romina-Marina Sima, Irina Iurieț, Liana Pleș “What Do We Know About Pregnancies With Insufficient Prenatal Care?”Congresul “Carol Davila”, București, 2014

21. Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**, Catalina Ciornei, Raluca Papacocea, Mihai Popescu, Ioana Anca Bădărău “Can We Discover Throughout Noninvasive Tool Hemodynamics Changes în The First Trimester of Pregnancy?”Congresul “Carol Davila”, București, 2014

22. Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**, Catalina Ciornei, Raluca Papacocea, Mihai Popescu, Ioana Anca Bădărău “Is Hydramnios a Condition Which Has An Impact în Maternal Hemodynamics?”Congresul “Carol Davila”, București, 2014

23. Cristina Moisei, Romina-Marina Sima, **Liana Pleș**, Corelație între examenul colposcopic și rezultatul histopatologic la pacientele cu citologie HSIL” Zilele “Vasile Dobrovici”, Iasi 2014

24. **Liana Pleș**, Ionut Valcea, Cristina Moisei, Romina-Marina Sima “Malformație genitală complexă, cauză de sterilitate primară”-prezentare de caz, Zilele “Vasile Dobrovici”, Iasi 2014

25. V. Luca, N. Crișan, D. Nanu. D. Pelinescu, **Liana Nicolescu** “Supravegherea biofizică a mamelor cu HTA în sarcină” în vol. “Hipertensiunea indusă de sarcină” Timișoara 1993, 414-426

26. N. Crișan, D. Nanu, D. Pelinescu, **Liana Nicolescu**, “Metode de diagnostic în decolarea prematură de placentă “ în vol. . “Hipertensiunea indusă de sarcină” Timișoara 1993 503-505

27. N. Crișan, **Liana Nicolescu**, Camelia Constantinescu, “Supravegherea fetală antepartum” Comunicare la sesiunea nov. 1992 USSM (FR)

28. D. Pelinescu, **Liana Nicolescu**, Corina Rațiu. “ Implicațiile obstetricale ale ruperii premature a membranelor” Sesiunea aprilie 1993, USSM (FR)

29. D. Nanu, Liana Pleș, N. Pleș, “Efecte complementare ale contracepției hormonale” Congres S.E.C.S 10 feb. 1994 București

30. . N. Crișan, D. Nanu, **Liana Nicolescu**, N. Pleș, “Studiu privind metodele de întrerupere a sarcinii în trim. II” Congres S.E.C.S 10 feb. 1994 București

31. N. Crișan, **Liana Nicolescu**, Camelia Constantinescu, “ Contribuția ecografiei la diagnosticul precoce al tumorilor genito-mamare” Consfătuirea de oncologie a cadrelor medicale militare iunie 1994(FR)

32. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Nicolescu**, Camelia Constantinescu “Tratamentul virilismului pilar în sindromul de ovare polichistice” Simpozionul Național anual de endocrinologie , Cluj 26-27 mai 1994 (FR)
33. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Nicolescu**, CameliaConstantinescu “Sindromul ameoree-galactoree” Simpozionul Național anual de endocrinologie , Cluj 26-27 mai 1994 (FR)
34. N. Crișan, D. Nanu Anca Popescu, **Liana Nicolescu** “ Nașterea prematură în prezentații potențial distocice (pelviană, facială, bregamtică)” Conferința națională “Nașterea Prematură”, 21-23 sept. 1995, Baia Mare
35. N. Crișan, D. Nanu, Anca Popescu, **Liana Nicolescu** “Inevitabil și evitabil în decesul matern” Zilele medicale “V. Dobrovici” 12-13 mai 1995, Iași
36. N. Crișan, D. Nanu, Anca Popescu, F. Conțeanu, **Liana Nicolescu** “Indicații și procedee în intervențiile pe cale vaginală” pentru prolapsul vaginal” Conferința Națională de Obstetrică și Ginecologie Arad 26-27 oct. 1995
37. N. Crișan, **Liana Pleș**, N. Pleș, “ Analogii de RH-LH, o nouă speranță în terapia ginecologică” Comunicare la sesiunea feb. 1996 USSM(FR)
38. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, N. Pleș, “Nașterea prematură în alte prezentații decât prezentația craniană occipitală” Comunicare la sesiunea feb. 1996 USSM(FR)
39. . N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, “Avortul în Romania”, Prima Conferință Națională asupra sănătății reproducerii în Romania” Poiana Brașov 21-23 noiembrie 1996
40. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, N. Pleș, “ Hemoragiile în periodul IV - studiu retrospectiv” Zilele medicale romano-magiare de obstetrică - ginecologie, 27-29 sept. 1996, Rm. Valcea
41. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, D. Lăzărescu, ” Probleme de diagnostic în cancerul endometrial”Conferința Națională de Menopauză București ,7-10 mai 1997
42. N. Crișan, **Liana Pleș**, M. Poenaru, “Considerațiuni asupra semnificației diagnostice a hemoragiilor post-menopauzice” simpozionul “V. Dobrovici” Iași, 26 iunie 1997
43. N. Crișan, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, M. Poenaru., “Ecografia transvaginală în evaluarea patologiei endometriale din perimenopauză și menopauza propriu-zisă” Simpozionul V.Dobrovici” Iași, 26 iunie 1997
44. Filofteia Dragomir, N. Crișan, D. Nanu, Silvia Niculescu, A. Constantinescu, **Liana Pleș**, A. Buzea “Prognosticul copiilor cu greutate extrem de mică la naștere” A 2-a Conferință de Medicină perinatală, 8-11 oct. 1997 Cluj- Napoca
45. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, N. Pleș, M. Poenaru “Aspecte ultrasonice ale anexelor fetale în întârzierea de creștere intrauterină” A 2-a Conferință de Medicină perinatală, 8-11 oct. 1997 Cluj- Napoca

46. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, N. Pleș, M. Poenaru “Diagnostic și conduită în hipoxia fetală antepartum” A 2-a Conferință de Medicină perinatală, 8-11 oct. 1997 Cluj- Napoca
47. N. Crișan, D. Nanu. Michaela Nanu, F. Conțeanu, **Liana Pleș**, N. Pleș “ Efectele favorabile noncontraceptive ale produselor Marvelon, Restovar și Megestron” Zilele Organon nov.1997 (FR)
48. N. Crișan, D. Nanu, Camelia Constantinescu, **Liana Pleș**, “ Valoarea ecografiei în diagnosticul hipoxiei fetale” Al XII-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie, Iași, 1998
49. N. Crișan, D. Nanu, Camelia Constantinescu, **Liana Pleș**, N. Pleș “Monitorizarea cardiocografică în diagnosticul hipoxiei fetale antepartum” Al XII-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie, Iași, 1998
50. N. Crișan, D. Nanu, Camelia Constantinescu, **Liana Pleș**, N. Pleș “Influența fumatului asupra produsului de concepție” Al XII-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie, Iași, 1998
51. N. Crișan, D. Nanu, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu Diagnosticul cancerului endometrial, valoarea ecografiei vaginale în depistarea anomaliilor de endometru. Al V-lea Simpozion al Ginecologilor Milițari, 18-19 nov.1998 București
52. N. Crișan, Anca Popescu, F. Conțeanu, **Liana Pleș**, Studiu privind evaluarea numărului de femei în menopauză din Municipiul București. Prima Conferință Națională de Menopauză din Romania București 7-10 iunie 1997
53. N. Crișan, Camelia Constantinescu, Anca Stănescu, **Liana Pleș**, N. Pleș Tratamentul prolapsului la femeia în vârstă. Conferința Națională de Obstetrică Ginecologie București 21-23 sept 2000
54. N. Crișan, **Liana Pleș**, N. Pleș, Anca Stănescu, Snda Marinescu, G Olaru Indicațiile terapeutice ale IUE recidivate Conferința Națională de Obstetrică Ginedcologie București 21-23 sept 2000
55. N. Crișan, Anca Stănescu, **Liana Pleș**, F. Conțeanu, G. Olaru Indicațiile terapeutice și cura chirurgicală a prolapsului genital la femeia în perioada fertilă Conferința Națională de Obstetrică Ginecologie București 21-23 sept 2000
56. N. Crișan, C. Copăescu, **Liana Pleș**, N. Pleș Rolul laparoscopiei în tulburările de statică genitală și IUE Conferința Națională de Obstetrică Ginedcologie București 21-23 sept 2000
57. N Pleș, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, A Călărașu, “Rezultatele tratamentului laparoscopic în sterilitatea de cauză tubară” Primul Congres Național al Asociației Romane pentru chirurgie endoscopică, București 17-18 oct 2002

58. Anca Daniela Stănescu, **Liana Pleș**, N Pleș, A B Makram Bayoumy, A Martinescu “Valoarea TAM și Roll Over test în predicția preeclampsiei” Rev Med Chir Soc Nat Iași 2004 vol 108 nr.3
59. N Crișan, **Liana Pleș**, Atena Dragomir Predilă Manuela, Cristina Ignat “Varicela asociată sarcinii” Rev Med Chir Soc Nat Iași 2004 vol 108 nr.3
60. **Liana Pleș**, Iulia Sosievici, Elena Borza, Elena Popa “Screening pentru detectarea anomaliilor cromozomiale în trimestrul I de sarcină” Rev Med Chir Soc Nat Iași 2004 vol 108 nr.3
61. **Liana Pleș**, N Pleș, Locul laparoscopiei în diagnosticul endometriozei peritoneo-ovariene Al II lea Congres Național de Ginecologie Endocrinologică 19-21 mai 2005
62. Camelia Vrabie, **Liana Pleș**, Elena Nistor, Elena Popa, Elena Ionică Caz clinic complex – leiomiosarcom și infecție tuberculoasă, ambele leziuni localizate testicular Al 36-lea Simpozion de Morfologie Normală și patologică, Sesiunea anuală a Institutului Național V Babeș 26-28 oct 2005 București
63. **Liana Pleș**, N Pleș ”Sexualitatea femeii în menopauză-influente hormonale” Al III lea Congres Național de Endocrinologie Ginecologică cu participare internațională Brașov 24-26 mai 2007
64. **Liana Pleș**, N Pleș, Bogdana Bodîlcu, Cristina Ignat ”Importanța insulinoresistenței în sindromul ovarelor polichistice ”, Al III lea Congres Național de Endocrinologie Ginecologică cu participare internațională Brașov 24-26 mai 2007
65. M Calomfirescu, Moana Zvâncă, Liana Pleș, A Filipescu, R Vlădăreanu ”Îngrijirile prenatale în România-influente comerciale” Al VII lea Congres Național de Medicină Perinatală Cluj 11-12 oct 2007
66. **Liana Pleș**, N Pleș ”Corelație dintre aspectul circulației în ductus venosus și starea fătului la naștere” Al VII lea Congres Național de Medicină Perinatală 11-12 oct 2007
67. Anca Stănescu, **Liana Pleș** ”Aspecte actuale în predicția preeclampsiei” Al VII lea Congres Național de Medicină Perinatală Cluj 11-12 oct 2007
68. **Liana Pleș**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat “Valoarea ecografiei transperineale în evaluarea progresiunii travaliului” Al XV lea Congres al Societății Romane de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 oct 2010
69. **Liana Pleș**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat “Implicații maternofetale în travaliul precipitat” Al XV lea Congres al Societății Romane de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 oct 2010

70. **Liana Pleș**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat “Prognosticul fertil al endometriozei ovariene în tratamentul combinat – chirurgie conservatoare și analogi de Gn RH” Al XV lea Congres al Societății Romane de Obstetrică și Ginecologie București 28-30 oct 2010
71. **Liana Ples**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat “ Valoarea ecografiei transperineale în evaluarea progresiunii travaliului” Al XV lea Congres National de Obstetrica Ginecologie 28-30 oct2010 București
72. **Liana Ples**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat “ Implicatii maternofetale în travaliul precipitat” Al XV lea Congres National de Obstetrica Ginecologie 28-30 oct2010 București
73. **Liana Ples**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat “ prognosticul fertile al endometriozei ovariene în tratamentul combinat-chirurgie conservatoare și analogi GnRH” Al XV lea Congres National de Obstetrica Ginecologie 28-30 oct2010 București
74. **Liana Ples**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat, n Ples, Anca Stanescu “ Recent advances and controversies în hormonal contraception Al VI lea Congres al Societatii Romane de Ginecologie Endocrinologica 22-24 sept 2011 București
75. **Liana Ples**, N Ples, Cristina Ignat, Mihaela Burtea, Denise Diaconescu “ evakuarea tratamentului cu androgeni în menopauza Al VI lea Congres al Societatii Romane de Ginecologie Endocrinologica 22-24 sept 2011 București
76. **Liana Ples**, Mihaela Burtea, Cristina Ignat, n Ples, “ Eficienta tratamentului chirurgical înaintea terapiei cu agonisti GnRH în infertilitatea asociata endometriozei ovariene Al VI lea Congres al Societatii Romane de Ginecologie Endocrinologica 22-24 sept 2011 București
77. **L Ples**, M Burtea, R Sima, A Stanescu “ Ecografia transperineala / metoda obiectiva în evaluarea coborarii craniului fetal în timpul travaliului” Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici și Naturalisti din Iasi Zilele Medicale Dobrovici vol 116 ian mart 2012 ISSN 0045-7848 nr 1 supl1 pg 64-70

Granturi și proiecte

Manager proiect

1. Proiect „Metodologie integrată de consiliere, raportare unitară și management al riscului în diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale fetale” Proiect desfășurat între 2017-2019
2. Proiect POSDRU/182/2.1/G/155745, „Program de stagii de practică în obstetrică și ginecologie și consiliere profesională pentru studenți la medicină”. Program finantat din Fondul Social European, „Programul Operational Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013. 08.07. – 30.11.2015

Membru în echipa de implementare a următoarelor proiecte/ granturi:

1. "Investigarea beneficiilor prebioticelelor cu administrare intravaginală în tratamentul vaginitelor bacteriene și fungice" cod proiect 2DM/16,09,2016 contract 308/10,10,2016
2. "Tehnologii moderne educaționale bazate pe utilizarea instrumentelor TIC în predarea cursului de obstetrică-ginecologie (eOBGyn) POSDRU 156/1,2/G/140076 2015
3. "Inițiative în Sănătatea Publică RO19,10 2015
4. "Celula stem și interacțiunea epitelio-stromală în promoția și progresia neoplaziei colului uterin – implicații în prognostic și monitorizarea terapeutică" nr 424-2004 –Programul VIASAN
5. "Alterările genetice și instabilitatea microsateleților în monitorizarea cancerelor colorectale" nr 137 din 2006 Programul cercetare de excelență CEEEX,
6. "Studiu privind utilizare a expresiei genei E4 a HPV în zona de transformare a colului uterin ca marker de excludere a riscului de progresie către cancer" nr 41-081 din 14.09.2007 Programul Parteneriate în domenii prioritare"
7. PRIVIREAL Privacy în Research Ethics and Law EC founded project examining the implementation of Directive 94/46/EC on data protection în relation to medical research and the role of ethics committees în European countries 2003-2004, membru în echipa de cercetare

Atestate, competențe, cursuri

- Diplôme Inter-Universitaire Internationale d'Endoscopie Opératoire en Gynécologie Clermont Ferrand 2014
 - Diplôme Inter-Universitaire Colposcopie et Pathologie cervico-vaginale Paris Salpetriere 2013
 - Diplome Interuniversitaire Medicine Foetale Faculte de Medicine Paris Descartes 2012
 - 2009 Atestat de Studii complementare în tratamentul infertilității cuplului și reproducere umană asistată, UMF Carol Davila, București;
 - 2005 Competență în Planificare Familială;
 - 2005 Spraspecializare în Medicină Materno fetală UMF Carol Davila, București;
 - 2004 Curs postuniversitar de supraspecializare în management sanitar, Academia de Științe Economice București;
 - 2000 Competență în Laparoscopie și Histeroscopie;
 - 1999 Competență în Colposcopie.
 - 1996 Competență în Ecografie Ginecologică și Obstetricală
 - 2016 atestat Management al Riscurilor - Ministerul Muncii și Protecției Sociale, Ministerul Educației și Cercetării
1. Cursul Fundației de Medicină Fetală despre Screeningul de Prim Trimestru. București 17.03.2006
 2. The 6th Romanian Ian Donald Course. Cluj-Napoca 22-23.10.2014

3. The 5th Romanian Ian Donald Course. First trimester pregnancy ultrasound. Cluj-Napoca 21-23.05.2013
4. Recent Advances în Prenatal Diagnosis and Therapy. Ulm 15-18.09.2003
5. Noțiuni Fundamentale de Chirurgie Laparoscopică. Delta Endoscopic Training Center București 22-24.09.2014
6. Tehnici Minim Invazive Adresate Patologiei Ginecologice. Delta Endoscopic Training Center București 21-23.01.2015
7. Cum ne apărăm de malpraxis? MedRight Experts 23-24.09.2011
8. Pelvic floor ultrasound – 20th World Congress on Ultrasound în Obstetrics and Gynecology. 10-14.10.2010 Prague, Czech Republic
9. Advanced Ultrasound Course. The Fetal Medicine Foundation 6-7.11.2010 London, United Kingdom
10. ISUOG Education course - Advanced sonographic techniques for the diagnosis of congenital anomalies and fetal echocardiography. 17-18.02.2012 Paris, France
11. Fetal echocardiography. The Fetal Medicine Foundation. London, United Kingdom
12. Antenatal surveillance – Certificate of Competence în Doppler Ultrasound. 11.03.2011 London, UK
13. Fetal Echocardiography – The Fetal Medicine Foundation. 29.08.2009 London, UK
14. Advances în Fetal Medicine Course. The Fetal Medicine Foundation. 19-20.11.2011 London, UK
15. ISUOG Education 2011 Advanced gynecological ultrasound 1: Early pregnancy, reproductive medicine and benign gynecology. 3-4.06.2011 RCOG London, UK
16. ISUOG Education 2010 Congenital anomalies and fetal echocardiography. 5-6.02.2010 RCOG London, UK
17. ISUOG Education Intensive course on fetal echocardiography and craniofacial anomalies: new diagnostic tools. 1-2.03.2013 Berlin, Germany
18. Certificate of Competence – Doppler Ultrasound. The Fetal Medicine Foundation 25.03.2011 London, UK
19. Certificate of Competence – Cervical Assesment. The Fetal Medicine Foundation 5.11.2010 London, UK
20. Priorități ale diagnosticului prenatal în România. 03-04.12.2004 Poiana Brașov, România
21. Endoscopie transvaginală. Histeroscopie diagnostică și operatorie. 16-19.03.2005 Clinica de obstetrică și ginecologie Prof. Dr. Panait Sârbu, București, România
22. The Fetal Medicine Foundation Course on First Trimester Screening. 17.03.2006 Bucharest, Romania

23. ISUOG Approved Course: 11-13 Weeks Fetal Neurosonography. 27.03.2015 București, România

24. Programul de inițiere/perfecționare/specializare pt. ocupația (competențe comune) Specialist îmbunătățire procese – organizat de SC ADVANCED THINKING SRL. 24-28.09.2012 București, România

Observator activitate clinică în perioada 06-17.06.2011 în cadrul King's College Hospital, London UK

Membru Societăți Științifice

Societatea Romana de Obstetrica și Ginecologie

Vicepresedinte al filialei București al Societatii Romane de Ultrasonete în Obstetrica și Ginecologie

Din 2012 ARCE - Asociația Româna de Chirurgie Endoscopică

Din 2012 AIUM American Institute for Ultrasound în Medecine

Din 2010 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Din 2010 Societatea de Diagnostic Prenatal ISPD

Din 1998 World Association of Medical Law WAML

Din 2008 International Society of Ultrasound în Obstetrics and Gynecology ISUOG

Responsabil regional UMF Carol Davila în proiectul CEEPUS III

Participări la congrese/conferințe:

1. 9th World Congress of Perinatal Medicine. 24-28.10.2009 Berlin

2. Al 3-lea Congres al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie. 26-28.03.2015 București, România

3. Actualități în obstetrică și ginecologie. 22-23.05.2015 București, România

4. Zilele medicale ale Brașovului – Urgențe medico-chirurgicale. 22-23.10.2005 Brașov, România

5. Al X-lea Congres Național de Medicină Perinatală. Imagistica – tehnici exploratorii și invazive. 24-25.05.2013 Cluj-Napoca, România

6. Al XVI-lea Congres Național de Obstetrică și Ginecologie. Hipertensiunea arterială în sarcină. Endometrioza – diagnostic, tratament și implicații medico-sociale. 24-25.10.2014 Cluj-Napoca, România

7. Conferința Națională Zilele Medicale „Vasile Dobrovici” ediția a XI-a. 24-26.05.2012 Iași, România
8. Al VI-lea Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică. 22-24.09.2011 Cercul Militar Național București, România
9. Al XV-lea Congres național de Obstetrică și Ginecologie. 28-30.10.2010 București, România
10. Al V-lea Congres al Societății de Ginecologie Endocrinologică. 10-12.06.2010 Sinaia, România
11. XXIIInd European Congress of Perinatal Medicine. 26-29.05.2010 Granada, Spain
12. Prevenția și diagnosticul precoce al cancerului de col uterin în practica clinică privată – o ecuație modernă multidisciplinară. 1-3.10.2010 București, România
13. 20th World Congress on Ultrasound în Obstetrics and Gynecology. 10-14.10.2010 Prague, Czech Republic
14. 22nd World Congress on Ultrasound în Obstetrics and Gynecology. 9-12.09.2012 Copenhagen, Denmark
15. Actualități în practica ginecologică. 22-24.05.2014 București, România
16. First Romanian Ian Donald School. 17-19.03.2006 București, România
17. XXIIIrd European Congress on Perinatal Medicine. 13-16.06.2012 Paris, France
18. 11th World Congress of Perinatal Medicine. 19-22.06.2013 Moscow, Russian federation

LECTOR

1. Atestat în Ultrasonografie obstetricală și Ginecologică (Nivelul I+II) pe perioada 2010-2017.
2. Atestat în Medicină Materno-Fetală pe perioada 2015-2017.
3. Atestat în Colposcopie și patologie cervicală 2008-2017
4. Lector al Cursului ”Planificarea familială” organizat în zilele de 25-26 iunie 1999, acordat de Colegiul medicilor din București.
5. Lector al Cursului ”Algoritm de dispensarizare a sarcinii cu risc” organizat în zilele 8 și 15 octombrie 1999, acordat de Colegiul medicilor din București.
6. Lector al Cursului ”Dispensarizarea sarcinii normale” organizat în 10 iulie 1999, acordat de Colegiul medicilor din București.
7. Lector al Cursului ”Algoritm de dispensarizare a sarcinii normale” organizat în 1 octombrie 1999, acordat de Colegiul medicilor din București.
8. Lector al Cursului ”Dispensarizarea sarcinii cu risc” organizat în zilele de 2-3 iulie 1999, acordat de Colegiul medicilor din București.

9. Lector al Cursului "First trimester pregnancy ultrasound" în cadrul "The 5th Romanian Ian Donald Course" organizat la Cluj-Napoca în zilele 21-23 Mai 2013.

10. Lector al Cursului "The 6th Romanian Ian Donald Course" la Cluj-Napoca în zilele 22-23 Octombrie 2014.

11 Lector al Cursului "Al XVI-lea Congres National de Obstetrica și Ginecologie – Hipertensiunea arterială în sarcină. Endometrioza – diagnostic, tratament și implicații medico-sociale" desfășurat la Cluj-Napoca în perioada 24-25 Octombrie 2014.

12. Lector "CursulManosmed" din 10-14 septembrie 2014 desfășurat sub egida Universitatii Montpellier I, a Academiei de Științe Medicale din România, a Universității "Ovidius" Constanța și a Societății de Obstetrică și Ginecologie din Romania.

13. Lector Cursul "Malformații de tract urinar. Diagnostic ecografic prenatal" 21 octombrie 2011 - "Tract urinar. Aspecte ecografice normale: abordare ecografică, modificări evolutive "

14."Roche Advisory Board cobasHpv" din 12 decembrie 2012 București.

Membru al comitetului de organizare în cadrul "The first Romanian National Congress of Minimally Invasive Surgery în Gynecology and the 8th International Congress of AAGL",București 27-30 Iunie 2012.

Participări în comisii de examene și doctorate

1. Participarea la comisia de examen pentru ocuparea postului de medic specialist Obstetrica-Ginecologie la Spitalul Clinic Filantropia, București în data de 19.07.2010.

2. Membru – referent specialist al comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctorat în vederea obținerii titlului științific de doctor în Științe medicale, intitulată "Aportul ultrasonografiei transperineale în diagnosticul incontinenței urinare de efort și în evaluarea rezultatelor terapeutice", Universitatea de Medicină și Farmacie "GR.T. Popa", Iași - 13.10.2015.

3. Membru – referent specialist al comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctorat în vederea obținerii titlului științific de doctor în Științe medicale, intitulată "Abordarea modernă, individualizată a pacientei infertile în cadrul protocoalelor de reproducere umană asistată", Universitatea de Medicină și Farmacie "GR.T. Popa", Iași.2013

4. Membru – referent specialist al comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctorat în vederea obținerii titlului științific de doctor în Științe medicale, intitulată "Individualizarea tratamentului infertilității în cadrul sindromului ovarelor polichistice", Universitatea de Medicină și Farmacie "GR.T. Popa", Iași.2013

5. Membru – referent specialist al comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctorat în vederea obținerii titlului științific de doctor în Științe medicale, intitulată "Chirurgia vaginală pe

uterele prolabate. Tehnici chirurgicale adaptate la indicațiile operatorii”, Universitatea de Medicină și Farmacie ”GR.T. Popa”, Iași 01.10.2013

6. Membru – referent specialist al comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctorat în vederea obținerii titlului științific de doctor în Științe medicale, intitulată ”Cercetare asupra markerilor clinici și biologici în endometrioza pelvină”, Universitatea de Medicină și Farmacie ”GR.T. Popa”, Iași 16.12.2014

7. Membru – referent specialist al comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctorat în vederea obținerii titlului științific de doctor în Științe medicale, intitulată ”Influența diabetului zaharat asupra evoluției sarcinii și noului-născutului”, Universitatea de Medicină și Farmacie ”GR.T. Popa”, Iași 19.11.2014

8. Membru al comisiei de examinare în vederea ocupării funcției de Șef de Secție Obstetrică Ginecologie I din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență ”Sf. Apostol Andrei”, Galați 8-9 februarie 2012

9. Cadru didactic în cadrul Concursului de admitere pentru Facultatea de Medicină și Farmacie ”Carol Davila” București - 18 iulie 2011.

10. Membru al comisiei pentru examenul de medic primar la Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie ”Dr I.A. Sbârcea Brașov”, Brașov 30.10.2014.

11. Membru al comisiei de examinare a candidaților înscriși la examenul de medic/medic dentist/farmaciant primar din sesiunea 12.06.2013, Centrul Universitar Brașov.

12. Membru – referent specialist al comisiei de doctorat pentru susținerea tezei de doctorat în vederea obținerii titlului științific de doctor în Științe medicale, intitulată ”Rolul ecografiei 4D cu corelație spațio-temporală a imaginii în diagnosticul și prognosticul anomaliilor cardiace congenitale” U.M.F Carol Davila București 10.07.2012

13. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de conferențiar universitar, la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică-Ginecologie – Sp. Sf. Pantelimon – Facultatea de Medicină 11.09.2012

14. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de șef de lucrări, la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică- Ginecologie Sp. Elias – Facultatea de Medicină 27.09.2012

15. Membru în comisia pentru ocuparea postului de cercetător științific gradul II, specialitatea Obstetrică-Ginecologie la Spitalul Universitar de Urgență Elias, București 15.08.2011

16. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de șef de lucrări, la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică-Ginecologie Sp. Bucur – Facultatea de Medicină, București 11.09.2012

17. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de conferențiar, la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică-Ginecologie – SUUB – Facultatea de medicină, București 12.02.2013
18. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de șef de lucrări, la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică-Ginecologie – Sp. Cantacuzino – Facultatea de Medicină, București 12.02.2013
19. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de conferențiar, la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică-Ginecologie – Sp. Elias – Facultatea de Medicină, București 05.09.2014
20. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de conferențiar, la Disciplina Obstetrică-Ginecologie Spitalul Clinic Sf Andrei Galați 05.09.2016
21. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de șef de lucrări la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică-Ginecologie Spitalul Clinic Sf Pantelimon Facultatea de Medicină București
22. Membru – referent în comisia de concurs pentru ocuparea postului de conferențiar, la Departamentul 13 clinic – Disciplina Obstetrică-Ginecologie Spitalul Clinic Malaxa 31.01.2017
23. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare- Medicină materno-fetală, Centrul universitar București, sesiunea 28.05.2014.
24. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare – Ultrasonografie Obstetricală și Ginecologică, Centrul universitar București, sesiunea 24.09.2014.
25. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare – Medicină materno-fetală, Centrul universitar București, sesiunea 24.09.2014.
26. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare- Colposcopie, Centrul universitar București, sesiunea 24.09.2013.
27. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare – Colposcopie, Centrul universitar București, sesiunea 14.03.2013.
28. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare – Colposcopie, Centrul universitar București, sesiunea 24.09.2013.
29. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare- Colposcopie, Centrul universitar București, sesiunea 21.09.2011.
30. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare – Ultrasonografie Obstetricală și Ginecologică, Centrul universitar București, sesiunea 21.09.2011.
31. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare – Colposcopie, Centrul universitar București, sesiunea 28.09.2010.

32. Membru al comisiei pentru examenul de obținere a titlului de medic/ medic dentist/ farmacist specialist specialitatea Obstetrică-Ginecologie, Centrul universitar București, sesiunea 18.10.2012.
- 33 Membru al comisiei pentru examenul de obținere a titlului de medic/ medic dentist/ farmacist specialist specialitatea Obstetrică-Ginecologie, Centrul universitar București, sesiunea 19.10.2011.
34. Membru al comisiei pentru examenul de obținere a titlului de medic/ medic dentist/ farmacist specialist specialitatea Obstetrică-Ginecologie, Centrul universitar București, sesiunea 15.03.2010.
35. Membru al comisiei pentru examenul de obținere a titlului de medic/ medic dentist/ farmacist specialist specialitatea Obstetrică-Ginecologie, Centrul universitar București, sesiunea 20.10.2015.
36. Membru al comisiei pentru examenul de obținere de atestate de studii complementare – Colposcopie, Centrul universitar București, sesiunea 05.10.2015.

Capitol 2: *Evaluarea stării fătului și diagnostic prenatal*

Pornind de la stadiul actual al cunoașterii în domeniu în ceea ce privește diagnosticul prenatal al anomaliilor fetale congenitale, la activitatea academică, științifică și de cercetare efectuată până în prezent voi detalia pe baza experienței personale în acest domeniu un plan de evaluare a stării fătului, diagnostic prenatal al anomaliilor fetale, cu precădere cardiace, o metodologie de consiliere și atitudine în aceste condiții. Având în vedere că tema a fost în permanență în centrul activității și preocupărilor mele profesionale, didactice și științifice voi face referire la rezultatele obținute până acum valorificate și diseminate prin: monografii, capitole în monografii, prezentări la conferințe științifice naționale și internaționale, publicații în extenso în reviste indexate ISI/BDI și cursuri postuniversitare susținute pentru medicii specialiști.

Cercetarea și practica medicală personală a autoarei

1. Anca Stanescu, **Liana Pleș**. Metode biofizice de monitorizare a fătului " Ed. Infomedica 2004 ISBN 973-7912-26-8

2. **L. Pleș**, V. Beliș, A. Rîcu, R. M. Sima” Medico-legal issues of the nuchal cord at birth” Journal of Romanian Legal Medicine 24(4)289-293-2016 DOI:10.4323/rjlm.2016.289

3. M. Moga, **L. Ples**, N. Bigiu, I. Manitiu, M. Badea. Environmental Factors in Congenital Abnormalities. Journal of Environmental Protection and Ecology 12, 2011 No 3A, 1375 – 1382

4. **Liana Pleș**, N Pleș. Aspecte actuale în hipoxia fetală la naștere » Medicina Modernă vol XV nr 5 2008 pg 254-261

5. **Liana Pleș**, N. Pleș, Indicatori ai asfixiei la naștere. Revista Medicina Modernă Vol. VI nr.12 1999

6.N. Crișan, **Liana Nicolescu** “ Aspecte normale și patologice ale frecvenței cordului fetal” “Infomedica” vol. II, 3, 1994, 103-106

7.C.Scheau, M.Enyedi, E.Tarta-Arsene, AE.Scheau, RI.Papacocea, CM.Ciornei, AI.Badarau, **L Ples**, RM. Sima Neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy patterns demonstrated by magnetic resonance imaging european Congress of Perinatal Medicine Maastricht, 15-18 Iunie, 2016

8.**Liana Ples**. Correlations between middle cerebral artery velocimetry and non stress test evaluation for the decision of Cesarean section after 41 weeks gestation Ultrasound în Obstetrics & Gynecology Volume 36, Issue S1, October 2010, Page: 218 ISSN 0960-7692

9.N Crișan, Anca Stănescu, **Liana Pleș**, Camelia Constantinescu, N Pleș “Fetal monitoring în pregnancy associated hypertensive disorders“ The 33th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy 15-17 Nov Cluj 2001

10.V. Luca, N. Crișan, D. Nanu. D. Pelinescu, **Liana Nicolescu** “Supravegherea biofizică a mamelor cu HTA în sarcină” în vol. “Hipertensiunea indusă de sarcină” Timișoara 1993, 414-426

11.N. Crișan, **Liana Nicolescu**, Camelia Constantinescu, “Supravegherea fetală antepartum” Comunicare la sesiunea nov. 1992 USSM (FR)

Termenii de hipoxie, asfixie și suferință fetală sunt de cele mai multe ori utilizați în mod eronat ca sinonimi. Așa cum subliniază și ACOG semnificația lor este diferită și lipsa de discernământ în utilizare poate genera situații cu impact medicolegal serios¹.

Definițiile acestor termeni sunt:

Hipoxia = stare patologică a fătului caracterizată prin scăderea concentrației de oxigen în țesuturi și sângele fetal.

Asfixia = perturbare severă a schimburilor gazoase fetale, având drept rezultat instalarea hipoxiei, a hipercarbiei și a acidozei fetale.

Suferința fetală = stare nespecifică de afectare a fătului produsă de asfixie sau de alte cauze.

Mecanisme fiziopatologice de instalare a hipoxiei

Studiile experimentale au demonstrat că, inițial, un schimb placentar gazos inadecvat implică doar în mică măsură debitul cardiac sau ombilical fetal. Principalul efect este cel de redistribuire a fluxului sanguin spre organele vitale (creier, cord, suprarenale) cu scurtcircuitarea teritoriilor splashnice, cutanate, viscerale².

Proportional cu gradul hipoxiei, se instalează rapid o reducere semnificativă a consumului fetal de oxigen (cu până la 60%), care se normalizează în același ritm la încetarea stressului hipoxic.

La miel acest răspuns este însoțit de o reducere a frecvenței cardiace fetale cu cca 30 bmp față de ritmul de bază, corelată cu creșterea tensiunii arteriale și cu instalarea progresivă a acidozei fetale (după 25 de minute de hipoxie pH-ul scade la 7,33 față de 7,38 inițial). Acidoza este metabolică fiind determinată de comutarea pe calea anaerobă a metabolismului glucidic cu producerea excesivă de acid lactic. Acest mecanism compensator îi va permite fătului să supraviețuiască un interval destul de lung (cca 30 de minute) fără afectarea organelor vitale (creier). Creșterea consecutivă a presiunii parțiale a CO₂, va determina transformarea acidozei metabolice într-una mixtă (metabolică și respiratorie). Persistența cauzelor care afectează schimbul gazos placentar va duce la agravarea hipoxiei cu instalarea asfixiei și ineficiența mecanismelor compensatorii³.

Acest fapt va determina reducerea severă a debitului cardiac fetal și a presiunii arteriale, cu instalarea de leziuni grave la nivel cerebral sau chiar deces fetal.

Răspunsul cardiac fetal la hipoxie este imediat și mediat, se pare, neuromoral. Spre deosebire de influența relativ redusă a sistemului nervos autonom asupra cordului la fătul în stare normală de oxigenare, în hipoxie, rolul acestui modulator este important. Astfel, ca o consecință a hipoxiei, frecvența cardiacă fetală se reduce semnificativ, fiind indusă de creșterea de 3 până la 5 ori a activității sistemului parasimpatic și de dublarea activității beta-adrenergice. Aceasta din urmă are drept scop menținerea unui debit cardiac corespunzător prin efect inotrop pozitiv.

Consecințe graduale ale adaptării fetale în condiții de hipoxie cronică
Redistribuția sângelui la organele vitale (creier, cord, glandele adrenale)
Încetinirea mișcărilor fetale
Modificări ale ritmului cardiac
Diminuarea creșterii și instalarea RCIU
Reducerea diurezei și apariția oligoamniosului
Creșterea numărului eritrocitelor
Comutarea anaerobă a metabolismului glucidic cu instalarea acidozei
Diminuarea tonusului fetal
Moarte intrauterină

În redistribuirea fluxului sanguin din hipoxie, un rol important îl au modificările induse de aceasta asupra receptorilor alfa-adrenergici. Blocada acestora determină prin vasoconstricție creșterea rezistenței vasculare periferice în teritoriile splanhnic și periferic⁴.

Fătul ar putea fi capabil să tolereze o scurtă perioadă de întrerupere a furnizării de glucoză sau aminoacizi datorită capacității de stocare a acestor substanțe, dar nu poate tolera aceeași perioadă de întrerupere a aportului de oxigen.

Dacă nivelele de oxigen celular sunt inadecvate, metabolismul glicolitic este deviat spre o cale metabolică anaerobă, rezultând acid lactic. Acumularea de acid lactic conduce la o scădere a pH-ului tisular (acidoză metabolică) și face inoperante majoritatea enzimelor necesare pentru menținerea funcțiilor celulare vitale (disfuncție celulară).

Consecințele disfuncției celulare pot fi moartea celulară, leziunea de organ (predominant leziunea cerebrală) și moartea fetală.

Hipoxia fetală se referă la o reducere a nivelului oxigenării fetale sub limita normală. Deoarece oxigenarea fetală este dependentă de fluxul sanguin din spațiul intervilos placentar, orice factor care întrerupe circulația uteroplacentară maternă sau circulația ombilicală fetală va provoca un oarecare grad de hipoxie fetală.

În mod similar, orice reducere de lungă durată a fluxului uteroplacentar matern va inhiba aportul de substanțe nutritive către făt. De aceea, reducerea cronică a fluxului sanguin uterin (în HTA maternă) duce nu numai la scăderea PO_2 la făt ci și la reducerea rezervelor de glicogen fetal.

Fătul se adaptează la acest mediu advers printr-o serie de mecanisme necesare pentru conservarea energiei și evitarea dezechilibrului hipoxic- acidotic. Dacă aceste mecanisme compensatorii eșuează, fătul va dezvolta acidoză metabolică și respiratorie. În caz de decompensare severă se produce moartea fetală.

Ca o consecință a redistribuției debitului cardiac, fluxul sanguin spre alte organe (splina, rinichii și plămîinii) se reduce. Persistența redistribuției fluxului sanguin pe termen lung, duce la un fenomen de "cruțare" a creierului, observat la feții cu RCIU tardivă⁵.

În plus, hipoxia fetală crește peristaltismul intestinal și reduce tonusul muscular al sfincterului anal cu eliminarea consecutivă a meconiului în lichidul amniotic. În același timp apariția de mișcări respiratorii patologice similare celor din strangulare va favoriza aspirația intrauterină de meconiu.

Oxigenarea tisulară trebuie să scadă semnificativ înainte ca procesul de glicoliză anaerobă să se instaleze la făt; totuși mici modificări ale PO_2 , PCO_2 sau pH-ului sanguin sunt suficiente pentru a stimula chimioreceptorii fetali ce produc modificări ale frecvenței cardiace fetale. De aceea, modelele FCF se modifică înaintea oricărei schimbări semnificative în starea acidobazică fetală.

Travaliul reprezintă o provocare, pentru fătul cu risc hipoxic ridicat. Astfel, când uterul este în repaus, fătul cu RCIU poate prezenta bradicardie, deteriorarea acută survinând mai rar.

Odată cu creșterea frecvenței și intensității contracțiilor, fluxul sanguin din interiorul spațiului intervilos scade, reducând concomitent transferul maternofetal al oxigenului. Deci, într-un moment oarecare, fătul devine hipoxic, ceea ce duce la depresie miocardică și la apariția decelerațiilor tardive pe traseele FCF. Concomitent cu instalarea hipoxiei fetale, se dezvoltă treptat o stare de acidoză metabolică, cu acumularea de acid lactic, urmată de un deficit de baze și o scădere a pH-ului sanguin fetal. În acest moment acidoza este însoțită de o creștere a frecvenței

și severității decelerațiilor tardive, de o variabilitate redusă a frecvenței cardiace bazale și de tahicardie.

Decelerările variabile sunt de asemenea asociate frecvent cu feții cu RCIU. Incidența ridicată a oligoamniosului în sarcina cu RCIU este probabil responsabilă de compresia cordonului ombilical și de aspectul de FCF. În plus, la feții cu oligoamnios poate apare bradicardie fetală în cursul NST.

Monitorizarea feților cu hipoxie se face cu ajutorul următoarelor metode biofizice:

-monitorizarea frecvenței cardiace fetale (cardiotocografia) variabilitatea pe termen scurt și lung, testul non stres, trestul de stres la contracții,

-evaluarea profilului biofizic fetal care include evaluarea ecografică a lichidului amniotic

-monitorizarea indicilor Doppler în teritoriile fetal și placentar (Indici de pulsilitate și rezistență la nivelul arterelor ombilicale, cerebrale medii, ductului venos)

- Testul non-stres este considerat reactiv și probează "starea de bine" a fătului, dacă pe parcursul unui interval de 20 de minute, se înregistrează cel puțin două episoade de accelerări ale frecvenței cordului fetal, cu minimum 15 bătăi/min și o durată mai mare de 15 secunde.
- Testul de stres la contracții se practică dacă testul non stres este în mod repetat "nereactiv
- Profilul biofizic presupune urmărirea a mai multor parametri fetalii: mișcările respiratorii fetale, micările active fetale, tonusul fătului, reactivitatea fetală, volumul lichidului amniotic. Prezența oligoamniosului are o semnificație peiorativă particulară.
- Analiza undelor Doppler se face prin calcularea unor indici (de rezistență și pulsilitate), dintre aceștia, raportul S/D reprezintă raportul dintre valoarea "vârfului" sistolic și nivelul unde în diastolă. Un raport mare, semnifică o creștere anormală a rezistenței circulatorii în teritoriul utero-placentar.
- **Traseele care certifică (garantează) starea de bine fetală sunt**
 - *frecvența de bază cuprinsă între 120 și 160 b/min;*
 - *prezența variațiilor (fluctuațiilor) rapide ale frecvenței de bază;*
 - *lipsa decelerărilor;*
 - *accelerări cu mai mult de 15 b./min. care durează cel puțin 15 secunde, induse de mișcări fetale active, stimularea fătului sau contracții uterine.*
 - *Traseul "reactiv" caracterizat prin cel puțin 2 reprize de accelerări pe parcursul a 20 min. de observare, echivalează cu testul non stres reactiv*

Indicele Doppler scu cea mai bună valoare pentru evaluarea circulației în diverse teritorii este Indicele de Pulsatilitate. Diversele teritorii fetale se caracterizează prin aspecte diferite ale undelor Doppler care suferă modificări de-a lungul sarcinii.

În teritoriul ombilical undele Doppler se caracterizează prin existența unui end diastolic care se menține de-a lungul sarcinii și reflectă o perfuzie placentară normală cu rezistență redusă la acest nivel. În cazul hipoxiei IP în teritoriul ombilical crește reflectând insuficiența placentară

La nivel cerebral cel mai interogat teritoriu este cel al arterei cerebrale medii care se caracterizează prin circulație cu rezistență crescută (IP înalt) care însă în ultima parte a sarcinii suferă o ușoară reducere. În situațiile de hipoxie circulația în ACM se repliază pentru a permite redistribuirea sanguină iar IP se reduce.

Raportul dintre IP în cele două teritorii denumit și raport cerebroombilical (UA/MCA) se modifică în hipoxie astfel că va deveni din ce în ce mai mare pe măsură ce rezistențele în cele două circulații se modifică⁶.

Dintre teritoriile venoase fetale cel mai accesibil și considerat informativ este cel al ductului venos. Acesta joacă un rol important în direcționarea preferențială a sângelui oxigenat de la nivel ombilical (40% din fluxul ombilical intră direct în duct) în vena cavă inferioară și cord scurtcircuitând astfel teritoriul hepatic. Aspectul undelor Doppler în ductul venos spre deosebire de cel arterial este trifazic, undelor S și D adăugându-se și unda "a" corespunzătoare circulației anterograde a sângelui în timpul contracției arteriale. Această configurație ne asigură o stare normală a cordului⁷.

Deteriorarea stării fătului ca o consecință a hipoxiei va duce la modificarea aspectului undelor Doppler în teritoriul ductului venos cu dispariția, inițial și apoi inversarea undei "a"⁸.

Obiectivul final al evaluării stării fătului din punctul de vedere al hipoxiei este de a decide momentul în care prelungirea sarcinii pune în pericol viața fătului sau poate determina sechele serioase pe termen lung. Deciderea momentului nașterii este prin urmare dificil de luat mai ales în situația unor feți prematuri (sub 34 săptămâni) și prin urmare una dintre pricipalele preocupări ale studiilor a fost de stabili o cronologie a instalării modificărilor care indică deteriorarea stării fetale și în final moartea iminentă în utero. Studiile au demonstrat că printre cele mai precoce modificări semnificative pentru hipoxie sunt cele ale circulației în teritoriile periferice (artera ombilicală, ACM cu cca 15-16 zile anterior nașterii). Modificările tardive sunt cele la nivelul ductului venosus, și reducerea variabilității pe termen scurt (cu cca 4-5 zile anterior nașterii). Apariția pulsilității la nivelul venei ombilicale este semn de moarte iminentă a fătului⁹.

Capitol 3: *Diagnostic prenatal, consiliere și atitudine în malformațiile cardiace congenitale*

Malformațiile cardiace congenitale (CHD) reprezintă cauza principală de mortalitate la copii sub 1 an, cu o incidență estimată de aproximativ 4-13 la 1000 nasteri^{10,11,12}. Între anii 1950 și 1994, 42% din decesele infantile raportate la Organizația Mondială a Sănătății au fost asociate cu defecte cardiace¹³. Anomaliile cardiace structurale sunt malformații detectate cel mai frecvent prin ultrasonografie prenatală^{14,15}.

Rata de detecție prenatală pentru CHD este extrem de variabilă¹⁶. Unele dintre cauzele care justifică această variabilitate pot fi: experiența examinatorului, obezitatea maternă, frecvența transductorului, cicatricile abdominale, vârsta gestațională, volumul de lichid amniotic și poziția fetală^{17,18}. Formarea continuă a specialiștilor în domeniul ecografiei, pe baza feedback-ului și accesul la specialiști în ecografia cardiacă fetală sunt factori deosebit de importanți care pot îmbunătăți eficiența unui program de screening¹⁹. Ilustrativ în acest sens este faptul că rata de detectare a anomaliilor cardiace majore s-a dublat, la o unitate medicală din nordul Angliei, după punerea în aplicare a unui program de formare de doi ani.²⁰

Ecocardiografia fetală trebuie efectuată când factorii de risc cunoscuți cresc riscul de boli cardiace congenitale față de riscul așteptat pentru o populația de screening. Pe de altă parte, o mare parte din anomaliile cardiace detectabile prenatal sunt descoperite la paciente fără factori de risc și în absența altor anomalii extracardiace²¹. Totuși, factorii de risc care impun o evaluare cardiacă extinsă trebuie cunoscuți²², printre aceștia menționăm translucența nucală crescută peste 3.5 mm la 11-14 săptămâni de sarcină ceea ce reprezintă o indicație pentru evaluare cardiacă detaliată, chiar dacă la evaluările ecografice ulterioare măsurătoarea revine la limita normală^{23,24,25,26}.

Ecocardiografia fetală ar trebui realizată de către specialiști familiarizați cu diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale cardiace. Pe lângă informațiile oferite de examinarea de rutină, evaluarea detaliată a cordului oferă informații despre situsul viscerotrial, conexiunile vasculare sistemice și pulmonare, patența foramen ovale, conexiunile atrioventriculare, conexiunile ventriculoarteriale, relația dintre marile vase și secțiuni sagitale ale arcului aortic și ductului arterial. și alte tehnici convenționale ecografice pot fi utilizate pentru examinarea cordului fetal și mai ales ultrasonografia Doppler care este indispensabilă identificării anomaliilor cardiace.

ARGUMENTE PENTRU SCREENINGUL CARDIAC PRENATAL

Diagnosticul prenatal al bolilor cardiace oferă părinților posibilitatea de a obține informații legate de prognostic înainte de naștere, de a afla mai multe despre opțiunile de tratament înainte și după naștere, de a lua decizii referitoare la conduita cea mai adecvată pentru situația lor (de exemplu, întreruperea sarcinii sau intervenție chirurgicală în utero, în cazul în care aceasta este disponibilă; sau continuarea sarcinii fără a interveni în evoluția acesteia) și de a organiza cadrul optim nașterii (de exemplu, locul nașterii, medicii pediatru și obstetrician, calea de naștere, îngrijiri paliative). Ca urmare, abordarea acestor precauții va determina ameliorarea rezultatului neonatal²⁷. Având în vedere complexitatea acestor probleme, se recomandă ca sarcina afectată să fie trimisă pentru a fi evaluată de o echipă complexă formată dintr - un specialist în medicină materno-fetală, cardiolog pediatru, genetician, și / sau neonatolog.

Există puține date cu privire la impactul diagnosticului prenatal asupra morbidității sau mortalității fetilor afectați, în ciuda experienței substanțiale în identificarea anomaliilor fetale cardiace. Într-o revizuire sistematică din 2015 și o meta-analiză a opt studii privind efectul diagnosticului prenatal al bolii cardiace congenitale critice privind mortalitatea neonatală, diagnosticul prenatal a redus mortalitatea înaintea intervenției chirurgicale cardiace planificate, comparativ cu diagnosticul post-natal (odds ratio 0,26; 95% CI 0,08 -0,84; 1 deces / 207 diagnostice prenatale comparativ cu 31 decese / 821 diagnostice postnatale)³. Analiza a fost limitată la feții cu anatomie comparabilă, risc standard, dorința parentală de a trata și nivel de îngrijire optimă. Numărul mic de decese exclude o concluzie clară cu privire la beneficiul diagnosticului prenatal, iar beneficiul de supraviețuire observat nu este comparabil cu situația nou-născuților cu diagnostic prenatal de defecte cardiace congenitale non-critice sau care primesc îngrijire suboptimală.

Diagnosticul prenatal al bolilor cardiace a fost asociat cu o reducere a morbidității neonatale, inclusiv a ratei de acidoză severă²⁸. Sugarii cu defecte cardiace congenitale care necesită menținerea deschisă a canalului arterial pentru fluxul sanguin sistemic sau pulmonar pot beneficia de intervenție post-natală timpurie (administrare de prostaglandină E1), pentru a împiedica închiderea canalului arterial^{29,30}. În mod similar, disponibilitatea de a efectua intervenții transcater (de exemplu, septostomie atrială cu balon pentru copiii cu transpoziție de vase mari sau cord stâng hipoplazic, valvuloplastie cu balon pentru feții cu stenoză pulmonară sau aortică critică) sau stimularea de bloc cardiac complet la scurt timp după naștere permite stabilizarea rapidă a circulației post-natale și astfel, poate îmbunătăți prognosticul^{5,31,32,33,34}.

În unele cazuri, diagnosticul prenatal mai oferă posibilitatea de tratament în utero. Terapia medicală transplacentară ameliorează prognosticul unor aritmii fetale, mai ales pentru cei cu tahicardie. Intervenția cardiacă invazivă în utero (de exemplu, valvuloplastie aortică sau pulmonară cu balon, septoplastie atrială cu ac) poate ameliora prognosticul altor afecțiuni - cord stâng hipoplazic sau anomalii severe valvulare (de exemplu, insuficiență mitrală severă, stenoza aortică, atrezie pulmonară). Dezavantajul este că aceste intervenții sunt efectuate doar în câteva centre de chirurgie fetală și sunt considerate experimentale.

Tehnica ecografică

Utilizarea transductorilor cu o frecvență mai mare crește probabilitatea de a detecta anomaliile cardiace subtile. Imagistica armonică poate oferi imagini cu o rezoluție superioară în special pentru pacientele cu panicul adipos abdominal important și în al treilea trimestru de sarcină³⁵.

Există o serie de secțiuni standard care se pot obține prin mai multe metode.

Metoda de baleiere pentru obținerea de secțiuni transversale cu deplasarea sondei în direcție cefalică de la nivelul abdomenului fetal (secțiunea standard pentru obținerea circumferinței abdominale) către imaginea de patru camere și apoi către mediastinul superior oferă posibilitatea de a evalua sistematic cordul fetal. Evidențierea tracturilor de ejecție este posibilă prin înclinarea sondei de la nivelul imaginii de patru camere către umărul drept. Această tehnică, care este mai ușor de folosit atunci când septul interventricular este perpendicular pe fasciculul ultrasonografic, permite vizualizarea tractului de ejecție al ventriculului stâng (TEVS)³⁶.

Secțiunea cu tractul de ejecție al ventriculului stâng confirmă originea aortei de la baza inimii în ventriculul stâng. Este importantă evaluarea continuității între septul ventricular și peretele anterior al acestei aortei. Valva aortică se mișcă liber și nu trebuie să apară îngroșată. Secțiunea TEVS ajută la identificarea defectelor septale ventriculare și a anomaliilor conotruncale care nu sunt vizibile în imaginea de patru camere.

Secțiunea care surprinde tractul de ejecție al ventriculului drept documentează prezența arterei pulmonare cu originea în ventriculul drept (morfologic cu bandeletă moderatoare la vârful acestuia). În mod normal, artera pulmonară ia naștere din acest ventricul și încrucișează la stânga aorta ascendentă așezată mai posterior. Artera pulmonară are un diametru puțin mai mare față de cea aortei la origine, în timpul vieții intrauterine și traversează aorta ascendentă în unghi de 70° chiar deasupra originii acesteia.

VÂRSTA OPTIMA SCREENINGULUI PENTRU DEFECTE CARDIACE FETALE

- vârsta gestațională optimă pentru screening-ul anomaliilor cardiace structurale este de 18 până la 22 de săptămâni de gestație³⁷.

Anatomia fetală cardiacă poate fi vizualizată bine în acest stadiu al sarcinii, poate fi realizat un studiu anatomic fetal complet și există timp pentru o evaluare ulterioară (de exemplu, ecocardiografie, analiza cromozomială microarray), în cazul în care este indicat, în timp ce fătul este încă previabil. După 30 de săptămâni de gestație, poate fi dificil să se obțină imagini concludente datorită condițiilor tehnice (plasarea coloanei anterior, prezentații transversale etc).

Structura inimii fetale poate fi evaluată în mod rezonabil la 10 săptămâni de gestație. Într-o analiză sistematică din 2006 a preciziei de examinare ultrasonografică în primul trimestru de sarcină pentru detectarea afecțiunilor cardiace congenitale majore folosind examinarea transabdominală sau transvaginală sau o combinație a ambelor metode (10 studii, n = 1243 paciente), sensibilitatea și specificitatea au fost de 85 la sută (95% CI 78-90) și, respectiv, 99 la sută (95% IC 98-100)³⁸. De notat însă că majoritatea studiilor au fost efectuate pe feți cu risc crescut de boli cardiace congenitale.

Anumite afecțiuni cardiace fetale nu pot fi detectate până la 18-22 săptămâni de gestație, pot apărea după această vârstă sau pot avea o evoluție progresivă spre agravare. Printre acestea se numără: aritmiile fetale, miocardita / cardiomiopatia, insuficiența cardiacă, insuficiența sau stenoza valvulară, coarctația de aortă, tumorile cardiace care au debut variabil. În plus, defectele septale ventriculare sau atriale mici, leziunile valvulare minore, conexiunile parțiale / unice venoase pulmonare anormale, și anomaliile arterelor coronare nu sunt adesea detectate prenatal.

EVALUAREA CARDIACĂ FETALĂ DE BAZĂ

Recomandări - Un examen ecografic obstetrical standard, de bază, include evaluarea celor patru camere și a tracturilor de ejeție ale cordului fetal. Includerea evaluării circulației sanguine la nivelul cordului crește probabilitatea de a identifica anomaliile conotruncale, cum ar fi tetralogia Fallot, transpoziția de vase mari, ventriculul drept cu dublă ejeție (DORV) și trunchiul arterial comun. Acest examen este în concordanță ghidurile de practică pentru screening-ul ecografic al inimii fetale disponibile de la Societatea Internațională pentru Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie³⁹, și Institutul American de Ultrasonografie în Medicină cu Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie și Colegiul American de Radiologie⁴⁰.

Evaluarea ritmului și a funcției cardiace nu fac parte dintr-o evaluare cardiacă fetală de bază. O meta-analiză de evaluare a performanței diferitelor protocoale ecografice fetale pentru diagnosticarea bolilor cardiace structurale fetale a constatat că includerea examinării funcției de ejeție în examinarea de bază a crescut substanțial ratele de detectare a bolii cardiace structurale: sensibilitate de 65 până la 90 la sută (patru camere și funcția de ejeție sau funcția de ejeție și imaginea de trei vase mare plus trahee), comparativ cu 52 la sută doar pentru imaginea de patru

camere⁴¹. Cu toate acestea, au existat variații mari ale ratelor de detectare în studiile de screening, unele studii raportând o rată de detectare a anomaliilor cardiace congenitale de doar 15 la sută. Factorii care influențează sensibilitatea includ tipul de examinare ultrasonografică (de exemplu, examinare în cadrul centrelor universitare versus spital comunitar), instruirea operatorului și experiența, vârsta gestațională, greutatea mamei, poziția fetală și tipul defectului^{42,43,44}.



Imaginea 1: Imagine de 4 camere (arhiva personală)

Ecocardiografia fetală este o opțiune de screening mai sensibilă, dar mai costisitoare pentru sarcinile cu risc scăzut de boli cardiace congenitale⁴⁵.

Tehnica – pentru evaluarea cordului fetal trebuie utilizat transductorul cu cea mai mare frecvență posibilă pentru o rezoluție maximă a imaginii precum și PRF -ul cel mai mare posibil (de preferință > 50 Hz), datorită mișcării rapide a inimii, care bate în mod normal cu 120 până la 160 bătăi pe minut. Vizualizarea standard a celor patru camere poate fi obținută în 95-98 % din sarcini în al doilea trimestru^{46,47}. Aceasta se obține fie în axul lung sau prin vizualizarea apicală. De obicei, este mai ușor să se înceapă cu o imagine standard a circumferinței abdominale fetale și apoi transductorul va fi deplasat cranial spre capul fătului. Pe imaginea de 4 camere standard atriul stâng este situat cel mai posterior și ventriculul drept cel mai anterior. Atriile drept și stâng și ventriculii ar trebui să fie de dimensiuni aproximativ egale. Inima trebuie să ocupe aproximativ o treime din aria toracelui.

În plus față de imaginea de patru camere mai sunt obligatorii evaluarea funcției de ejecție, imaginea de trei vase mari trebuie obținute precum și imagini ale mediastinului^{11, 48}. Axul mediu al inimii fetale este de aproximativ 45 de grade la stânga liniei mediane (intervalul normal este de la 30 la 60 de grade). O deviere a axului poate fi un marker pentru anomalii ale funcției de ejecție^{49, 50}.

EVALUAREA CARDIACĂ FETALĂ AVANSATĂ - ecocardiografia fetală trebuie efectuată la feți cu un risc mai mare de boli cardiace congenitale față de populația generală.

Indicații pentru ecocardiografie - The American Heart Association (AHA), Societatea

Americana de ecocardiografie (ASE), Societatea de electrofiziologie pediatrică și congenitală (Paces) recomandă ecocardiografia fetală în următoarele cazuri ¹¹.

Indicații la pacientele cu profil cu risc crescut (estimare >2 la sută din riscul absolut):

- Diabet zaharat matern pregeștional sau diabet zaharat diagnosticat în primul trimestru de sarcină
- Fenilcetonurie maternă (necontrolată)
- Autoanticorpi materni (SSA/SSB), mai ales dacă a existat un făt anterior cu afecțiuni cardiace corelate cu SSA/SSB
- Medicație cardiacă maternă cu risc teratogen (talidomida, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei [ACE], acid retinoic, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene [AINS] în al treilea trimestru)
- Infecție maternă cu rubeola în primul trimestru
- Infecție maternă cu suspiciune de miocardită fetală din cauza contractilității slabe sau a efuziunilor la examinarea cardiacă standard a imaginii de patru camere (de exemplu, virusul Cocksackie, adenovirus, citomegalovirusul)
- Sarcina obținută prin tehnici de reproducere asistată
- Afecțiuni cardiace congenitale la rudele de gradul I ale fătului (mama, tata sau rude)
- Rude de gradul I/II cu afecțiuni cu transmitere mendeliană cu asociere de boli cardiace congenitale (de exemplu sdr.Noonan, scleroza tuberoasă, sdr.Holt-Oram, sdr. DiGeorge / deleție 22q11, sdr. Alargille, sdr. Williams)
- Anomalii cardiace fetale (structurale, funcționale, aritmii) suspectate la ecografia obstetricală
- Anomalii non-cardiace fetale suspectate la ecografia obstetricală
- Mutație genetică, deleție, rearanjare sau aneuploidie descoperită la testarea genetică
- Tahicardia sau bradicardia fetală, sau ritm cardiac fetal neregulat persistent sau frecvent
- Translucența nucală fetală > percentila 95 (>= 3mm) la ecografia de prim trimestru
- Gemeni monocorionici
- Hidrops fetal sau efuziuni pleurale, pericardice

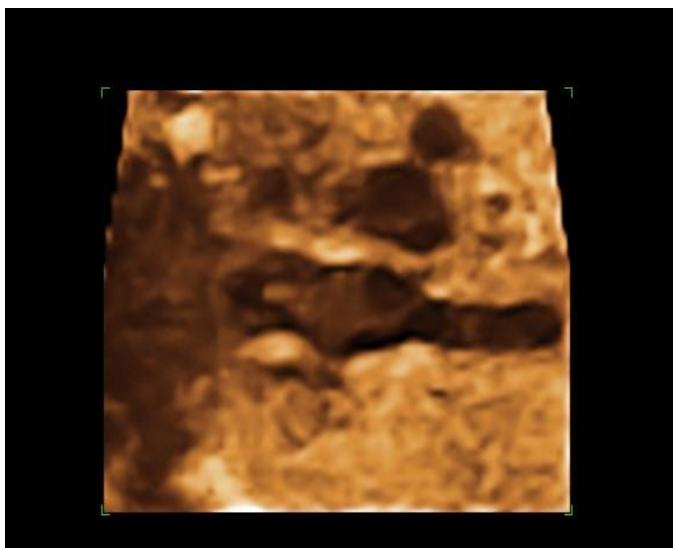
Indicații la pacientele cu profil de risc scăzut (estimare >1 și <2 la sută din riscul absolut):

- Medicație maternă (anticonvulsivante, litiu, vitamina A, paroxetina, AINS în primul/al doilea trimestru de sarcină)
- Boli cardiace congenitale la rude de gradul al doilea ale fătului

- Anomalii fetale ale cordonului ombilical sau ale placentei (de exemplu, o singură arteră ombilicală, agenezie de ductus venosus)
- Anomalii venoase fetale intraabdominale.

Imaginea 2: Imagine de 3 camere rendering (arhiva personală)

Procedura evaluării cardiace fetale avansate - ecocardiografia fetală oferă o evaluare detaliată a structurilor cardiovasculare fetale și a funcției comparativ cu o examinare



ultrasonografică de bază. În 2014, un ghid pentru efectuarea ecocardiografiei fetale a fost publicat de AHA, cu implementare multidisciplinară ¹¹. Linii directoare pentru efectuarea ecocardiogramelor fetale sunt de asemenea publicate de Societatea Internațională pentru Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie ⁵¹, și de Institutul American de Ultrasonografie în Medicină ⁵².

Ecografele folosite pentru ecocardiografie fetală ar trebui să fie capabile să asigure examinarea 2D, modul M, și Doppler precum și funcții speciale (STIC spatiotemporal image corellation) ⁵³. Doppler-ul color și spectral sunt folosite pentru a identifica vasele mici, cum ar fi venele pulmonare, ductus venosus și canalul arterial, pentru a evalua competența valvulară și fluxul sangvin la nivelul acestora, precum și pentru a examina defectele septale ventriculare. Examinarea în modul M a mișcării pereților atriali și ventriculari poate fi utilă pentru analiza anomaliile frecvenței și ritmului. Mai multe tehnici imagistice avansate, care sunt dincolo de domeniul de aplicare al prezentei lucrări, includ ecocardiografia tridimensională și patru-dimensională, Doppler tisular, electrocardiograma fetală, magnetocardiografia fetală, și imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară ¹¹.

Evaluarea suplimentară și monitorizarea - sunt indicate atunci când este detectată o anomalie cardiacă fetală. Feții la care evaluarea cardiacă fetală de bază și ecocardiografie (în cazul în care se efectuează) sunt normale nu necesită o evaluare suplimentară.

Ecografia pentru anomalii extracardiace - Identificarea unui defect cardiac fetal impune examinarea minuțioasă pentru anomalii extracardiace, deoarece acestea sunt asociate în cel puțin 20 până la 40 la sută din cazuri, în funcție de populație (de exemplu, feții de trimestru II versus nou-născuții vii versus nou-nascuti vii și copiii născuți morți) ^{54,55,56}. Mai mult în mod frecvent anomaliile cardiace fac parte din numeroase sindroame fetale ^{57,58}. O analiză a datelor compilate din 20 de registre de malformații congenitale a raportat că aproximativ 4 % dintre feții cu anomalii cardiace au avut un sindrom identificabil ³².

Evaluarea genetică - este indicată deoarece anomaliile cromozomiale sunt frecvente la feții cu defecte cardiace, chiar și atunci când sunt izolate ^{18,30,59,60,61,62}.

Într-o serie de 1510 feți cu defecte cardiace structurale diagnosticate prenatal, 624 (41 la sută) au avut un cariotip anormal (aneuploidie în 562 de cazuri, anomalii cromozomiale structurale în 62 de cazuri) ⁶³. Această incidență este mai mare decât la sugarii cu boli cardiace congenitale (incidența aproximativ 15 la sută ⁶⁴), din cauza mortalității în utero (mortalitate ascunsă), în multe cazuri, cum ar fi trisomiile autozomale letale (de exemplu, trisomia 9 sau 16).

Riscul aneuploidiei fetale (procent de risc) în funcție de malformație pentru cele mai frecvente anomalii este redat mai jos ¹¹:

- Defect septal atrioventricular (46-73 %)
- Truncus arteriosus (19-78 %)
- DORV / malformații conotruncale (6 până la 43 %)
- Coarctație / arc intrerupt (5 până la 37 %)
- Displazie de valva tricuspida (inclusiv malformație Ebstein, 4 până la 16 %)
- Tetralogia Fallot (7-39 %)
- Sindromul inimii stângi hipoplazice (HLHS, 4 la 9 %)
- Stenoza pulmonară / atrezie cu sept intact (1 până la 12 %)
- Heterotaxie / sindroame cardiosplenice (0 %)
- Transpoziția de vase mari (0 %)

Imaginea 3: Imagine de 4 camere STIC (arhiva personală)

În plus, deleția 22q11 a fost asociată cu mai multe anomalii cardiace, inclusiv arc aortic intrerupt, trunchi arterial



comun, defect septal ventricular și tetralogie Fallot ¹¹.

Cele două abordări principale pentru testarea genetică sunt (1) bandarea G a celulelor fetale obținute prin amniocenteză, cu fluorescența în hibridizare în situ (FISH) pentru a evalua microdelețiile, cum ar fi 22q11, care nu este detectabilă prin tehnici de bandare vizuale, și (2) microarray cromozomial, care detectează anomaliile cromozomiale submicroscopice în 5 la sută din feții cu anomalii detectate ecografic și un cariotip normal la bandarea G. Dezavantajele microarray cromozomial sunt că rearanjamentele echilibrate pot fi detectabile dar pot fi identificate variante de semnificație necunoscută. Fiecare abordare este rezonabilă; cea mai bună alegere este controversată și depinde de factori care țin de preferințele medicului, pacientei, costuri, suspiciune de trisomie sau rearanjamente echilibrate față de un defect al genei microscopice, și de timp pentru a obține rezultate definitive.

În cazul în care aceste teste sunt normale și există un istoric familial de defecte cardiace similare, sindrom de QT lung și sindromul Noonan, sunt recomandate analiza mutației ADN-ului și analiza directă a secvenței.

Monitorizarea ecografică - Necesitatea, sincronizarea și frecvența evaluărilor seriate sunt dictate de natura și severitatea leziunii, prezența insuficienței cardiace, anticiparea mecanismului de progresie a bolii, precum și de opțiunile disponibile pentru intervenții prenatale și postpartum ¹¹. Este recomandabil cel puțin un examen de monitorizare la debutul trimestrului III pentru a identifica anomalii care s-au agravat sau nu au putut fi detectate mai devreme în sarcină dar care au implicații clinice peripartum. Progresia disfuncției cardiace fetale include agravarea insuficienței/stenozei valvulare, accentuarea obstrucției fluxului sanguin în artere mari, sau dezvoltarea / agravarea miocarditei sau cardiomiopatiei, aritmiilor, sau tumorilor cardiace ¹¹.

Consultul de cardiologie pediatrică – este necesar antepartum ori de câte ori o anomalie cardiacă fetală este suspectată în urma examinării ecografice prenatale. Scopul este de a informa pacienta cu privire la diagnosticul suspectat și de a discuta despre opțiunile existente înainte și după naștere, inclusiv locul preferat pentru naștere.

Evaluarea stării fetale - feții cu anomalii structurale cardiace, tulburări funcționale sau aritmii, care au potențialul de a compromite oxigenarea tisulară sunt, în general, monitorizați prin testări antepartum pentru a permite intervenția în cazul în care rezultatele sunt anormale. Într-un studiu cohortă retrospectiv, feții cu un sindrom genetic, anomalii extracardiace sau insuficiențe valvulare severe au prezentat un risc crescut de deces fetal: 15/197 (7,6 %), feții cu unul sau mai mulți dintre acești factori de risc au murit în uter comparativ cu 3/270 (1 la sută) din feții fără vreunul dintre acești factori de risc ⁶⁵. Șase dintre cele 22 de decese fetale au avut loc la 20-23 de săptămâni și 16 au avut loc la 26 până la 41 de săptămâni (inclusiv trei decese la 37, 39, și 41 de săptămâni).

Valoarea acestei practici este insuficient probată iar evaluarea fetală antepartum prin testul nonstres, profilul biofizic sau număratoarea mișcărilor fetale nu au fost testate în mod specific în acest context clinic. Tipul de test depinde de anomalia cardiacă; de exemplu, profilul biofizic este deosebit de util la feții cu aritmii și oferă o oportunitate de a monitoriza dezvoltarea sau progresia hidropsului la orice făt cu hemodinamică sever alterată.

Terapia fetală - terapia medicală transplacentară poate ameliora prognosticul unor aritmii fetale. Intervențiile cardiace invazive în utero (de exemplu, valvuloplastie cu balon aortică sau pulmonară, septoplastie atrială) pot îmbunătăți prognosticul unor leziuni, cum ar fi HLHS sau anomalii severe valvulare (de exemplu, insuficiență mitrală severă, stenoza aortică, atrezie pulmonară); dar aceste intervenții sunt efectuate în doar câteva centre de chirurgie fetală și sunt considerate experimentale.

NAȘTEREA - Nașterea trebuie programată într-o maternitate cu nivelul adecvat de îngrijire pentru mamă și nou-născut. Feții cu defecte cardiace critice ar trebui să fie născuți într-o instituție cu secție de terapie intensivă neonatologie nivel III și cu expertiză cardiologică pediatrică. În cazul în care acest lucru nu este posibil, ar trebui să se asigure transportul nou-născutului către o astfel de instituție înainte de naștere.

Sincronizarea și modul nașterii - Cezariana este efectuată pentru indicații obstetricale standard deoarece nu există nici o dovadă că modul de naștere al feților cu boli cardiace congenitale modifică rezultatul ⁶⁶. Pe baza datelor obținute prin observație, inducerea travaliului sau operația cezariană programată înainte de 39 de săptămâni de gestație nu este recomandată în absența indicațiilor materne sau fetale standard, deoarece o naștere înainte de termen a fost asociată cu rezultate mai slabe după intervenția chirurgicală cardiacă neonatală ^{11,67,68,69}. O singură excepție ar putea fi – defectele ventriculare, în cazul în care o naștere timpurie ar putea fi benefică ^{70,71,72}.

Asistența în sala de naștere - Evaluarea riscului anticipat în sala de naștere sau în timpul primelor câteva zile de viață este specific bolii. Managementul inițial al nou-născuților cu boli cardiace congenitale cu risc de instabilitate hemodinamică post-natală sau respiratorie în timpul tranziției fetale-neonatale este revizuit separat.

Recomandările Comisiei American Heart Association (AHA) ¹¹:

Asistența specializată în sala de naștere este recomandată pentru feții cu:

- transpoziție a vaselor mari
- tahiaritmii susținute sau necontrolate, asociate cu insuficiență cardiacă sau hidrops fetal

Planificarea asistenței specializate în sala de naștere este rezonabilă pentru feții cu:

- sindromul de cord stâng hipoplazic (HLHS) cu sept atrial restrictiv sau intact și circulația

anormală la nivelul venelor pulmonare (raportul de curgere în vena pulmonară înainte / inversat <3) sau test anormal al hiperoxiei în trimestrul al treilea

- bloc complet cardiac și frecvența ventriculară scăzută, disfuncție cardiacă sau hidrops fetal

Asistența specializată în sala de nașteri poate fi luată în considerare la fetele cu:

- Tetralogia Fallot cu valvă pulmonară absentă
- anomalie Ebstein cu hidrops fetal
- anomalie totală a a întoarcerii venoase pulmonare, obstrucționată

Asistența specializată în sala de nașteri nu este necesară pentru fetii cu:

- tetralogie Fallot ușoară, defect septal ventricular, defect septal atrioventricular
- leziuni de șunt
- cele mai multe leziuni ductal-dependente, dar inițierea de prostaglandină E1 poate fi indicată în unitatea de terapie intensivă nou-născuți
- aritmii controlate

Secțiunea de patru camere: patru motive pentru care pare să esueze în screening-ul anomaliilor cardiace și sugestii pentru creșterea ratei de detecție

Obiectivul secțiunii de patru camere a fost considerat în anii `80 de a detecta majoritatea sau cel puțin cele mai severe malformații cardiace; acesta a fost atins în puține zone și centre, rata de depistare rămânând la același nivel. Există patru motive pentru care secțiunea de patru camere esuează.

1: Examinarea inadecvată

Examinarea inadecvată reprezintă cea mai frecventă cauză de omitere a defectelor cardiace. De multe ori secțiunea este evaluată ca normală sau limitată datorită poziției fătului, când cordul este examinat dintr-un unghi nepotrivit. Cordul poate fi analizat numai pentru a observa ritmul cardiac. Motivele pentru care examinarea este inadecvată sunt fie că examinătorul nu este în măsură să obțină o imagine optimă indiferent de poziția fătului fie că imaginea nu permite analiza cordului.

Alte aspecte tehnice care contribuie la imagini nesatisfăcătoare ale cordului, chiar și în centrele specializate, sunt: vârsta gestațională (20-23 de săptămâni este preferabilă față de 16-18 săptămâni⁷³), frecvența transductorului (5MHz fiind mai bună față de 3.5MHz¹), factori obiectivi materni și fetalii. DeVore et al⁷⁴ au analizat factorii ce influențează imaginea în cel de al II-lea trimestru de sarcină, și a descoperit că până și un examinător antrenat poate omite cca 9% dintre malformații datorită unor factori, care țin de obezitate, intervenții chirurgicale anterioare, vârsta gestațională și foarte rar datorită poziției fetale.

Un alt motiv de examinare inadecvată este lipsa timpului. În unele instituții, întreaga analiză fetală trebuie efectuată într-o perioadă cât mai scurtă de timp (15-20 minute) datorită unui număr mare de pacienți. În aceste circumstanțe nu este timp pentru a aștepta schimbarea poziției fetale sau pentru a modifica diferite setări sau utilizarea altor transductori care să permită o examinare adecvată.

Sugestii

Evaluarea optimă a cordului poate fi obținută prin mărirea imaginii, folosind funcția de zoom, cordul ocupând o treime până la jumătate din imagine, iar prin utilizarea cine-loop-ului să fie urmărite diferite faze ale ciclului cardiac⁷⁵. În instituțiile ce prezintă frecvent impedimente în obținerea unei imagini corespunzătoare a cordului, controlul calității interne poate fi necesar. Fundația de Medicină Fetală a demonstrat cu succes reproductibilitatea măsurătorilor în intervalul a câtorva milimetri în evaluarea translucenței nucleare⁷⁶. Această calitate de control nu există pentru examinarea cordului fetal în stadiul actual. Instruirea practică a personalului în centre specializate, continuată cu efectuarea a 50 de secțiuni de patru camere de exemplu, poate determina creșterea calității imaginii. În Germania, pentru obținerea calificării în ecocardiografie, specialiștii sunt solicitați să realizeze un portofoliu de 100 de imagini cu secțiuni corect efectuate.

Pentru a ameliora vizibilitatea, ideal ar fi ca inima să fie examinată între 20-22 de săptămâni. Un studiu din Olanda a evidențiat faptul că secțiunea de patru camere integrată în examinarea standard a crescut rata de depistare a malformațiilor cardiace cu numai 4.5%; 44 de anomalii cardiace au fost diagnosticate după examinarea a 6922 feții, numai doi fiind depistați prenatal⁷⁷. Comparativ, Sharland și Allan⁷⁸ au demonstrat că învățarea directă poate crește rata de detecție. În sud-estul regiunii Thames, ecografistii nu numai că au fost instruiți să interpreteze imaginea de patru camere, dar și să depisteze 69% dintre toate malformațiile cardiace complexe. Acest studiu a fost sprijinit de Tegnander et al⁷⁹, care a analizat ratele de depistare de dinainte și după introducerea programului de învățare; rata de detecție a crescut de la 18 la 39%. Instruirea a continuat cu evaluarea vaselor mari, ceea ce a crescut rata de depistare peste 60%. Recent, Garne et al⁸⁰ au analizat eficiența screening-ului malformațiilor cardiace în 20 de centre europene. S-a observat faptul că programele impuse de screening au crescut rata de depistare. Cea mai mare rată a fost detectată în Țările de Vest (20-48%), cu excepția Danemarcei, Olandei față de Țările de Est (Croatia, Lituania, Ucraina), care nu au avut un screening stabilit.

De aceea, un program de instruire și un program de screening stabilit, par să fie cele mai bune strategii în creșterea ratelor de depistare a malformațiilor cardiace.

Aspectul constrângerii sub raport temporal, poziția neadecvată a fătului, sunt cele mai discutate aspecte în unitățile ce realizează screening-ul de rutină. Poziția fătului nu pare a fi cea mai mare problemă pare asociată cu îndemânarea examinatorului - cât de abil este acesta în

obținerea secțiunilor într-un timp cât mai scurt. Problemele temporale pot fi surclasate prin o mai bună gestionare a timpului acordat diferitelor părți ale examinării. În cazul unui făt așezat într-o poziție nefavorabilă examinării, mama este rugată să revină peste 30-60 minute. De regulă, fătul își schimbă poziția în acest interval de timp. Pacienta poate fi reevaluată între 2 programari, insistând pe secțiunea examinată necorespunzător.

2. Anomalia nu este depistată

Termenul de secțiune de patru camere poate sugera faptul că anomaliile pot fi prezente numai în momentul în care această imagine nu este surprinsă. În screening, ar trebui să existe dovezi clare care să definească un cord suspect de anomalie. Astfel de dovezi sunt prezente pentru alte structuri fetale, în special când sunt realizate măsurătorile (ex. ventriculul cerebral lateral 10 mm, cisterna magna 10 mm, 6 mm pentru definirea pielectaziei, AFI 2 cm pentru diagnosticul oligoamniosului, lungimea femurală sau circumferința abdominală sub a V-a percentilă, translučența nucală mai mare decât a 95-a percentilă). Modificările sugestive pentru malformațiile cardiace sunt cunoscute cel mai bine de către specialiștii în ecocardiografia fetală și sunt deseori omise în examenul ecografic de rutină. Acesta poate reprezenta cel de-al doilea motiv pentru omisiune în ciuda unui examen ecografic corect.

Mulți examinatori se așteaptă la modificări severe ale imaginii de patru camere sau o cardiomegalie evidentă care să fie asociată cu malformațiile cardiace. Totuși, unele defecte cardiace detectabile în secțiunea de patru camere sunt trecute cu vederea. Depistarea acestora se poate realiza prin examinarea atentă, inclusiv prin excludere. Respectarea strictă a unei "check-list" și cunoștințele asupra anomaliilor sunt absolut necesare pentru un diagnostic corect.

Există situații chiar dacă sunt rare în care malformațiile cardiace pot fi omise chiar și de către un expert, în ciuda vastelor cunoștințe și a unei examinări atente. Rata de sensibilitate în centrele specializate este cuprinsă între 80-90%. Factorii menționați anterior, precum: frecvența transductorului, vârsta gestațională, unghiul de insonare, timpul acordat unui consult și factorii materni (ex. obezitatea), pot fi asociați cu omiterea defectelor cardiace. În cazul în care defectul cardiac este de dimensiuni reduse și vârsta gestațională este mică, malformația poate trece neobservată.

Sugestii

Procesul de instruire nu trebuie să includă numai modul de a obține imaginea de patru camere, ci și modelul anomaliilor detectabile. Ar trebui predate și trucurile cu ajutorul cărora anomaliile pot fi depistate sau excluse. Profesorul ar trebui să predea atât cele mai frecvente malformații cardiace, cât și pe cele întâlnite mai rar în practică, dar mai ales să indice semnele prenatale ale anomaliilor care ar trebui să ridice un semn de întrebare.

În cazul defectului septal atrioventricular, secțiunea de patru camere poate fi surprinsă, iar defectul ce se observă la nivelul crucii cordului, poate fi omis. Anomalia poate fi suspectată în cazul în care secțiunea cordului este mărită iar diferitele faze ale ciclului cardiac analizate prin tehnica cine-loop. În diastolă, defectul interatrial și interventricular se poate vedea cu ușurință în centrul cordului. În sistolă, când valvele sunt închise, acestea se află la un nivel mai jos decât în mod normal.

În coarctația de aortă există o discordanță tipică între dimensiunile ventriculului drept și stâng, dar cordul prezintă o contractilitate normală.

În unele hipoplazii de cord drept sau stâng, camerele pot apărea ca și cum ar avea dimensiuni normale, iar defectul să fie omis. Recunoașterea unei contractilități reduse într-o cameră anormală ajută la diagnostic.

Persistența venei cave superioare stângi poate fi asociată cu o anomalie cardiacă: în secțiunea transversală a acestei vene poate fi observat un mic chist la nivelul marginii atrului stâng.

Cordurile univentriculare sunt cele mai ușor de diagnosticat, comparativ cu malformațiile descrise anterior. Într-un studiu multicentric, evaluarea prevalenței și spectrul anomaliilor cardiace depistate prenatal în UK, Bull⁸¹ a descoperit faptul că 69% dintre toate inimile univentriculare și 66% dintre toate hipoplaziile cardiace stângi, au fost diagnosticate prenatal, comparativ cu numai 38% dintre toate defectele de sept atrioventriculare.

3. Anomaliile dezvoltate în utero

Progresia experienței în ecocardiografia fetală a demonstrat că nu toate malformațiile cardiace sunt prezente în primele două trimestre de sarcină - ele se pot dezvolta tardiv în utero. Acest aspect a fost demonstrat în cazul obstrucțiilor valvelor semilunare stângi sau drepte^{82.83.84.85} și în cazul altor condiții⁸⁶. Cazurile în care un cord documentat a fi normal la examenul ecografic în timp real și cu efect Doppler să dezvolte o hipoplazie a cordului drept sau stâng sunt rare. În majoritatea cazurilor cordul cu disfuncție ventriculară stângă sau dreaptă a asociat stenoza severă aortică sau pulmonară în timpul celui de al II-lea trimestru. Urmărirea în trimestrul III a relevat (anatomic sau hemodinamic) atrezia valvulară sau absența dezvoltării cavității ventriculare. Insuficiența tricuspidiană se poate agrava sau se poate rezolva, în funcție de condițiile de bază.^{87.88.89.90.91}

Rabdomiomul reprezintă o altă anomalie cardiacă prezentă rareori în cel de-al doilea trimestru, dar care poate fi depistată la o vârstă gestațională mai mare.

Diagnosticarea malformațiilor cardiace precoce în sarcina a fost din ce în ce mai facilă în ultimii ani, ca urmare a extinderii ecografiei de prim trimestru (11-14 săptămâni) ocazie cu care

detectarea translucenței nucleare crescute ca factor de risc pentru defectele cardiace a impus examinarea avansată a cordului.

Sugestii

Depistarea corectă a unor malformații cardiace izolate, severe sau în asociere cu o altă malformație poate conduce la terminarea sarcinii în trimestrul III. În numeroase cazuri cu malformații cardiace izolate depistate nașterea s-a produs într-un centru terțiar cu secție de neonatologie. Yagel et al ⁹² au analizat impactul vârstei gestaționale asupra depistării malformațiilor cardiace. În sarcina mică (11-16 săptămâni), 64% dintre malformațiile cardiace au fost depistate, iar numărul acestora a crescut până la 81% în trimestrul II, când s-a efectuat cea de-a doua examinare, la 20-22 săptămâni. Această rată este similară unui grup examinat pentru prima oară la 20-22 săptămâni, în care au fost depistate 78% dintre malformații. O examinare ecografică suplimentară în trimestrul III a evidențiat o detectabilitate cumulativă de până la 85% în ambele grupuri.

4. Anomaliile cardiace sunt nedetectabile în secțiunea de patru camere

Este binecunoscut faptul că secțiunea de patru camere nu poate diagnostica majoritatea anomaliilor cardiace⁹³. Multe anomalii conotruncale sunt asociate unei imagini de patru camere normale. De aceea, aceasta reprezintă o metodă de screening nesatisfăcătoare în depistarea anomaliilor de mari vase. Examinarea secțiunii de patru camere de rutină la examenul prenatal, va omite anumite malformații cardiace severe dacă nu sunt observate și alte modificări, precum defectul septal ventricular sau cavitate ventriculară de dimensiuni mici. Exemple de astfel de anomalii sunt: transpoziția de vase mari, tetralogia Fallot, trunchiul arterial comun sau arcul aortic întrerupt. Secțiunea de patru camere în timp real, poate omite anumite defecte cardiace, dar care pot fi depistate prin Doppler color, cele mai frecvente anomalii care intră în această categorie fiind: defectul de sept ventricular, insuficiența tricuspidiană, care se regăsesc în numeroase patologii fetale⁹⁴. Puține defecte sunt depistate numai postnatal, precum coarctația de aortă, defectul atrial secundar și persistența canalului arterial.

Sugestii

Analiza ecografică a cordului reprezintă o examinare în dinamică și nu ar trebui realizată numai secțiunea de patru camere ci și evaluarea vaselor mari²¹. De peste 15 ani, imaginea de patru camere a fost propusă a face parte din examenul ecografic de rutină. Câteva generații de echipament ecografic au fost utilizate și s-a acumulat multa experiență în medicina fetală. Numeroși examinatori cu experiență sunt în căutarea unor markeri subtili a anomaliilor cromozomiale, evitând evaluarea vaselor mari la examenul de rutină. Achiron et al ⁹⁵ au examinat 5400 de sarcini aflate în trimestrul II, rezultând o rată a malformațiilor cardiace congenitale de 48% în cazul evaluării numai a secțiunii de patru camere și 78% în urma adăugării unor

examinari suplimentare. Rata de depistare poate fi comparată cu cea a studiului lui Carvalho et al⁹⁶, în care evaluarea tracturilor de ejeție ventriculară la examenul de rutină între 18-23 de săptămâni, a fost de 75%. Folosirea de rutina a efectului Doppler color în timpul analizării cordului ajută la creșterea ratei de depistare. Acest aspect este mai controversat decât problema abordată anterior și a fost discutat în studii recente. Echipamentul Doppler este disponibil pentru screening- în fiecare țară. Pe de altă parte este greu de acceptat că în anumite centre screening-ul prenatal este realizat cu un echipament dotat cu facilități precum Doppler dar această funcție nu este utilizată de rutină și rezervată doar cazurilor în care sunt suspectate anomaliile cardiace. Studiul subliniază avantajele Doppler-ului color și modul în care acesta crește acuratețea ecocardiografiei.

Ca un corolar al discuției despre secțiunea de patru camere putem concludiona:

- examinarea cordului fetal trebuie realizată la toate sarcinile de trimestru II. Ideală ar fi perioada 20-22 de săptămâni de gestație, folosindu-se un transductor de 5MHz.
- imaginea ar trebui mărită, iar funcția cine-loop utilizată pentru analiza diferitelor faze ale ciclului cardiac.
- evaluarea secțiunii de patru camere, în mod corespunzător, poate reduce numărul de erori și poate crește acuratețea examinării. Examinatorul trebuie să fie antrenat și analizeze și vasele mari, pentru evaluarea completă a cordului fetal⁹⁷.
- examinatorul ar trebui să folosească o "check list" și să fie familiarizat cu posibilele anomalii. Dacă examinarea este realizată în trimestrul III, cordul ar trebui evaluat pentru detectarea unor posibile anomalii care nu s-au dezvoltat în trimestrul al doilea sau care au fost omise în acea perioadă.
- dacă examinarea Doppler este posibilă, aceasta ar trebui utilizată de rutină la fiecare examen ecografic.

Prognosticul pe termen scurt al malformațiilor congenitale cardiace în raport cu screening-ul ecografic prenatal

Există un studiu care a cuprins 3633 de feți malformați, ce au fost introduși în baza de date Eurofetus, dintre care 798 au prezentat malformații cardiace. S-a comparat prognosticul pe termen scurt al cazurilor cu malformații cardiace detectate ecografic prenatal cu cel al cazurilor ale căror malformații nu au fost depistate prenatal. Malformațiile cardiace izolate și asociate, dar și gradul de severitate au fost evaluate separat. Parametrii urmăriți au cuprins întreruperea sarcinii, moartea intrauterină a fătului, decesul neonatal la mai puțin de șase zile postpartum, vârsta gestațională în momentul stabilirii diagnosticului și cea la care a survenit nașterea, modul nașterii și greutatea la

naștere. Din 798 de feți cu malformații cardiace congenitale, 595 au prezentat numai afectare cardiacă iar 203 au asociat și alte malformații. În 28% din cazuri s-a optat pentru întreruperea cursului sarcinii. Rata de supraviețuire a feților diagnosticați antenatal a fost mai mică în cazul celor cu malformații asociate. Nașterea prematură - sub 32 săptămâni, a fost frecvent întâlnită în rândul feților depistați antenatal cu defect cardiac. Malformațiile cardiace severe au fost diagnosticate precoce și s-au asociat cu o rată mare a avorturilor spontane și a întreruperii de sarcină. Severitatea defectelor cardiace crește sensibilitatea screening-ului, dar influențează negativ prognosticul. Acest studiu a evaluat evoluția feților cu defecte cardiace congenitale până la șase zile postpartum și s-a bazat pe datele obținute în urma unui program de screening de rutină, la o populație de gravide neselectate dintre cele cu risc.

Alte studii au analizat factorii ce pot influența sensibilitatea⁹⁸ examinării, relația dintre complexitatea și severitatea malformațiilor⁹⁹. Pentru ca o cohortă să fie reprezentativă, ar trebui evaluată o anomalie cu o frecvență apropiată celei întâlnite în întreaga populație. O diferență semnificativă între complexitatea și tipul anomaliei ar putea modifica rezultatele screening-ului asupra populației non-selective de gravide, prin modificarea structurii eșantionului. Incidența mai mare a anomaliei se poate datora introducerii în cohortă a unui număr mare de sarcini la risc, iar incidența scăzută poate apărea secundar excluderii malformațiilor, mai ales a celor anodine. În acest studiu, prevalența feților cu malformații cardiace congenitale a fost de 22%, fiind foarte apropiată de cea raportată general pentru populația europeană, de 25.9%¹⁰⁰. Malformațiile cardiace izolate sunt mai rar întâlnite decât cele asociate altor malformații, sunt diagnosticate tardiv și au o rată mai mică de întrerupere a sarcinii. Malformațiile cardiace asociate nu sunt diagnosticate antenatal, ele prezentând un prognostic mult mai sumbru decât malformațiile izolate. Sensibilitatea screening-ului antenatal al malformațiilor izolate a fost mult mai mică decât cea a malformațiilor asociate¹⁰¹. Dintre feții cu malformații cardiace izolate, 12% au fost afectați de anomalii severe (clasa A) și 54% de anomalii mai puțin severe (clasa C), sensibilitatea screening-ului fiind de 49%, respectiv 5%. Clasa C a inclus un număr crescut de defecte de sept ventricular, 46% din cohortă, de regulă benigne. Feții cu malformații cardiace asociate și izolate severe (clasa A) au avut o rată de depistare prenatală mai crescută.

Factorul principal care determină decizia de întrerupere a sarcinii, este reprezentată de calitatea vieții copilului. Incidența anomaliilor cardiace asociate cu cele cromozomiale influențează decisiv rata terminării sarcinilor^{102,103}. Complexitatea malformațiilor contribuie la întreruperea sarcinii, între 52%^{5,104} și 91%¹⁰⁵. În acest studiu, cuplurile cu feți cu malformații asociate au ales terminarea sarcinii în proporție de 37%. Pentru 52% din feții cu malformații izolate incluși în clasa A s-a optat pentru întreruperea sarcinii.

Vârsta gestațională în momentul depistării malformației are un impact semnificativ asupra deciziei de întrerupere a sarcinii. În unele țări europene există o limită de vârstă gestațională până la care sarcina poate fi întreruptă, iar decizia părinților putându-se schimba odată cu creșterea vârstei de gestație. Malformațiile cardiace asociate au fost depistate cu patru săptămâni mai devreme decât cele izolate. Rata întreruperilor de sarcină a ajuns la 70% în cazurile diagnosticate înainte de 19 săptămâni, scăzând la 61% pentru cazurile diagnosticate înainte de 23 de săptămâni¹⁰⁶. În acest studiu, rata terminării sarcinilor a fost de 57%, în cazul anomaliilor depistate înainte de 24 de săptămâni. Regulile ce guvernează întreruperea sarcinilor secundar malformațiilor sunt diferite în cele 14 țări în care studiul a fost realizat. În UK, întreruperea sarcinii poate fi efectuată până la 28 de săptămâni de gestație în cazul malformațiilor severe⁷. În țări precum Franța, Belgia, Olanda, nu există o limită a vârstei gestationale pentru întreruperea sarcinii. În Franța, rata întreruperilor de sarcină a ajuns la 47% în cadrul unui screening de rutină realizat asupra unei populații non-selective¹⁰⁷. Absența unei limitări de vârstă, va scădea rata întreruperilor de sarcină și va permite stabilirea unui diagnostic precis, care nu este afectat de limita de timp.

În România întreruperea cursului sarcinii din motive medicale este permisă până la 24 de săptămâni de sarcină conform Codului Penal. (art 201 din Codul Penal). Și după această vârstă de sarcină este permisă întreruperea cursului sarcinii ”în scop terapeutic”, sintagmă extrem de vagă și care nu este clar dacă acoperă sau nu situația malformațiilor congenitale tardiv descoperite.

Întreruperea sarcinii poate fi considerată o opțiune consecutivă diagnosticul antenatal, desi odată cu progresele tratamentului medical și chirurgical, proporția celor care vor alege aceasta alternativa scade. Faptul că diagnosticul antenatal se asociază cu un prognostic nefavorabil este atestat de o serie de studii.^{5,6,7,9,108}. Chiar și după excluderea întreruperii de sarcină, mortalitatea perinatală rămâne semnificativ crescută la cei diagnosticați antenatal (46%), față de copiii la cei diagnosticați postnatal (10%). Diagnosticul ecografic antenatal nu este responsabil de prognosticul nefavorabil, ci severitatea malformației, care joacă un rol major în prognosticul bolii. Au fost evaluate influența severității leziunilor cardiace și proporția severității acestora asupra ratei de mortalitate în grupul diagnosticat antenatal. În grupul diagnosticat antenatal 85% dintre copii au prezentat malformații severe (clasa A și B), proporția fiind semnificativ mai mare decât cea din grupul diagnosticat postnatal. Chiar și malformațiile mai puțin severe (clasa C) depistate antenatal au avut un prognostic mai slab decât cele depistate postnatal. De exemplu, defectul de sept ventricular s-a încadrat în categoria C, deoarece marea majoritate a acestora au fost benigne. Totuși, unele dintre aceste defecte sunt severe, având un prognostic sever.

Screening-ul ecografic scade prevalența malformațiilor cardiace congenitale la naștere și în special a anumitor defecte observate la termen. Astfel antenatal au fost diagnosticate 54%

dintre cazurile de hipoplazie de cord stâng, 50% dintre acestea au optat pentru întreruperea sarcini iar 90% din feții născuți au murit la șase zile postpartum. În cazurile în care diagnosticul antenatal nu a fost stabilit, 76% dintre copii au murit înainte de a atinge cele șase zile.¹⁰⁹.

Diagnosticarea antenatală a leziunilor severe ar trebui să reducă prevalența malformațiilor cardiace la naștere, datorită întreruperilor de sarcină. Pe de altă parte, diagnosticul antenatal poate permite o rată mai mare de supraviețuire a feților cu malformații cardiace severe dar tratabile, precum s-a demonstrat în alte studii^{110,111}. De exemplu, feții cu transpoziție de vase mari vor beneficia de diagnostic antenatal datorită mortalității pre- și postoperatorii nule¹⁴. Pana și malformațiile cardiace severe care necesita tratament chirurgical la scurt timp după naștere, au o rata a morbidității mai scăzută, iar prognosticul se va îmbunătăți odata instituirea unui tratament înainte de apariția simptomatologiei^{112,113}. Rezultate similare au fost obținute în cazul coarctăției de aorta¹¹⁴. Acest subiect a fost dezbătut recent¹¹⁵, iar studiile realizate ulterior au demonstrat beneficiul real oferit de către diagnosticul antenatal.

Nașterea prematură și greutatea mică la naștere sunt frecvent întâlnite în grupul diagnosticat antenatal, complexitatea leziunilor pot favoriza nașterea prematură, feții cu malformații asociate născându-se mai devreme decât cei cu malformații izolate.

În concluzie, depistarea antenatală a malformațiilor cardiace este asociată cu o rată de supraviețuire scăzută la șase zile postpartum și cu o vârstă gestațională mică la naștere. Acest lucru se datorează în principal faptului că anomaliile sunt mai severe la feții ale caror defecte au fost depistate antenatal. Cazurilor cu feți malformați, depistate antenatal, necesită amniocenteză sau o examinare ecografică mai amanunțită. Întreruperea sarcinii este o alternativă rezonabilă a malformațiilor severe detectate precoce în sarcină. Totuși, limita vârstei gestaționale impuse pentru întrerupere de sarcină poate influența negativ decizia. Creșterea sensibilității screening-ului antenatal, mai ales pentru malformațiile cardiace congenitale izolate ar putea ameliora rata de supraviețuire și reduce morbiditatea.

PROPUNERI PENTRU ECOGRAFIA CARDIACĂ FETALĂ

- screening-ul prenatal pentru anomalii cardiace fetale (Grad 2C). Diagnosticul prenatal al malformațiilor cardiace permite părinților să fie informați cu privire la tipul anomaliei, gravitatea și prognosticul acesteia, opțiunile de tratament, înainte și după naștere, să ia decizii referitoare la continuarea sau întreruperea sarcinii precum și planificarea nașterii în condiții optime. În funcție de leziune, diagnosticul prenatal poate reduce morbiditatea și mortalitatea perinatală.
- Vârsta gestațională optimă pentru screening-ul de anomalii cardiace fetale structurale este de 18 până la 22 de săptămâni de gestație. Cu toate acestea, unele afecțiuni cardiace fetale sunt detectate

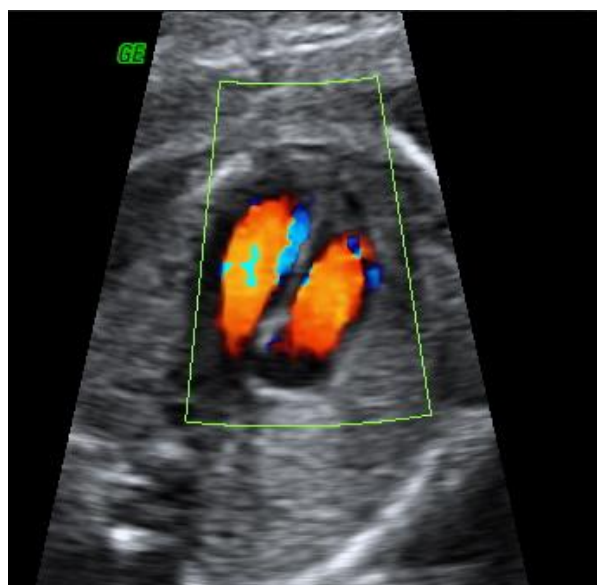
mai târziu în sarcină. Aritmiile fetale, miocardita / cardiomiopatia, insuficiența cardiacă, insuficiența sau stenoza valvulară și tumorile cardiace au debut variabil. Defectele septale ventriculare/atriale mici, leziunile valvulare minore, conexiunile parțiale / unice anormale de vene pulmonare și anomaliile arterelor coronare nu sunt adesea detectate prenatal

- O evaluare de bază a cordului fetal ar trebui să includă o imagine de patru camere, emergența vaselor mari și imaginea de trei vase și traheea.
- Ecocardiografia fetală trebuie efectuată la feții cu un risc mai mare de boli cardiace congenitale față de populația generală
- Depistarea unei anomalii cardiace impune analiza morfologică detaliată a fătului deoarece anomaliile extracardiace sunt detectate în cel puțin 20 până la 40 % din feții cu un defect cardiac iar 4 % dintre pacienții cu anomalii cardiace au un sindrom identificabil.
- Feții cu malformații cardiace au un risc crescut de anomalii genetice, în special aneuploidii sau deleție 22q11, la acești feți; frecvența anomaliilor genetice depinde de leziunea specifică. Cele două abordări principale pentru testarea genetică sunt (1) bandarea G a celulelor fetale obținute prin amniocenteză, cu fluorescența în hibridizare în situ (FISH) pentru a evalua microdelețiile, cum ar fi 22q11, care nu sunt detectabile prin tehnici de benzi vizuale și (2) microarray cromozomial, care detectează anomaliile cromozomiale submicroscopice în 5% sută din feții cu anomalii detectate ultrasonografic și cu cariotip normal la bandarea G.
- Necesitatea, sincronizarea și frecvența reevaluărilor ecografice sunt dictate de natura și severitatea leziunii, asocierea insuficienței cardiace, mecanismul de progresie a bolii, precum și opțiunile disponibile pentru intervențiile prenatale sau postpartum. Este necesară cel puțin o reevaluare ecografică la începutul trimestrului III pentru a detecta anomalii agravate sau nu au fost diagnosticate mai devreme în sarcină.

- Nașterea trebuie planificată în cadrul unei instituții cu nivelul adecvat de îngrijire pentru mamă și nou-născut. Nașterea prin operație cezariană este recomandată doar pentru indicații obstetricale standard.

- Evaluarea riscului de evoluție nefavorabilă în sala de naștere sau în timpul primelor câteva zile de viață este specific bolii.

Imagine 4: Imagine 4 camere Doppler color (arhiva personală)



ABORDAREA INTERNAȚIONALĂ A MALFORMAȚIILOR CARDIACE CONGENITALE

Diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale structurale severe în Europa

Evaluarea frecvenței cu care malformațiile congenitale structurale severe sunt detectate în Europa și a vârstei gestaționale la momentul identificării malformațiilor fetale au făcut obiectul unui studiu.

Datele au fost obținute din 17 registre europene bazate pe o populație de malformații congenitale (EUROCAT) din perioada 1995-1999. Au fost incluși toți nou-născuți vii, decesele fetale și sarcini diagnosticate cu una sau mai multe dintre următoarele malformații: anencefal, encefalocel, spina bifida, hidrocefalie, transpoziția marilor vase, hipoplazia cordului stâng, defecte ale membrelor, agenezie renală bilaterală, hernie diafragmatică, omfalocel și gastroschizis.

Imagine 5 : Arcul aortic (arhiva personală)

Malformațiile congenitale majore sunt raportate în procent de cel puțin 2% totalul feților¹¹⁶ și au un impact major asupra mortalității și morbidității perinatale și infantile în copilărie. Pe parcursul ultimelor decenii, un număr tot mai mare de malformații congenitale au fost



diagnosticate prenatal prin investigații ecografice^{117,118,119}. Cele mai multe studii publicate anterioare s-au concentrat asupra spitalelor selectate, unde procedurile întreprinse au fost descrise în mod clar în conformitate cu protocoalele de cercetare.

Unul dintre scopurile diagnosticului prenatal este de a crește posibilitatea de gestionare optimă a sarcinii în ceea ce privește îngrijirea prenatală, pregătirea nașterii la nivelul de specialitate optim și planificarea tratamentului post-natal al copilului. Pe de altă parte, tratamentul intrauterin al unor malformații a avut rezultate dezamăgitoare¹²⁰.

Rezultatele EUROCAT

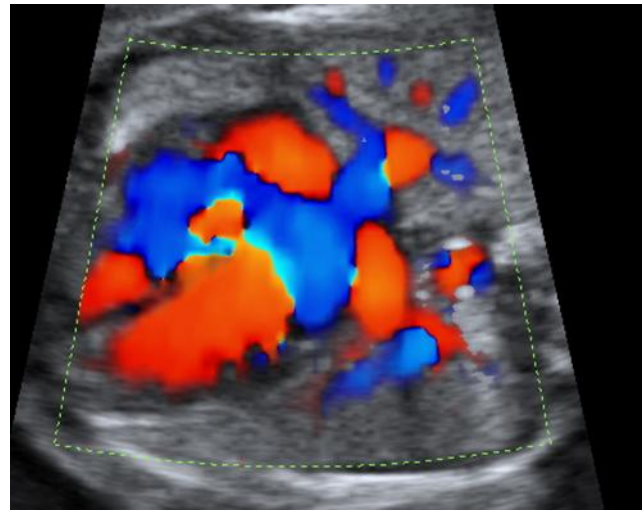
Majoritatea cazurilor, cu excepția omfalocelului, nu au fost asociate cu anomalii cromozomiale. A existat o mare variație a ratei de diagnostic prenatal, de la 94% pentru cazurile cu anencefal la 27% pentru cazurile cu transpoziția arterelor mari. Întreruperea sarcinii a fost

efectuată în mai mult de jumătate din cazurile diagnosticate, cu excepția cazurilor de transpoziție a vaselor mari, hernie diafragmatică și gastroschizis. În cazul defectelor severe ale membrilor, 56 din 101 (55%) de cazuri au fost diagnosticate prenatal și 43 (43%) din cazuri au ales întreruperea sarcinii.

Per total, 69% dintre malformații au fost diagnosticate înainte de 24 de săptămâni de gestație, 24% au fost diagnosticate după 24 de săptămâni sau mai târziu, iar pentru 7% vârsta gestațională la descoperirea diagnosticului a fost necunoscută. Doar 7% din cazuri cu anencefalie au fost diagnosticate tardiv (24 săptămâni sau mai târziu), în timp ce mai mult de o treime din cazurile cu hidrocefalie, transpoziția arterelor mari și hernie diafragmatică au fost diagnosticate la 24 de săptămâni sau mai târziu. Pentru nou-născuții vii, vârsta gestațională medie la naștere a fost de 37 de săptămâni pentru cazurile cu diagnostic prenatal și 39 de săptămâni pentru cazurile cu diagnostic postnatal. Datele studiului fac referire la malformații structurale severe detectabile prin ecografie prenatală. Sindromul Down a fost analizat separat¹²¹.

Imagine 6: Imagine Doppler cordul per ansamblu (colecție personală)

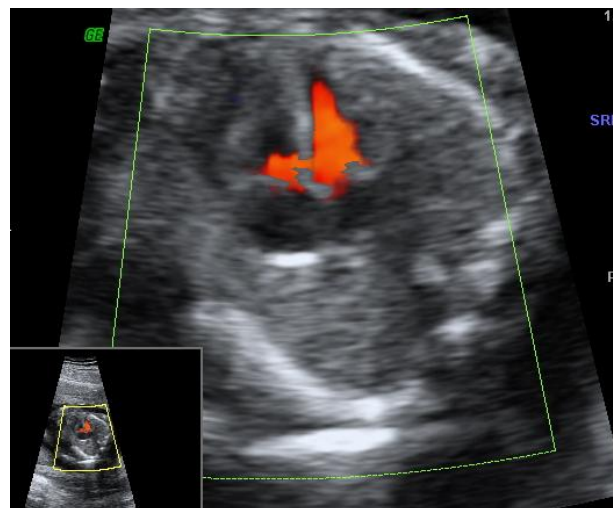
Cercetările facute arată variații mari ale ratei de diagnostic prenatal al malformațiilor în diferitele țări europene.^{122,123,124,125}. Aceste diferențe pot fi explicate prin politici diferite de screening, percepții diferite ale femeilor gravide față de screening-ul prenatal, neomogenitatea dotării tehnologice și



și nivelului de instrucție al ecografiștilor precum și limite ale vârstei gestaționale pentru întreruperea de sarcină. Datele referitoare la întreruperile de sarcină pentru 1000 nașteri indică impactul potențial al diagnosticului prenatal și al intreruperii de sarcină asupra mortalității perinatale. Nu toate intreruperile de sarcină cu malformații incluse în acest studiu ar fi contribuit la mortalitatea perinatală în cazul în care sarcina ar fi continuat. Rata de mortalitatea perinatală de la 1.02 la 1000 de nașteri ar trebui să fie comparată cu datele publicate privind mortalitatea perinatală în Europa, care este la nivelul de 5,4 la 1000 de nașteri în Suedia și Finlanda¹²⁶ și 5.6 din Germania¹²⁷.

Au existat unele variații în prevalența celor 11 malformații între registre, dar majoritatea regiunilor au avut o prevalență cuprinsă între 3 și 5 la 1000 născuți. În cazul hidrocefaliei, prevalența variază în 1.6-22.2 la 10 000 de nasteri¹²⁸.

Proporția cazurilor cu hidrocefalie variază între registre de la 9% (Croația) până la 25% (Mainz și Paris). Prin urmare, diferențele de număr care includ cazuri cu hidrocefalie, pot explica o proporție considerabilă din variația prevalenței. Pentru anencefalie și agenezie renală bilaterală, supraviețuirea nu este posibilă și pentru aceste două malformații ratele de detectare prenatală precum și ratele de întrerupere a sarcinii după diagnosticul prenatal, au fost foarte mari. La copii cu transpoziția vaselor mari, hernie diafragmatică și gastroschizis, o intervenție chirurgicală în perioada neonatală este necesară pentru supraviețuire^{129,130,131}. Pentru aceste cazuri, avantajul diagnosticului prenatal este dat de posibilitatea de îndrumare către un centru în care există chirurgie pedicatrică. Datele arată că o treime din sarcinile diagnosticate prenatal cu una dintre aceste trei malformații sunt întrerupte voluntar, comparativ cu mai mult de două treimi din sarcinile diagnosticate prenatal cu alte malformații din cele incluse în acest studiu. Se poate concluziona că prognosticul pe termen lung al fătului malformat are un impact major asupra deciziei luate de către părinți cu privire la întreruperea sarcinii. Aceasta a fost, de asemenea, concluzia unui studiu anterior, care a interviuat mamele¹³². Ecografia de screening la 16-18 săptămâni poate să omită hidrocefalia, hipoplazia inimii stângi și hernia diafragmatică care sunt evidente mai târziu, în timpul sarcinii. Aceste trei malformații au fost identificate la o vârsta gestațională a fost mai avansată față de celelalte malformațiile incluse în acest studiu, cu excepția transpoziției vaselor mari.



Imagine 7 : Imagine DSV Doppler color (colecție personală)

Studiul a arătat o diferență semnificativă a vârstei gestaționale la naștere pentru nou-născuții vii diagnosticați prenatal și postnatal. Dacă se ia în considerare o vârstă gestațională medie la naștere de 37 de săptămâni în cazurile diagnosticate prenatal, rezultatele indică faptul că jumătate din copii s-au născut prematur. Odată diagnosticată o malformație, obstetricianul poate fi tentat să inducă nașterea dar este esențial ca în aceste cazuri morbiditatea ulterioară accentuată prin adăugarea prematurității.

Furnizarea și asimilarea screeningului prenatal, calitatea acestuia precum și "cultura" privitor la decizia de a continua sarcina este extrem de variabilă în țările europene. Aceasta impactează și variațiile în ceea ce privește mortalitatea perinatală și infantilă costurile pentru serviciile de sănătate pe care le presupun îngrijirile pentru anomalii congenitale.

Diagnosticul prenatal al malformațiilor cardiace la o populație generală de 30.149 feți- rata de depistare și rezultate

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea ratei de depistare a malformațiilor cardiace congenitale într-o populație non-selectivă și a prognosticului acestora.

S-au înregistrat 30.149 de nou-nascuți, în perioada februarie 1991- decembrie 2001. Dintre aceștia, 29.460 (98%) de nou-nascuți au fost supuși unui examen ecografic prenatal. La examenul ecografic de rutină, realizat la aproximativ 18 săptămâni de gestație, s-a analizat secțiunea de "patru camere" și a tractelor de ejecție ale cordului fetal. Perioada de urmărire postpartum a fost de 2-13 ani.

Din 97 de malformații congenitale cardiace majore, 55 (57%) au fost detectate prenatal. 44% dintre malformațiile congenitale cardiace au fost izolate, 67% asociate altor malformații, iar 48% dintre malformații afectat vasele mari. 38% dintre feții afectați au prezentat un cariotip anormal. Dintre cei 55 de feți cu malformații cardiace congenitale majore, 24 au asociat malformații severe sau letale ce au impus terminarea sarcinii, 8 au decedat în utero, 23 s-au născut vii, iar 15 dintre aceștia au supraviețuit până la 2 ani.

Studiul indică faptul că diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale cardiace este încă problematic, rata de detecție a acestora fiind de numai 57%. Malformațiile izolate sunt rar detectabile.¹³³

Studiul a analizat o cohortă de populație generală mare ceea ce împreună cu urmărirea rezultatelor pe un interval mare de 2-13 ani reprezintă puncte forte. Incluziunea rezultatelor patologice, ecocardiografiei postnatale și monitorizarea postpartum au asigurat acuratența studiului. Incidența malformațiilor cardiace congenitale (3.3/1000 feți) a fost în concordanță cu datele rezultate din alte populații fără factori de risc^{134,135,136}. Mai multe publicații cu referire la rata de detecție a malformațiilor congenitale cardiace s-au bazat pe secțiunea de patru camere și pe cea a vaselor mari^{137,138,139}. O comparație între aceste studii poate fi dificilă, având în vedere efectuarea acestora pe loturi diferite de populație, tipul de studiu, managementul obstetrical și clasificarea malformațiilor. Datele acestui studiu evidențiază faptul că analiza vaselor mari asociată imaginii de patru camere crește rata de detecție a malformațiilor cardiace de la 39% la 57%. Diagnosticul ecografic în cel de-al II-lea trimestru a fost îmbunătățit de la 26%² la 37%. Deși aceste rezultate sunt similare cu cele ale lui Carvalho et al, în care au fost depistate 38% de malformații congenitale cardiace majore într-o populație generală de feți examinați între 28-32 săptămâni, comparația este dificilă având în vedere că 80% dintre sarcinile incluse în studiul lor au efectuat un examen ecografic mai devreme de această dată, fiind diagnosticate 20% dintre malformațiile cardiace congenitale¹⁴⁰.

Vizualizarea unei secțiuni modificate de patru camere reprezintă cea mai frecventă indicație pentru ecocardiografia fetală extinsă, contribuind astfel la depistarea malformațiilor cogenitale cardiace^{141, 142, 143}. În acest studiu, 59% dintre malformațiile congenitale nediagnosticate prenatal nu au prezentat modificări în cadrul imaginii de patru camere. Pe de altă parte, s-a constatat a fi normală această secțiune în 47% din cazurile cu malformații cardiace izolate, indicând astfel faptul că aceasta nu este singura modalitate prin care se pot depista malformațiile cardiace. Wong et al¹⁴⁴ a comparat datele obținute în urma efectuării ecografiilor de rutină, într-un centru terțiar și non-terțiar, urmărind doar imaginea de patru camere modificată și a descoperit o diferență majoră între rata de detecție a malformațiilor: 78% versus 47% imagine patru camere modificată; 17% versus 7% nemodificată. Aceasta descoperire este puțin diferită de cea a acestui studiu, sugerând implicarea unor factori în momentul evaluării imaginii de patru camere, precum experiența operatorului, vârsta gestațională, poziția fătului, factori materni și timpul acordat^{145,146}.

Defectul septal atrioventricular reprezintă cea mai frecventă patologie cardiacă fetală, diagnosticată în 71% din cazuri, precum și în celelalte studii^{147,148,149}. Modificarea secvenței de patru camere este caracteristică defectului de sept atrioventricular; această modificare a fost observată în 58% dintre defectele cardiace izolate investigate. Pe de altă parte, 90% dintre defectele atrioventriculare din populația selectată au asociat și alte malformații. După cum s-a observat, un număr semnificativ mai mare de malformații cardiace majore a fost asociat și altor malformații, acesta fiind probabil și motivul unei rate de detecție crescute pentru defectele de sept atrioventricular¹⁵⁰.

Malformațiile izolate ar putea fi folosite pentru a evalua adevărata abilitate de a examina cordul fetal, acesta fiind singurul organ afectat. Deși datele au evidențiat o rată de detecție de numai 44%, aceasta a fost mult mai mare față de ratele obținute în alte studii (11-23%)^{15,17}.

În ultimii ani, măsurarea translucenței nucale între 11-14 săptămâni a devenit un examen de rutină în anumite țări, detectând astfel feții cu anomalii cromozomiale și malformații congenitale cardiace^{1,6}. Examenul ecografic de rutină efectuat înainte de 18 săptămâni a fost realizat numai la indicație. Totuși, 9% dintre malformațiile majore detectate au fost înregistrate înainte de 17 săptămâni; 5% din cei 9% care fost depistați înainte de examenul ecografic de rutină au prezentat o anomalie cromozomială, ceea ce susține faptul că translucența nucală reprezintă un marker al defectelor cromozomiale^{151,152} și cardiace^{153,154,155,156}. Deși anomaliile cromozomiale sunt înregistrate în majoritatea cazurilor, rata de detecție a malformațiilor poate fi crescută în cazul în care ecografia este folosită în mod sistematic în depistarea malformațiilor și este disponibilă întregii populații. 11% dintre malformațiile cardiace majore au fost diagnosticate după ecografia de rutină. Este binecunoscut faptul că natura anumitor malformații face dificilă depistarea acestora în prima jumătate a sarcinii^{157,158,159}, fiind greu de diagnosticat în al II-lea

trimestru. 82% dintre malformațiile cardiace congenitale au fost diagnosticate înainte de 22 de săptămâni, rata de detecție îmbunătățindu-se de la 39% până la 57%, totul datorându-se diagnosticării acestora în primul trimestru.

Principalul obiectiv în diagnosticarea prenatală a malformațiilor cardiace congenitale majore este reprezentat de detectarea acelor prognostice favorabile pe termen lung. În ciuda creșterii ratei de depistare, prognosticul este în continuare nefavorabil. Secțiunea de patru camere presupune depistarea a 50% dintre malformațiile cardiace congenitale majore¹⁶⁰, iar prin adaugarea analizei vaselor mari, rata de depistare ar trebui să crească. Studiile asupra populațiilor neselectate bazate doar pe efectuarea ecografiei de trimestru II au prezentat o rată de detectare cuprinsă între 19-61% din momentul includerii analizei vaselor mari¹⁶¹. Studiile ce au inclus efectuarea examenului ecografic atât în primul trimestru, cât și în cel de-al II-lea (20-24 săptămâni)¹⁶² indică o creștere a ratei de depistare de până la 75%. Este evident impactul pe care-l are ecografia efectuată la 11-14 săptămâni și avantajul acesteia după 20 săptămâni¹⁶³. Datele obținute arată că patru din șase malformații cardiace congenitale cu secțiune de patru camere normală fiind nedetectate la ecografia de rutină de la 18 săptămâni. Deoarece în Norvegia limita până la care se poate face întreruperea de sarcină este 22 de săptămâni, detectarea malformațiilor trebuie să aibă loc înainte pentru a oferi această opțiune.

Diagnosticarea prenatală a defectelor cardiace duct-dependente scade mortalitatea postnatală¹⁶⁴. Secțiunea de patru camere la feții cu malformații cardiace este frecvent normală la ecografia de rutină, încorporarea secțiunii de trei vase¹⁶⁵ și efectul Doppler¹⁶⁶ fiind considerate indispensabile în evaluarea vaselor mari. Analiza secțiunii de trei vase poate îmbunătăți detectarea tuturor malformațiilor cardiace cu modificări de flux arterial¹⁶⁷.

Prognosticul feților cu malformații cardiace diagnosticate postnatal a fost mult mai bun decât în cazul celor diagnosticați prenatal. Prognosticul slab al acestor feți s-a datorat cel mai probabil unei malformații cardiace severe în studiul realizat de Bull¹⁶⁸. 58% au asociat aberații cromozomiale letale sau patologii severe ce au apărut la o vârstă gestațională mică, iar restul (cu excepția Trisomiei 21) au dezvoltat anomalii ce necesitau intervenție chirurgicală. Absența morții în utero la feții nedetectați prenatal poate indica o malformație cardiacă mai puțin severă. Chiar și prin excluderea sarcinilor întrerupte, diferența între prognosticul celor două grupe a fost majoră. Comparând rezultatele studiului realizat de Bull cu cel al lui Bold et al constatăm că aceștia au obținut rezultate similare asupra celor 93 de malformații diagnosticate prenatal. În 36% dintre cazuri s-a optat pentru terminarea sarcinii - în acest studiu în 53%; rata morții fetale în utero a fost de 8% - în studiul Bull 15%. Pe de altă parte, 57% dintre nou-născuții vii au decedat, comparativ cu 35% din studiul Bull. După o urmărire de 3.8 ani, 34 dintre feții cu malformații detectate prenatal au supraviețuit - în cazul studiului Bull 27% au supraviețuit la 2 ani. În ciuda ratei scăzute

în rândul sarcinilor terminate în studiul Bold et al severitatea malformațiilor cardiace face dificilă prevenția decesului neonatal în cazurile diagnosticate prenatal. După o urmărire de 6 ani, în studiul Bull, nu a mai fost înregistrat niciun deces în rândul copiilor ce au supraviețuit până la 2ani. Acest lucru indică faptul ca primii 2 ani pot fi considerați perioada critica postnatală.

Cariotipul anormal și malformațiile extracardiace sunt frecvent asociate malformațiilor congenitale cardiace¹⁶⁹. Dintre malformațiile cardiace majore din aceste studii, 38% au asociat aberații cromozomiale, un număr puțin mai mare decât cei 25% rezultati într-un alt studiu, dar în concordanta cu un alt studiu efectuat pe un lot mai mare de pacienti¹⁷⁰. În cursul studiului, nu s-a urmărit strict microdeleția 22q11, ce se asociază defectelor cardiace conotruncale¹⁷¹; acest lucru poate ca a afectat incidența aberațiilor cromozomiale. Malformațiile asociate par sa joace un rol important nu numai în detectia prenatala a malformațiilor cardiace, dar și în prognosticul final¹⁷². 65% dintre malformațiile cardiace congenitale diagnosticate, au asociat și alte tipuri de malformații. Acest aspect este important în cazul în care malformația este depistată prenatal, iar părinții doresc informații asupra prognosticului¹⁷³. Prognosticul și consilierea depind foarte mult de prezența sau absența anomaliilor cromozomiale, dar și a malformațiilor asociate. Acest lucru demonstrează importanța evaluării citogenetice și datele privind follow-up-ul pe termen lung¹⁷⁴.

Date recente indică prognosticul îmbunătățit al nou-nascuților cu malformații cardiace diagnosticate prenatal^{31,175,176,177}, nu numai în perioada preoperatorie^{31,178,179,180, 181}, dar și în perioada postoperatorie¹⁸². Se considera faptul ca feții cu malformații cardiace nedetectati prenatal și care au decedat postnatal, ar fi putut supraviețui în cazul stabilirii unui diagnostic prenatal. Din punct de vedere etic, este necesar efortul de a incerca a crește rata de detecție a malformațiilor cardiace congenitale. Importanta depistării malformațiilor prenatal este sustinuta de neonatologi, dar și screening-ul postnatal (ce consta în electrocardiograma sau pulsoximetria)^{183,184,185,186}.

Pregătirea ecografistului reprezinta un alt element-cheie al depistării prenatale al malformațiilor cardiace congenitale^{187,188}. În datele prezentate aici, rata de depistare a fost de aproximativ 50% atât în randul malformațiilor izolate cu secțiune de patru camere normală sau modificata, cat și în randul defectelor ductal-dependente, subliniind atenția asupra cordului fetal în timpul unei ecocardiografii.

Diagnosticul și conduita în anomaliilor cardiace fetale: 10 ani de experienta intr-o singura institutie

Obiectivul acestui studiu efectuat de Perolo și colab a fost: evaluarea acuratetii ecocardiografiei fetale și depistarea malformațiilor cardiace în utero. Au fost extrase datele asupra malformațiilor cardiace fetale pe o perioadă de 10 ani (1991-2001)

Diagnosticul pozitiv al malformațiilor cardiace fetale a fost stabilit în cazul a 399 de sarcini cu o vârsta gestațională medie de 26.6 SA. Urmărirea postnatală a fost posibilă în 260 de

cazuri, diagnosticul prenatal fiind apreciat corect în 236 de cazuri (91%). Discrepanța a inclus 9 diagnostice fals-pozitive (6 defecte de sept ventricular și 3 coarctatii de aorta) și 15 cazuri în care diagnosticul de malformație cardiacă suspectată în utero a fost eronat. Din 142 de feteți, cu malformații cardiace izolate (fără malformații extracardiace asociate) ce s-au născut în acest centru, 114 au supraviețuit (80.2%) la un follow-up mediu de 38 săptămâni. În acest grup, anomaliile conotruncale și leziunile univentriculare au reprezentat malformațiile cel mai frecvent întâlnite, cu o rată de supraviețuire între 57%-87%. Sindromul hipoplaziei cordului stâng a constituit cea mai frecventă anomalie cardiacă congenitală izolată și a fost asociată cu o rată de supraviețuire de 37%¹⁸⁹.

Acuratețea diagnosticului și consilierea viitorilor părinți, reprezintă factori critici. Multe dintre malformațiile cardiace sunt severe, iar cuplurile decid terminarea sarcinii. Din mai multe puncte de vedere, diagnosticarea malformațiilor cardiace este dificilă. Este cunoscut faptul că riscul de a nu depista malformațiile cardiace la ecografiile de rutina este scăzut^{190,191}. Totuși, numeroase studii indica faptul că diagnosticul este cu atât mai corect apreciat, cu cât personalul este mai calificat. Importanța implicării unui cardiolog pediatric în stabilirea unui diagnostic a fost subliniată în mai multe cazuri.¹⁹² În acest centru, apelarea la cardiologul pediatru a condus la scăderea erorilor medicale. Rezultatele fals-pozitive (3.4%) au fost limitate la două patologii: defectul de sept ventricular și coarctatia de aortă. Supradiagnosticarea cazurilor de defect de sept ventricular poate fi pusă pe seama echipamentului de ultrasonografie limitat în evaluarea septului perimembranos la o vârstă gestațională mică, dar și pe seama rezoluției intrauterine a unor defecte. Similar, coarctatia de aortă este suspectată în mai multe cazuri, datorită semnelor indirecte (predominanța secțiunilor cardiace drepte, istmului aortic de dimensiuni reduse), care pot fi prezente și la feții normali. În acest studiu, diagnosticul antenatal izolat de defect de sept ventricular și de coarctatie de aortă a fost stabilit în 41% din cazuri, respectiv 79% din cazuri. Diagnosticul postnatal a fost diferit față de cel antenatal în 5.7% din cazuri. Probabil, o serie de factori au contribuit la eroarea diagnostică. De regulă, examinările ecocardiografice s-au practicat la o vârstă gestațională mare, având o slabă calitate imagistică. Cele mai importante erori au constat în diagnosticarea sindromului de hipoplazie a cordului stâng la doi feți cu ventriculi stângi de dimensiuni reduse, care la naștere au fost diagnosticați cu coarctatie de aortă.

În țările în care avortul este permis, proporția cuplurilor care solicită terminarea sarcinii în urma depistării precoce a unei malformații cardiace fetale este variabilă. Severitatea defectului cardiac, asocierea cu anomaliile extracardiace și posibilitatea tratării acesteia postnatal reprezintă factori importanți, ce influențează deciziile viitorilor părinți. În experiența noastră, rata terminării sarcinilor a fost relativ scăzută (38%), în ciuda severității leziunilor. Pacienții reprezintă populația selecționată din alte centre, în urma diagnosticării malformațiilor cardiace fetale. Aceste cupluri

caută consiliere, fiind deja dispuse la posibilitatea continuării sarcinii și tratarea copilului. Pe aceasta se bazează frecvența scăzută a malformațiilor extracardiace și hidropsul fetal. Cea mai frecventă malformație cardiacă izolată a fost hipoplazia cordului stâng, spitalul în studiu fiind unul dintre cele mai mari centre ce pot practica operații de tipul Norwood.

Beneficiul diagnosticului prenatal al malformațiilor cardiace este subiectul unor numeroase discuții. Datele de până acum sunt limitate. Majoritatea studiilor ce evidențiază starea nou-născuților ce ajung într-un centru de gradul III, nu au putut stabili beneficiul clar al diagnosticării prenatale^{193,194,195}. Desigur, aceste studii nu au inclus nou-născuții fără diagnostic prenatal și pe cei care au decedat înainte de a ajunge la un centru terțiar, ceea ce probabil a determinat supraestimarea rezultatului favorabil al cazurilor fără diagnostic prenatal.

Se raportează o serie de cazuri izolate de malformații cardiace diagnosticate în utero. Cele două mari categorii de leziuni cardiace depistate sunt reprezentate de malformațiile conotruncale și de leziunile univentriculare. Nou-născuții cu malformații conotruncale au supraviețuit în 90% din cazuri. Nu au fost asociate decese cu patologii precum tetralogia Fallot sau shunt dreapta-stânga. Nou-născuții cu transpoziție completă de vase mari izolată au supraviețuit în 10 din 12 cazuri. Aceste date sunt încurajatoare și se corelează cu operațiile postnatale^{196,197}. Trunchiul arterial comun diagnosticat în utero poate reprezenta excepția de la regulă. Deși cazurile sunt puține, toți nou-născuții cu trunchi arterial comun din studiu au decedat imediat după naștere datorită insuficienței cardiace netratabile. Medicii pediatri susțin că în majoritatea cazurilor, nou-născuții supraviețuiesc, dar totodată amintesc de numărul de intervenții ce trebuie realizate, care pot dura săptămâni, chiar luni de la naștere¹⁹⁸.

Nou-născuții cu leziuni univentriculare prezintă o rată de supraviețuire de 57%. Hipoplazia cordului stâng prezintă o rată de supraviețuire de 37%. Aceasta proporție este oarecum scăzută față de supraviețuirea post-intervenție afirmată în rapoartele pediatrice¹⁹⁹, dar similară cu celelalte două serii de hipoplazie de cord stâng diagnosticate în utero^{200, 201}. Prognosticul a fost favorabil pentru majoritatea cazurilor cu malformații cardiace diagnosticate prenatal. Nou-născuții cu coarctare de aortă, stenoza pulmonară, displazie tricuspidiană diferită de maladia Ebstein și fără hidrops, cu tahiaritmii severe au supraviețuit întotdeauna. Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că momentul propice pentru diagnosticarea malformațiilor cardiace fetale este la 16 săptămâni. Prognosticul malformațiilor conotruncale este favorabil, având o rată de supraviețuire de aproximativ 90%, similar concluziilor rapoartelor pediatrice. Leziunile univentriculare determină o supraviețuire de până la 50%. Sindromul de hipoplazie cardiacă stânga, unul dintre cele mai frecvente patologii izolate de malformații cardiace diagnosticate în utero prezintă o rată de supraviețuire de sub 40%. Rezultatele studiului acesta pot fi utilizate în consilierea viitorilor părinți, în urma stabilirii unui diagnostic de malformație cardiacă fetală.

Corelația dintre ecografia prenatală și examinarea anatomo-patologică

Concordanța dintre anomaliile detectate în cursul sarcinii și cele evidențiate la examenul anatomopatologic este deosebit de importantă deoarece permite realizarea unui audit care stabilește eficiența și acuratețea examinării. Din păcate examenul anatomopatologic nu este disponibil în toate centrele unde se efectuează avorturi terapeutice ceea ce face imposibilă stabilirea concordanței diagnostice. Kaasen și colab au condus un studiu extrem de important care a avut ca obiectiv evaluarea discrepanțelor dintre examenul ecografic și rezultatul autopsiei, în urma terminării sarcinii în trimestrul al II-lea efectuat pe 288 de avorturi în trimestrul al II-lea secundar malformațiilor fetale, diagnosticate ecografic în cadrul unei unități terțiare. A fost evaluată corelația dintre rezultatul ecografic și examinarea anatomo-patologică. Autopsia a fost efectuată în 274 de cazuri. În 160 din 274 de sarcini (58.4%), diagnosticul ecografic a fost confirmat histopatologic, iar în 86 de cazuri (31.4%) a fost infirmat. Din 64 dintre cazurile de malformații, 30 (46.9%) au fost considerate ca "detectabile". În 27 (9.9%) din sarcini, rezultatul ecografic nu a fost confirmat anatomo-patologic. Într-o singură sarcină, în urma examenului radiologic postmortem s-a confirmat diagnosticul ecografic. Concluzia a fost că: discrepanța dintre examenul ecografic și rezultatul autopsiei a fost observată în 40% din cazuri. Aceste dezacorduri confirmă necesitatea efectuării autopsiei în urma avortului²⁰².

În cadrul acestui studiu populațional, autopsia a fost realizată în 95% din cazuri, comparativ cu alte studii privind avorturile din trimestrul al II-lea, în care autopsia a fost efectuată la 79-87% din cazuri^{203,204,205}. S-a obținut o concordanță între diagnosticul ecografic și cel anatomo-patologic în proporție de 60% din cazuri^{206,207,208,209,210,211,212}. În mai multe studii, vârsta gestațională evaluată la examenul ecografic și cea la care s-a produs avortul nu a fost specificată²¹³. Atât pentru ultrasonografie cât și pentru autopsie, posibilitatea de a detecta malformații structurale depinde de vârsta gestațională; rata de depistare a malformațiilor este cu atât mai scăzută cu cât vârsta gestațională este mai mică²¹⁴.

Puține studii au inclus terminarea sarcinii datorită malformațiilor fetale detectate ultrasonografic²¹⁵. Studiile retrospective, precum în acest caz, prezintă limitări. Rezultatele obținute nu diferă față de rezultatele obținute în puținele studii prospective^{216,217,218,219}. Aceste studii prospective au inclus decesele neonatale, precum și terminarea sarcinii datorită unui cariotip anormal, fără detectarea ecografică a malformațiilor

Calitatea examinării ecografice este dependentă de calificarea personalului medical, dar și de dotarea echipamentului ecografic. Studiul a cuprins o perioadă de evoluție din punct de vedere tehnologic, dar care nu a condus la modificări privind acuratețea diagnosticului, probabil datorită cazurilor cu malformații severe, ce n-ar fi putut trece neobservate, indiferent de aparatură²²⁰.

Vârsta gestațională, poziția fătului, severitatea distorsiunilor în anatomia fetală, obezitatea maternă și polihidramniosul, pot contribui la reducerea acurateții examenului ecografic. Cu privire la cantitatea de lichid amniotic, frecvența polihidramniosului sau a oligoamniosului este semnificativ mai mare în sarcinile cu discrepanța între examenul ecografic și cel anatomo-patologic.

Nicio sarcină nu a fost intreruptă datorită diagnosticului ecografic fals-positiv. Într-un singur caz, examenul anatomo-patologic nu a confirmat diagnosticul ecografic. Examinările ecografică și radiologică sunt probabil metode mai eficiente în depistarea dispropoțiilor fetale²²¹.

Frecvența anomaliilor de cariotip din acest studiu este similară cu cea din celelalte studii^{5,14}. S-a observat o frecvență mai crescută a cariotipului anormal la feții cu discrepanță între examenul ecografic și cel anatomo-patologic. Este cu atât mai probabil ca să existe un cariotip modificat cu cât sunt mai multe organe afectate malformativ¹⁴. Categoriile cu discrepante pot prezenta malformații mult mai complexe decât categoriile fără discrepanțe între cele două examinări.

Modificările postmortem pot altera acuratețea autopsiei. Intervalul de timp dintre debutul avortului și expulzia fătului este variabil²²². Modificările postmortem apar încă din viața în utero, iar acestea continuă să se producă și după naștere. Acestea pot complica autopsia, câteodată făcând imposibilă examinarea. În mod evident autoliza ficatului și creierului, organe cu modificări rapide postmortem pot limita rezultatele autopsiei.

Studiile privind corelația dintre examenul ecografic și autopsie au inclus păreri subiective. Subiectul a cuprins o varietate de condiții, dintre care unele cu referire la un set complex de caracteristici patologice dificil de diagnosticat²²³.

Observațiile ecografice și cele autopsice au fost clasificate în funcție de pragul de detectabilitate (ex. "detectabil", "nedetectabil" sau "posibil detectabil"). O astfel de clasificare conține opinii subiective. Exemple de modificări depistate ecografic, considerate "posibil detectabile" sunt: efuziunea pericardică, micrognația, focare hiperecogene cardiace. Ecografia reprezintă o investigație în dinamică, utilizată în evaluarea modificărilor fiziologice și fiziopatologice (ex. mișcările fetale, viteza fluxurilor sangvine la Doppler) care nu se pot obține la examenul anatomo-patologic. Examenul ecografic, cât și cel anatomo-patologic sunt considerate tehnici suplimentare. În acest studiu anatomopatologul a avut acces la examenul ecografic înainte de a începe autopsia, ceea ce ar fi putut influența judecata acestuia¹⁶.

Anumite malformații nu au fost detectate la examenul prenatal, acestea fie apărând la nivelul structurilor mici, fie au constat în modificări minore în organe mari, precum ventriculi mici sau defecte atrioseptale. Prezența acestor malformații minore este importantă, ele putând modifica diagnosticul de la o malformație izolată la una asociată unui sindrom²²⁴.

În concluzie, concordanța dintre rezultatul ecografic și cel anatomo-patologic a fost prezentă în majoritatea cazurilor. Unele condiții ce au fost depistate numai de una dintre examinări relevă necesitatea efectuării ambelor investigații.

STUDIUL PERSONAL

Articole

1. **Liana Pleș**, Anca Ricu, Romina-Marina Sima, C.A. Ionescu “Coarctation of the aorta în a fetus with 46, xy, inv (9)(p12,q13) karyotype following în vitro fertilization”- Journal of Surgical Sciences 2016, ISSN 2360-3038
2. R Sima, M Burtea, **L Pleș** “Fetal ultrasound and neonatal diagnosis of congenital heart defects”- Journal of Surgical Sciences 2014, ISSN 2360-3038
3. **Liana Pleș** “Screeningul prenatal al afecțiunilor congenitale” Acta Medica Transilvanica anul XI nr 1 2006 pg 119-122
4. **Liana Pleș**, M Calomfirescu, N Pleș, “Evaluarea ecografică a cordului fetal - aspecte de bază” Medicina Modernă vol XIII nr 3 mar 2006 pg 147-152

Congrese (rezumat ISI)

1. **Liana Pleș**, Romina-Marina Sima, Marius Moga, Cringu Ionescu “Termination of Pregnancy-related Issues în Congenital Heart Defects”- oral presentation- J. Perinat. Med. 43(2015). DOI10.1515/pm-2015-2003, the congress held în Madrid(Spain) on November 3rd-6th

2. **L. Pleș**, M. Burtea, R. Sima, M.O.Poenaru, A Stanescu “Accuracy of ultrasound findings în fetal cardiac disease correlated with neonatal diagnosis” Ultrasound în Obstetric and Gynecology vol 40 suppl 1, sept 2012 issn 0960-7692 22nd World Congress ISUOG, Copenhaga

Congres national

1. **Liana Pleș**, Mihaela Burtea, **Romina Sima** „Ultrasound Findings And Neonatal Diagnosis în Fetal Cardiac Disease and Extra-Cardiac Associated Anomalies”, Congres SRUOG, 25-27 Octombrie Bucuresti, 2012;

Cursuri

-2012 Diplome Interuniversitaire Medicine Foetale Faculte de Medicine Paris Descartes 5;

19 - 20 nov 2011 Advances în Fetal Medicine Course;

6 – 7 nov 2010 Advanced Ultrasound Course (Cursuri Fetal Medicine Foundation).

- 17-18 febr 2012 „Advanced Sonographic Techniques for the Diagnosis of Congenital Anomalies and Fetal Ecocardiography”,

-Paris 3-4 iun 2011 „Advanced Gynecological Ultrasound: Early Pregnancy, Reproductive Medicine and Benign Gynecology”, Londra;

- 5 -6 febr 2010 „ Congenital Anomalies and Fetal Echocardiography”, Londra; (Cursuri ISUOG).

Memoire pentru Diplome Interuniversitaire Medicine Foetale Faculte de Medicine Paris Descartes -2012

Material și metodă:

Studiu retrospectiv efectuat între ianuarie 2010- mai 2012 asupra feților cu anomalii congenitale cardiace diagnosticați în unitatea noastră.

În acest interval au fost examinați ecografic un număr de 4749 feți. Examinările au fost efectuate în scop screening pentru anomalii congenitale între 18 și 24 de săptămâni de sarcină.

În fapt au existat mai multe examene ecografice dar deoarece numai numărul enunțat mai sus de sarcini s-au finalizat în unitatea noastră permițând corelarea diagnosticelor ante și postpartum ne-am referit la acestea.

Examinare s-a făcut în regim de screening fără ca examinatorii să fie informați inițial de existența unor factori de risc sau în cazurile referite de anomalii suspectate în alte unități. Ulterior însă existența factorilor de risc sau suspiciunile de anomalii au fost consemnate.

Ecografiile au fost efectuate de 2 examinatori antrenați și certificați în ecografie prenatală Dr. L P și Dr.PM, utilizând aleator cu două tipuri de mașini disponibile: Logic General Electric și Mindraz Expert dotate cu sonde abdominale cu frecvență de 3,5-7 Mhz, Doppler pulsat, color și power, cine loop și posibilitate de stocarea a imaginilor.

Examinarea cordului a cuprins atât examinarea de bază cât și extinsă în cazurile de anomalii ale imaginilor de bază. Acestea au fost pentru fiecare făt: (conform recomandărilor ISUOG).

1. situsul abdominal: poziția inimii și a stomacului, localizarea aortei și a venei cave inferioare.
2. imaginea de 4 camere două atrii și două ventricule de mărime egală, crucea cardiacă, inserția normală și mișcarea valvelor atrioventriculare
3. imaginea de 5 camere cu continuitatea între rădăcina aortei și septul interventricular
4. trunchiul pulmonar în axul scurt al cordului cu ramificarea arterei pulmonare
5. încrucișarea între aortă și trunchiul pulmonare
6. imaginea de trei vase cu trahea

Inițial au fost consemnate statusul normal al cordului sau aparenta anomalie caz în care s-a procedat la examinarea extensivă cu definirea situsului visceratrial, a conexiunilor atrioventriculare și ventriculoarteriale, imagini ale arcului aortic și ductului arterial, conexiunile venoase pulmonare și sistemice. În acest scop au fost utilizate și tehnica Doppler pentru a evalua

velocitatea fluxurilor intracardiace, la nivelul valvelor atrioventriculare și vaselor mari (aortă, artera pulmonară comună, ductus venosus). În cazurile suspectate de aritmii am utilizat modul M.

Tipurile anomaliilor cardiace diagnosticate antepartum au fost clasificate în: anomalii cord drept, anomalii cord stâng, anomalii conotruncale, defecte septale, anomalii complexe, alte anomalii (izomerism, persistență venă cavă superioară).

Confirmare a anomaliilor postpartum prin examinare efectuată inițial de aceiași examinatori și apoi confirmat de un specialist cardiolog pediater.

În cazul feților decedați sau a întreruperii sarcinii coroborarea diagnosticului antepartum s-a făcut cu cel anatomopatologic.

Pentru prelucrarea statistică a datelor am folosit Microsoft Office Excel 2003 și SPSS Statistics versiunea 17.0.

Rezultate

Din cei 4749 feți examinați au prezentat un examen ecografic normal 4701 iar 48 examene au fost etichetate ca anormale. Incidența cardiopatiilor congenitale (CHD) în lotul de studiu a fost de 46 de cazuri (9,6%).

Rezultatele obținute în urma examineării sunt redată în tabelul nr. 1.

Tabel 1.

	Aspect ecografic anormal	Aspect ecografic normal	Total
Status cardiac anormal post partum	42	4	46
Status cardiac normal postpartum	6	4697	4703
Total	48	4701	4749

Tipurile de anomalii detectate grupate așa cum au fost descrise la capitolul metodă sunt redată în tabelul 2.

Tabelul 2:

Tipul defectului cardiac	Număr cazuri detectate (n=48)
Defecte septale	13
Defect septal ventricular	8
Defect septal atrioventricular	3
Defect atrioseptal tip ostium secundum	2

Anomalii conotruncale	11
Transpoziția marilor vase	3
Tetralogie Fallot	5
Transpoziție corectată	1
Ventricul drept cu origine dubla a m.vase	1
Trunchiul arterial comun	1
Anomalii de cord drept	9
Hipoplazic	2
Anomalie Ebstein	1
Atrezie pulmonară cu DSV	2
Stenoză pulmonară cu septum intact	2
Trezie tricuspidiană cu regurgitație	2
Anomalii de cord stâng	11
Hipoplazier	3
Stenoză aortică	2
Coarctăție de aortă	2
Înterupere arc aortic	4
Anomalii cardiace complexe	2
Alte anomalii	2
Izomerism cardiac	1
Vena cavă superioară stângă	1

Performanțele ecografiei în detectarea CHD sunt: sensibilitate de 91,3%, specificitate de 99,8%. Examenul ecografic a sugerat în 6 cazuri prezența anomaliilor neconfirmate ulterior (ceea ce reprezintă o rată de 0,2% de rezultate fals positive). Acestea sunt reprezentate de: două defecte septale ventriculare, o stenoză aortică, o imagine de regurgitație tricuspidiană, o coarctăție de aortă și o presupusă stenoză pulmonară cu sept intact. În cele 4701 de cazuri considerate normale au existat 4 cazuri fals negative, un defect septal atrial, 2 defecte septale ventriculare perimembranoase, un caz de întrerupere de arc aortic. (8,7%)

În 99% din examene imaginile obținute au fost satisfăcătoare. Pentru un număr de 24 de cazuri nu au putut fi obținute imaginile standard inițial dar s-a recurs la reexaminarea pacientei. Factorii care au afectat calitatea examinării au fost: indicele de masă corporeală, poziția fătului, mișcările active ale fătului și mișcările respiratorii, inserția placentei, anomalii ale

peretelui uterin (fibromioame). Dintre acestea în 18 de cazuri impedimentul a fost deteminat de obzitate iar 6 cazuri de alte condiții cum ar fi oligoamniosul.

Durata medie de examinare pentru obținerea imaginilor standard a fost de 14,2 minute iar pentru ecografia extinsă de 38 minute.

O serie de factori de risc pentru anomalii cardiace au fost reținuți din istoric la 64 gravide (14,5%) din cazuri au fost cu risc crescut: 21 sarcini la mame cu diabet zaharat, 11 sarcini obținute după fertilizare în vitro (FIV), 13 sarcini cu translucență nucală crescută, 14 sarcini la care screeningul de trimestrul I a prezentat aspect anormale (absența osului nazal undă a inversată la nivelul ductul venos regurgitare tricuspidiană), 5 sarcini cu antecedente de cardiopatie congenitală.

Tabel 3 Factori de risc

Factor de risc	Nr. Cazuri
diabet	21
reproducere asistata	11
translucenta nucala crescuta	13
anomalii screening trim1	14
antecedente de defecte cardiace congenitale	5

Intr-un număr de 8 cazuri au fost identificate și alte anomalii structurale care au inclus: hidrocefalia, cheiloschizis, atrezia esofagiană, situs inversus abdominal și encefalocelul

A fost propus diagnosticul genetic pentru CHD compatibile cu anomalii cromozomiale în 12 dintre cele cazuri de CGD suspectate. Sau efectuat amniocenteze pentru 7 sarcini dintre au fost identificate 2 sindroame Down, o trisomie 13 și un sindrom Turner.

După diagnosticul anomaliei cardiace, eventual a altor anomalii asociate sarcina a beneficiat de un bilanț pentru detectarea eventualelor anomalii asociate, anomalii cromozomiale, eventuale infecții sau factori asociați. Nu dispunem de posibilitatea consultului interdisciplinar cu cardiologi pediatri sau specialiști de chirurgie cardiovasculară în consecință consilierea cuplului s-a făcut pe baza experienței neonatologilor și datele din literatură.

Sarcinile s-au finalizat în 7 cazuri cu moarte intrauterină la diferite vârste de gestație după diagnosticul ecografic, 29 născuți vii iar în 10 (%) cazuri părinții au ales terminarea sarcinii datorită severității anomaliei cardiace (3 cazuri) sau anomaliiilor extracardiace sau cromozomiale existente(7 cazuri).

Din păcate pentru feții nou născuți cu anomalii cardiace congenitale nu a existat posibilitatea urmării pe termen îndelungat pentru a aprecia evoluția acestora. De cele mai

multe ori după externare copiii sunt pierduți din evidența clinicii deoarece nu dispunem de serviciu de cardiologie pediatrică.

Unitatea noastră este un centru ”terțiar” în acord cu standardele Ministerului Sănătății din România. Cu toate acestea nu dispunem de echipament ecografic 3D-4D în afara celor aflate în demo, de facilități RMN, serviciu de genetică sau alte specialități pediatrice care facilitează consulturile, consilierea cuplului și diagnosticul prenatal. Ca urmare prima linie de evaluare cardiacă postpartum a copiilor cu suspiciuni de CHD o reprezintă neonatologul și ecografiștii obstetricieni cu antrenament în examinarea cordului fetal.

Confirmarea diagnosticului se face prin referirea copilului la unul dintre serviciile de cardiologie pediatrică din București, proces care necesită de cele mai multe ori un interval de câteva zile. În această situație un diagnostic prenatal corect al unei anomalii cardiace congenitale este vital pentru atitudinea la naștere și managementul postpartum.

Pentru ameliorarea diagnosticului antepartum în afara unui echipament ecografic mai performant o serie de alți factori ar fi utili: un număr mai mare de examinatori cu expertiză în ecografia cardiacă, posibilitatea alocării unui interval de timp mai mare examenului de screening malformativ.

Coroborarea corectă dintre diagnosticul prenatal și cel postnatal mai impune și un examen fetopatologic optim acolo unde s-a optat pentru terminarea sarcinii sau a survenit decesul intrauterin.

În normele stabilite de MS pentru dispensarizarea sarcinii nu este prevăzut diagnosticul prenatal așa cum este el cunoscut în Franța. Majoritatea practicienilor adoptă modele europene în funcție de preferințe și posibilități. Diagnosticul prenatal este de regulă oferit în centrele private și contra cost în condițiile în care casa de asigurări de sănătate nu rambursează aceste servicii. Ca atare nu există o uniformitate de practică și atitudine în ceea ce privește diagnosticul prenatal ceea ce explică intervalul mare în care s-au efectuat ecografiile de screening de anomalii.

În cazurile în care se suspectează o anomalie cromozomială diagnosticul genetic este posibil de asemenea în unități private, din aceleași rațiuni. Pentru aceste motive diagnosticul de anomalie cromozomială se pune tardiv sau deloc.

În clinica noastră cele mai frecvente discordanțe de diagnostic ante/postnatal a fost reprezentată de menționarea persistenței canalului arterial și a deschiderii foramen ovalae. Menținerea deschisă a canalului arterial este esențială într-o serie de afecțiuni cum ar fi O altă problemă este ridicată de posibilitatea întreruperii sarcinii pe motive medicale (IMG) în cazurile anomaliilor cardiace aplicându-se aceleași prevederi legale ca pentru toate anomaliile congenitale. Codul penal roman (art185) permite întreruperea voluntară a sarcinii până la 14

săpt de gestație. După această vârstă de sarcină se exonerează de răspundere întreruperea din motive terapeutice potrivit dispozițiilor legale. Acestea lipsesc însă așa încât întreruperea medicală a sarcinii inclusiv pentru anomalii congenitale severe este încă la limita legii.

Diagnosticul prenatal al unei anomalii cardiace congenitale sau al oricărui tip de anomalie congenitală este de cele mai multe ori însă motivul pentru care cuplurile solicită întreruperea medicală a sarcinii (în studiul nostru aproape un sfert din anomalii diagnosticate). La această rată contribuie mai mulți factori, lipsa de consiliere adecvată cu privire la prognostic și mijloacele curative, posibilitățile terapeutice restranse (servicii de chirurgie cardiovasculară într-un număr redus și supra solicitate cu resurse limitate de rezolvare a patologiei), costurile mari pe care le presupune îngrijirea unui copil cu afecțiuni cardiac.

Concluzii

Corelația dintre diagnosticul prenatal și cel postnatal al anomaliilor cardiace în unitatea noastră a fost ridicată demonstrând că ecografia 2d poate fi un instrument de reală valoare pentru detecția CHD.

Cele mai frecvente anomalii detectate au fost defectele septale. Această categorie de anomalii au reprezentat însă și cele mai frecvente surse de eroare.

Discordanțele de diagnostic au constat mai ales în lipsa de detecție a unor defecte ventriculare perimembranoase sau legate de persistența canalului arterial.

Diagnosticul antepartum al CHD permite o îngrijire mai bună a copiilor în serviciul de neonatologie ameliorând astfel și prognosticul.

Coarctația de aortă la un făt cu cariotip 46XY, inv(9) (p12,q13) obținut prin Fertilizare în Vitro

Abstract

Introducere: Prima sarcină obținută prin fertilizarea în vitro și prima naștere a unui făt embrio-transferat au fost declarate în 1976 și 1978. Din acel moment, peste 5 milioane din sarcini au fost obținute cu ajutorul metodelor de reproducere umană asistată. Prin îmbunătățirea acestor metode, s-au ridicat întrebări privind prognosticul neonatal și implicațiile genetice.

Prezentarea cazului: Pacienta SM, în vârstă de 47 de ani, s-a prezentat în clinică pentru un consult prenatal. Datorită unei rezerve ovariene corespunzătoare vârstei, aceasta a obținut o sarcină prin tehnici de reproducere umană asistată. La consultul ecografic efectuat în trimestrul al II-lea, s-a descoperit coarctația fetală.

În urma analizării lichidului amniotic, s-a stabilit sexul masculin al fătului cu cariotip 46XY, inv(9)(p12,q13). Evoluția fătului pe parcursul sarcinii a fost favorabilă, fără modificări hemodinamice ale fătului până la naștere. Prin operație cezariană, s-a obținut un făt de sex

masculin cu o greutate de 3200g și indice Apgar 9. Consultul cardiologic a confirmat prezența unei coarctații medii de aortă.

Concluzii: Se ridică întrebarea: Care a fost cauza: fertilizarea în vitro, inversia cromozomială sau factorii de mediu ?

Introducere: Coarctația de aortă reprezintă 4-6% din totalul malformațiilor cardiace congenitale, prevalența acesteia fiind de 1:10.000 de nașteri cu feți vii^{1,2}. Aceasta este întâlnită mai frecvent la feții de sex masculin decât la cei de sex feminin (59% față de 41%), majoritatea cazurilor fiind sporadice³.

Cromozomul 9 conține regiuni de heterocromatină necodificatoare, ce formează punctele de întrerupere ale inversiunii 9, numite și deșerturi genice. Conform lui Francis Collins, lider al Proiectului "Genomul Uman" și directorul Institutului Național de Sănătate, acestea sunt descrise ca fiind "sediul sufletului genomului". Natura va prezenta un studiu în care aceste deșerturi genice reprezintă punctele-cheie ale unor patologii⁴.

Prezentare de caz:

Pacienta SM, în vârstă de 47 ani, s-a prezentat în clinica pentru un consult prenatal. Aceasta nu a relatat alte sarcini sau avorturi în antecedente. Cauzele pentru care nu a conceput până la momentul actual au fost personale (profesionale). Datorită unei rezerve ovariene sărace (Hormon Anti-Mullerian de 0.02) corelată vârstei biologice, aceasta a obținut sarcina prin tehnici de reproducere umană asistată (donator de ovule, fertilizare în vitro, injectare intracitoplasmică de spermatozoizi). De menționat este faptul că pacienta a prezentat în antecedente 2 fertilizări în vitro fără succes.

Pacienta a fost supusă fețilizării în vitro, utilizând ovocite donate, procedura decurgând fără complicații. Pacienta a urmat programul național de îngrijiri prenatale. Investigațiile bioclinice au fost normale în primul trimestru (numărul hematiilor, nivelul hemoglobinei, funcțiile renale și hepatice, glicemia, sumarul de urină, urocultura etc). Evaluarea ecografică în primul trimestru nu a evidențiat nicio anomalie. Evaluarea riscului de Trisomie 21, 13, 18 a fost negativ (dublul test, translucența nucală de 2.4mm, os nazal prezent, fără semne de regurgitație tricuspidiană). Pacienta nu a efectuat cell-free fetal DNA și nu i s-a propus efectuarea unei biopsii a vilozitatilor corionice (având în vedere vârsta de 26 de ani a femeii-donor).

În trimestrul al II-lea, ecografia a evidențiat un făt normal din punct de vedere anatomic, exceptând cordul. Secțiunea transversală a imaginii de patru camere a evidențiat o discrepanță între dimensiunile ventriculului stâng și cele ale ventriculului drept. La evaluarea imaginii celor trei vase, dimensiunile arterei pulmonare au fost în mod evident mai mari decât cele ale aortei, diferență mult mai evidentă la imaginea de două vase. Doppler-ul color a relevat un ventricul stâng mic cu o valvă mitrală patentă, un flux prezent, dar redus prin tractul stâng de evacuare și

foarte redus prin arcul aortic (**Figura 1,2,3,4,5,6: Aspect ecografic**). Singura anomalie extracardiacă depistată a fost prezența unei singure artere ombilicale.

Având în vedere asocierea coarctației de aortă cu anomaliile cromozomiale, a fost propus diagnosticul genetic. Pacienta a fost de acord și a semnat acordul pentru amniocenteza diagnostică, ce a fost efectuată la 21 de săptămâni de gestație. Procedura nu a condus la complicații materno-fetale. Analiza genetica a lichidului amniotic a determinat sexul masculin al fătului, cu un cariotip 4 XY, inv (9)(p12,q13). (Figura 7: Cariotipul fetal). În urma consilierii genetice, cuplul a decis continuarea sarcinii. Prognosticul sarcinii a fost favorabil, fără modificări hemodinamice ale fătului până la naștere. Prin operație cezariană s-a născut un făt de sex masculin, cu o greutate de 3200g și indice Apgar 9. Consultul cardiologic a confirmat prezența unei coarctații medii de aortă fără răspuns hemodinamic, recomandând monitorizarea la șase luni de la naștere.

Discuții:

În 1760 Morgagni a fost prima persoană care a descris coarctația de aortă⁵ și tipurile acesteia făcând referire la îngustarea congenitală a aortei toracice proximale. Coarctația de aortă este frecvent descrisă ca o mică stenoză la nivel juxtaductal, dar care poate fi asociată frecvent cu hipoplazia arcului aortic transvers, îngustarea segmentului lung, stenoza aortei abdominale⁶. Alte studii au evidențiat faptul că aceasta patologie reprezintă 5-7% din toate malformațiile cardiace congenitale⁷, având o incidență de 3 cazuri la 10.000 de nașteri⁸. Coarctația poate fi întâlnită izolat sau în asociere cu alte malformații cardice, precum: defectul de sept ventricular, bicuspidie aortică, transpoziție de vase mari, defecte de ducte atrio-ventriculare, duct arterial patent, sindrom de obstrucție cord stâng, inclusiv sindromul de hipoplazie cardiacă stângă⁹.

Diagnosticul diferențial se vafează în principal cu: obstrucția fluxului cardiac stâng, stenoza arcului aortic de tip A și sindromul de hipoplazie cardiacă stângă.

Obstrucția fluxului cardiac stâng poate interesa valvele (74%), regiunea superioară valvei aortice (5%) sau regiunea subvalvulară (23%). Aceste leziuni reprezintă 3-6% din toate malformațiile cardiace congenitale și este întâlnită mai frecvent în rândul băieților (raportul băieți/fete fiind de 4:1). Stenozele subvalvulare și valvulare pot fi asociate cu alte anomalii cardiace congenitale, precum: anomalii ale valvei mitrale, stenoza pulmonară, ductus venosus patent și defecte ale septului interatrial. O gamă largă de defecte pot obstrua fluxul tractului subaortic cu sau fără a coexistă cu defectul de sept ventricular. Obstrucția poate fi datorată unei hipertrofii a septului ventricular, cum se întâmplă în cazul cardiomiopatiei hipertrofice; unui exces de țesut derivat din septul membranos sau cuspelor valvelor atrio-ventriculare sau unei atașări anormale a aparatului de tensiune a valvei atrio-ventriculare¹⁰.

Diagnosticul prenatal al coarctației de aortă este dificil, iar din literatură aflăm faptul că există o rată mare a rezultatelor fals-pozitive¹¹.

Diagnosticul corect al unei patologii cardiace, excluzând anomaliile cromozomiale sau cardiace, permite consilierea adecvată a cuplului, având în vedere faptul că evoluția și prognosticul altor patologii sunt mai severe decât în coarctație. În utero evoluția coarctației este de regulă favorabilă, dar nașterea ar trebui să se realizeze într-un centru terțiar. Fiind o patologie dependentă de duct, ductul arterial trebuie menținut deschis cu ajutorul prostaglandinelor, astfel încât să se asigure un nivel rezonabil de oxigen prin aorta descendentă. Este evident faptul că diagnosticul prenatal permite luarea tuturor măsurilor de precauție încă din timp și îmbunătățește prognosticul postnatal al fătului.

Pacienții cu coarctație de aortă vor avea un prognostic nefavorabil în cazul în care nu este intervenit. În studiile sale din 1970, Campell a examinat fișele clinice și de autopsie a 465 de pacienți cu coarctație, care au supraviețuit mai mult de un an de la naștere. Vârsta medie de deces a fost cea de 34 ani, cu o mortalitate predominantă la 43 de ani (75%). Cauzele decesului au fost insuficiența cardiacă (26%), ruptura aortică (21%), endocardita bacteriană (18%) și hemoragia intracraniană (12%)¹². În zilele noastre numeroase tratamente sunt posibile. Există ghiduri cu privire la intervențiile chirurgicale la copii și adulți cu coarctație, în corelație cu gradientul vârf-la-vârf ≥ 20 mmHg sau mai puțini gradienti și cu semne anatomice evidente ale îngustării aortice la examenele imagistice, cu fluxuri colaterale extensive¹³. Alți factori ce pot influența intervenția chirurgicală sunt creșterea presiunii ventriculare și diastolice, hipertrofia ventriculului stâng, prezența unei hipertensiuni sistemice și adițional defecte cardiace și/sau un singur ventricul¹⁴.

Coarctația de aortă poate asocia anomaliile cromozomiale. În concordanță cu literatura, trisomiile 13,18 și sindromul Turner sunt cele mai frecvente¹⁵. În cazul acesta, sindromul Turner a fost exclus datorită sexului masculin al fătului.

O breșă intracromozomială, cu rearanjarea subsecvențială poate cauza inversiunea cromozomială, care reprezintă o aberație structurală. Inversiunea pericentrică a cromozomului 9 sau inv(9) poate fi prezentă la populația normală, frecvența acesteia fiind estimată la 1-3%. Cea mai frecventă inversiune a cromozomului 9 observată la oameni este inv(9)(p12q13). Asocierea inv(9)(p12q13) cu anumite patologii a fost constatată în diferite patologii umane, mai ales în familiile cu antecedente obstetricale, repetate avorturi spontane, infertilitate, anomaliile congenitale. Fenotipul anormal a fost observat datorită unui dezechilibru al inversiunilor la nivelul unor breșe. Sunt puține raportări pentru a estima frecvența și impactul clinic al inv(9) (p12q13) (64.9%) în rândul pacienților cu anomalii genetice, care să joace un rol decisiv în deducerea evoluției bolii, mai frecvent în cazurile cu inversiuni de novo¹⁶. Există și alte raportări cu privire la variațiile inv(9) în patologii hematologice maligne. Totuși, sunt situații în care inv(9) este considerată o

anomalie constituțională cu transmitere genetică¹⁷, precum în cazul unei anomalii cromozomiale dobândite dintr-o malignitate hematologică. Majoritatea studiilor prezintă inv(9) ca pe o anomalie cronstituțională cu implicații minore asupra prognosticului¹⁸.

Concluzii:

A fost prezentat cazul unui făt obținut prin tehnici de reproducere umană asistată, ce a fost diagnosticat cu coarctatație de aortă în cadrul evaluării ecografice din trimestrul al II-lea de sarcină. Un diagnostic exact al patologiei, excluzând alte anomalii extracardiace și genetice, a condus la posibilitatea consilierii cuplului. În acest caz particular, miza a fost foarte mare având în vedere faptul că fătul a fost obținut prin metode de reproducere umană, la o mamă vârstnică. Examenul genetic a stabilit sexul masculin al fătului cu cariotip 46XY, inv(9)(p12,q13). Întrebarea care a s-a pus a fost: Care a fost cauza: fertilizarea în vitro, inversia cromozomială sau factorii de mediu ?

Figura 1: Secțiunea longitudinală a toracelui fetal- îngustarea aortei ascendente Doppler color

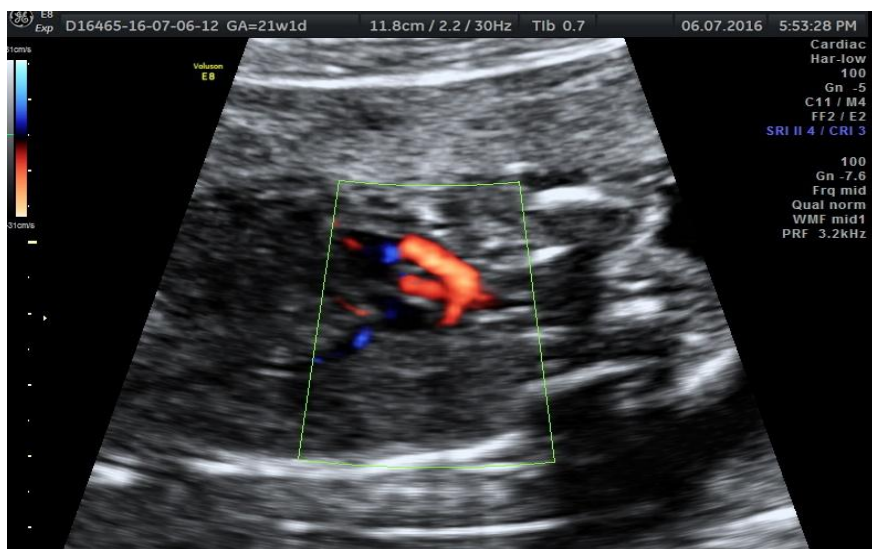


Figura 2: Secțiunea transversală a toracelui fetal la nivelul imaginii de 4 vase- discrepanța dintre cei 2 ventriculi cu deviația axului inimii stângi



Figura 3: Măsurarea lățimii ventriculare



Figura 4: Efectele Doppler-ului color ce prezintă discrepanța ventriculară

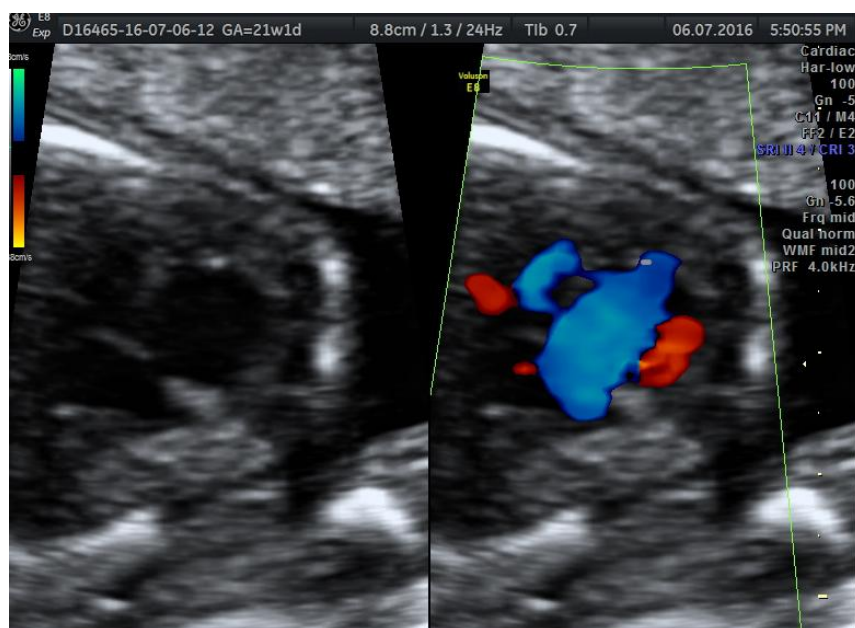


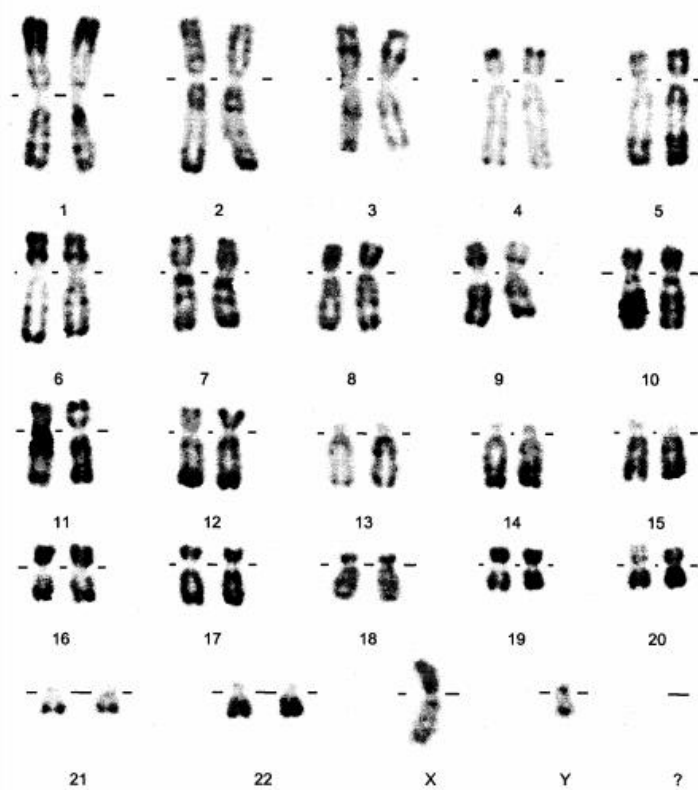
Figura 5: Îngustarea aortei ascendente ce simulează întreruperea arcului aortic.



Figura 6: Îngustarea aortei ascendente -color



Figura 7: Cariotipul fetal



(B-ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei

Obiective generale

Structurarea și organizarea dezvoltării carierei reprezintă un aspect important pentru dezvoltarea profesională proprie dar și pentru îmbunătățirea serviciilor instituțiilor în care îmi desfășor activitatea. Planificarea activităților profesionale se realizează pe termen scurt, mediu și lung implicând o abordare metodică, o formulare a obiectivelor, priorităților majore și o anticipare a rezultatelor.

B. 1 DIRECȚII DE DEZVOLTARE PROFESIONALĂ ȘI ACADEMICE

Carierea mea profesională s-a derulat pe o perioadă de 29 ani, începând cu anul 1988. După absolvirea facultății de medicină am devenit medic stagiar și am urmat toate treptele de promovare: medic rezident, medic specialist și medic primar în specialitatea obstetrică-ginecologie. În cariera universitară am debutat în 1991 ca preparator universitar, am devenit apoi asistent, șef de lucrări și conferențiar universitar, iar toate promovările le-am obținut prin concurs de aceea consider că toată viața mea profesională este indisolubil legată de Universitatea de Medicină și Farmacie București.

Din 1991 am participat la toate activitățile didactice și științifice desfășurate în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, am evoluat și am participat la progresul și prestigiul instituției în care m-am format, mi-am desfășurat fără întrerupere activitatea didactică și în care m-am format profesional în specialitatea de Obstetrică-Ginecologie.

Pe plan didactic activitatea mea profesională a urmat un parcurs ascendent și susținut începând cu pregătirea seriilor de studenți din anul șase de învățământ și studenți în diferite stagii sau activități de activitate practică. În cadrul acest sens am a predat numeroase microcursuri, cursuri, teme opționale de ginecologie, ecografie, colposcopie, medicină materno-fetala și planning familial, conform programei analitice.

Măsura eficienței activității mele didactice a fost reprezentată de rezultatele bune și foarte bune obținute de absolvenții Facultății de Medicină Generală din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București pregătiți de mine la concursul de rezidențiat, formarea de profesioniști în specialitatea Obstetrică-Ginecologie, dintre care mulți au făcut performanță în cadrul clinicilor din București dar și din străinătate.

Coordonarea unui număr însemnat de studenți care și-au realizat lucrările de licență în specialitatea noastră și care au abordarea aspecte noi și de nișă, apreciate cu calificative foarte bune de către comisiile de examinare demonstrează faptul că a dobândit capacitatea de a conduce și superviza lucrări științifice și de cercetareși mă încurajează să abordez o teraptă superioară, cea a lucrărilor de doctorat..

M-am implicat în formarea, consilierea și orientarea profesională către o anume specialitate medicală a studenților la Medicină Generală din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București: am participat în calitate de manager de proiect în consilierea viitorilor studenți candidați la rezidențiat în cadrul proiectului “Program de stagii de practica in obstetrica si ginecologie si consiliere profesionala pentru studenti la medicina”

Obiectivele generale pentru învățământul în obstetrică- ginecologie:

- **Promovarea excelenței** educaționale prin armonizarea curriculei pentru studenți cu cele ale unor departamente similare din facultăți de medicină de prestigiu.
- **Dezvoltarea unui centru de excelență** pentru învățarea modernă, virtuală folosind programe de e-learning specifice domeniului obstetrică - ginecologie precum și dezvoltarea unui centru complex de simulare în obstetrică- ginecologie
- **Promovabilitatea bazată pe criterii scientometrice:** susținerea cadrelor didactice tinere să publice în reviste BDI și ISI, asigurând astfel condițiile și mecanismele prin care acestea să îndeplinească condițiile de promovare stabilite
- **Promovarea excelenței în cercetarea științifică medicală** fundamentală, în cea aplicativă dar și în cea orientată spre dezvoltarea de produse noi, inovative.
- **Creșterea calității cercetării** prin stabilirea unor indicatori de performanță în cercetare.

1: ACTIVITATEA DIDACTICĂ**Obiectiv: promovarea excelenței în învățământul medical**

- a. Activitatea cu studenții Facultății de Medicină
- b. Activitatea cu studenții altor facultăți
- c. Activitatea cu medicii rezidenți de Obstetrică-Ginecologie
- d. Activitatea cu medicii rezidenți din alte specialități
- e. Activitatea didactică de formare medicală continuă
- f. Activitatea didactică în cadrul disciplinei

2: ACTIVITATEA MEDICALĂ**Obiectiv: promovarea calității actului medical în specialitatea Obstetrică-Ginecologie și a demnității profesiei de medic****1: ACTIVITATEA DIDACTICĂ****a. Activitatea cu studenții Facultății de Medicină****Obiective specifice:**

- Sincronizarea planurilor de învățământ cu reglementările la nivel național și european
- Adaptarea procedurii de lucru, a grupelor de studenți care participă la stagiile practice
- Continuarea modernizării sălilor pentru desfășurarea proceselor didactice de calitate și a dotării acestora cu echipamente și multimedia.
- Promovarea tehnologiilor moderne de învățare ce includ simulatoare, învățare asistată de computer, dar și stimularea și adecvarea unei forme particulare (posibile încă) în învățământul medical românesc – „learning by doing”, integrarea platformei e-Learning a universității în procesele de predare/învățare;
- Participarea la programe transnaționale de formare continuă, prin proiecte europene și prin promovarea programelor de plasament practic al studenților în companii internaționale.

- Îmbunătățirea comunicării cu studenții Facultății de Medicină prin responsabilizare reprezentanților lor și colaborarea cu Societatea Studentilor in Medicina Bucuresti;
- Stimularea participării studenților la manifestari știintifice naționale și internationale prin acordarea de burse;

Realizarea unui sistem de evaluare periodică a cadrelor didactice de către studenți și de către conducerea disciplinei fapt ce va permite crearea unui mediu concurențial și stimularea continuă a personalului didactic pentru o mai bună adaptare la necesitățile studenților și cerințele pieței europene.

Introducerea metodelor de simulare ca metode de învățare în disciplina Obstetrică-Ginecologie

Specialitatea Obstetrică-Ginecologie implica pe de o parte dobândirea de cunoștințe specifice, raționament medical adecvat dar fiind eminentamente practică presupune și însușirea unei game largi de manevre, gesturi terapeutice și chirurgicale impuse pentru asistența gravidei și a pacienților cu patologie genitală. În acest moment disciplina noastră deține mijloace materiale de simulare achiziționate de către UMF Carol Davila sau obținute prin donații (manechine de simulare a bazinului obstetrical și mecanismului nașterii).

Actualizarea și republicarea cursului Obstetrică-Ginecologie pentru studenți. Perfecționarea permanentă a cursului pentru a se ralia tendințelor europene necesită adăugarea de noi capitole și revizuirea celor existente astfel în concordanță cu ultimele ghiduri și publicații internaționale. Cursul trebuie să fie accesibil și în format electronic și cât mai practic și comprehensibil.

Promovarea specialității Obstetrică-Ginecologie în rândul studenților mediciști. Din anul 2015 au fost accesate fonduri europene pentru programe de practica de vară pentru studenți în secțiile de Obstetrică-Ginecologie.

Consider ca interesul pentru o anumă specialitate apare după alegerea profesiei de medic, chiar pe parcursul studiilor. Coroborând activitatea clinică cu cea de formare, am participat la elaborarea unui proiect POSDRU pentru studenți cu tema de practică de vară în Obstetrică-Ginecologie. AM coordonat o echipă formată din tutori de practica și experți, care a implementat programul “Program de stagii de practica in obstetrica si ginecologie si consiliere profesionala pentru studenți la medicina” foarte apreciat de cei 169 studenți participanți. Măsura entuziasmului și aprecierii de care s-a bucurat proiectul a fost alegerea la rezidențiat a specialității Obstetrică-Ginecologie de un număr mare dintre studenții membrii ai grupului țintă și de tot mai multe solicitări din partea studenților aflați în anii terminali pentru realizarea lucrărilor de licență în Clinica noastră.

Promovarea activității de cercetare în rândul studenților. Consider utilă crearea de grupuri de cercetare clinică și fundamentală ce implică atât medici cu vechime în cercetare dar mai ales medici tineri și studenți. Promovarea cercetării românești în rândul studenților poate fi realizată prin oferirea posibilității prezentării proiectelor proprii de cercetare atât în cadrul Congresului Universității de Medicină și Farmacie București dar și în cadrul manifestărilor științifice de Obstetrică-Ginecologie. Propun promovarea de sesiuni științifice dedicate studenților în cadrul principalelor manifestări științifice de specialitate din România, precum și stimularea participării și a cercetării prin acordarea de subvenții pentru lucrările meritorii.

Activitatea cu studenții altor facultăți

Elaborarea de cursuri și lucrări practice cu teme specifice pentru restul facultăților din cadrul UMF Carol Davila: cursuri despre monitorizarea gravidelor și tratamentul antibiotic în sarcina pentru Facultatea de Medicina Dentară, cursuri specifice de obstetrică pentru Facultatea de Moase și Asistența Medicală.

Activitatea cu medicii rezidenți Obstetrică-Ginecologie

b.1. Implementarea unei curricule europene în obstetrică-ginecologie bazată pe

dobandirea de competențe. Curricula de pregătire în rezidențiat corespunzătoare specialității Obstetrică-Ginecologie trebuie să fie în concordanță cu pregătirea medicilor rezidenți din Europa, motiv pentru care această metodologie trebuie actualizată.

b.2. Modernizarea tehnicilor de pregătire / predare centrate spre dobandirea de competente. Promovarea tehnologiilor moderne de învățare ce combina metodele tradiționale cu metode noi (evidence-based learning, e-learning, și învățare experiențială) și simulatoare, învățare asistată de computer, dar și stimularea și adecvarea unei forme particulare – „learning by doing”, implementarea platformei de e-Learning pentru procesele de predare/învățare.

Introducerea conceptului de „mentor – mentee” pentru pregătirea rezidenților și a conducătorilor de rezidențiat.

b.3. Modernizarea infrastructurii bazei clinice. Dezvoltarea unui nucleu de simulare multidisciplinar dedicat medicilor rezidenți și tinerilor medici. Propun realizarea infrastructurii unei rețele de telemedicină direct între clinicile universitare de Obstetrică-Ginecologie.

b.4. Promovarea accesului la biblioteci electronice naționale (Biblioteca UMF) și la platformă

b.5. Evaluarea competențelor dobândite în rezidențiat.

Consider că este necesar ca medicii rezidenți să aibă o pregătire temeinică pe parcursul celor 5 ani de pregătire conform curiculei naționale de obstetrică-ginecologie, care să le permită desfășurarea activității profesionale în autonomie și siguranță. În aceste sens consider oportună evaluarea prin teste teoretice și mai ales practice la finalul fiecărui modul de pregătire (obstetrică-ginecologie, ginecologie laparoscopică, ecografie, histeroscopie, laparoscopie, etc).

b.6. Implicarea medicilor rezidenți în cercetare prin participarea la studii clinice naționale și internaționale, elaborarea de lucrări științifice și susținerea pentru studii doctorale și postdoctorale. Intenționez să promovez un sistem de premii a rezultatelor deosebite în cercetarea științifică prin burse de studiu în centre universitare din Europa, participarea la ateliere și cursuri de dobândirea a competențelor în domenii de avangardă organizate de către societăți profesionale și universități europene de prestigiu. Consider necesară și stimularea obținerii unor rezultate deosebite în cercetare prin subvenționarea participării la congrese naționale și internaționale cu rezultatele personale ale specialiștilor în formare.

b.7. Activitatea cu medicii rezidenți din alte specialități.

Asigurarea cadrului instituțional pentru realizarea modului Obstetrică-Ginecologie de către medicii cu alte specialități care au în cadrul rezidențiatului stagii în clinica noastră.

c. Activitatea didactică de formare medicală continuă.

Voi promova extinderea procesului de educație medicală continuă prin crearea unor noi programe și parteneriate pe domenii de interes Organizarea de cursuri de perfecționare prin UMF Carol Davila, workshop-uri, conferințe, congrese naționale și internaționale și proiecte educaționale prin accesarea de fonduri europene..

B. 2 DIRECȚII ȘI PERSPECTIVE DE CERCETARE VIITOARE

Obiectivele activității de cercetare

În ceea ce privește activitatea de cercetare științifică și de dezvoltare tehnologică îmi propun să realizez obiective generale și specifice:

Obiectivele generale:

1. Susținerea doctoranzilor în finalizarea cu succes a tezei de doctorat a articolelor și cercetărilor personale.
2. Diseminarea rezultatelor cercetării în reviste indexate BDI, ISI și în cadrul conferințelor și congreselor naționale și internaționale.
3. Realizarea unor noi proiecte de cercetare pe baza obiectivelor de cercetare specifică
4. Participarea și coordonarea de tratate, monografii și manuale de specialitate.

Obiectivele specifice sunt:

1. Elaborarea unei metodologii integrate de diagnostic conduită și raportare internă pentru sarcinile care prezintă feți cu malformații cardiace
2. Să contribuie la elaborarea unui plan național de identificare, monitorizare și tratare pluridisciplinară a nou-născuților cu malformații cardiace congenitale
3. Să participe la inițierea și realizarea unui registru național unic pentru malformații fetale și să permită afilierea la EUROCAT
4. Realizarea unui studiu extins despre particularitățile leziunilor colposcopice și ecologiei virale HPV în menopauză

1. Elaborarea unei metodologii integrate de diagnostic conduită și raportare internă pentru sarcinile care prezintă feți cu malformații cardiace

Designul de cercetare propus este studiul observational și prospectiv cohorte de tip I care evaluează și cuantifică cazurile de sarcini la care se diagnostichează anomalii cardiace congenitale. Derularea investigațiilor va implica medicii din Clinica OG Bucur și cu precădere cercetătorii și doctoranzii. Îmi propun introducerea în studiu a tuturor gravidelor luate în evidență în clinica noastră din primul trimestru de sarcină. Astfel vom putea obține o evidență clară a anecedentelor heredo-colaterale, obstetricale, bolilor asociate și patologiilor dezvoltate pe parcursul sarcinii. După informarea pacientelor și obținerea consimțământului informat al acestora de participare în studiu vom crea o bază de date cu toate pacientele pe care o vom actualiza continuu. Vom utiliza softuri actuale de prelucrare a datelor statistice și vom lucra în colaborare cu statisticieni. Identificarea anomaliei cardiace fetale va fi înregistrată într-un sistem de raportare elaborat conform recomandărilor normelor europene, ceea ce va permite monitorizarea ulterioară a fătului până la naștere și după aceasta. Declararea cazului este urmată de etapa de consiliere a cuplului, procedură care va fi elaborată standardizat în colaborare cu toate subspecialitățile implicate și respectând normele legale legate de consimțământul informat și respectarea regulilor de etică și deontologie medicală. În cadrul întregului proces vor fi identificate potențialele condiții de risc și la finalul studiului se vor elabora recomandări cu privire la managementul acestor riscuri, recomandări cu aplicabilitate generală.

Ecografiile vor fi efectuate de obstetricieni cu competență pentru ecografie obstetricală. Ulterior la fiecare caz în parte unde există suspiciunea unei malformații cardiace un medic cu supraspecializare în medicină materno-fetal va reevalua cazul.

Ținând cont de numărul mare de gravide la care se va efectua screeningul pentru malformații cardiace congenitale vom putea efectua un studiu pe un lot semnificativ statistic care să permită:

- Evaluarea prevalenței reale a malformații cardiace congenitale în grupul gravidelor cu sarcini cu risc obstetrical crescut;
- Elaborarea unui algoritm de screening, diagnostic și conduită pentru pacientele care prezintă un făt cu malformații cardiace congenitale ;

Pacientele incluse în acest studiu vor beneficia de:

- Consiliere prenatală
- Evaluarea ultrasonografică a sarcinii

- Consiliere legată de dezvoltarea sarcinii
- Diagnostic non-invaziv/amniocenteza a anomaliilor cromozomiale
- Consiliere genetică în cazurile care necesită

Pentru acuratețea diagnosticului de malformație cardiacă fetală se va solicita un consult cardiologic pediatric prenatal. Astfel se va putea opta pentru o atitudine corectă și promptă pentru evoluția favorabilă a cazului. Printr-un diagnostic cardiac prenatal se va putea stabili o colaborare eficientă cu secțiile de Neonatologie, Cardiologie Pediatrică și Chirurgie Cardiacă Pediatrică. Astfel nașterea va fi programată în cazurile atent selecționate și se va putea face transferul imediat după naștere al nou-născutului în secțiile de Cardiologie Pediatrică pregătite și informate anterior.

2. Să contribuie la elaborarea unui plan național de identificare, monitorizare și tratare pluridisciplinară a nou-născuților cu malformații cardiace congenitale

Acest proiect va permite formarea și dezvoltarea echipei interdisciplinare formate din obstetricieni, neonatologi, cardiologi pediatri atât din București, dar și colaborarea cu specialiști din alte centre și spitale din teritoriu, care vor îndruma pacientele cu sarcini cu risc obstetrical crescut către o unitate specializată pentru un management adecvat al acestor gravide. Prin extinderea la nivel național al planului de abordare al malformațiilor cardiace congenitale aplicat în maternitatea Bucur se va putea realiza o conduită unitară și bine elaborată.

Astfel se impune o evaluare corectă și optimă, la timp a tuturor gravidelor în primă etapă de medicul de familie din teritoriu. Aceste gravide trebuie ghidate către un obstetrician cu competență în ecografie obstetricală pentru o primă evaluare a sarcinii. Următorul pas este evaluarea de către un medic specialist în medicină materno-fetală a sarcinii în primul trimestru și efectuarea primei morfologii fetale și testelor screening de bază pentru trisomii fetale. (trisomiile 13, 18 și 21). Dacă la această vârstă gestațională există suspiciunea unei malformații cardiace este obligatorie solicitarea unei evaluări ecografice de un specialist de medicină materno-fetală.

Astfel toți medicii cu această supraspecializare în evaluarea fetală ar trebui să fie informați și să cunoască un protocol standard care ar impune comunicarea către centrul clar stabilit unde se înregistrează malformațiile cardiace fetale. În concordanță cu Ministerul Sănătății fiecare caz în parte ar fi direcționat către centrele de tratament chirurgical cardiac fetal.

5. Să particip la inițierea și realizarea unui registru național unic pentru malformații fetale și să permită afilierea la EUROCAT

Realizarea unui registru național unic al malformațiilor fetale (inexistent în acest moment) impune o procedură clară implementată la nivel național. Existența acestui registru ar permite României să se afilieze la Registrul European al Anomaliilor Congenitale (EUROCAT) prin raportarea cazurilor de malformații congenitale din țara noastră.

Imi propun să particip la realizarea acestui obiectiv prin parcurgerea următoarelor etape:

1. Promovarea necesității existenței unui astfel de Registru prin comunicări în cadrul manifestărilor științifice din specialitate .

2. Realizarea unei metodologii proprii de diagnostic și raportare a malformațiilor fetale care să poată fi aplicabilă național și înaintarea propunerii către Comisia de specialitate din Ministerul Sănătății.

3. În vederea standardizării acestei metodologii voi colabora cu reprezentanți ai societăților de profil: Societatea Română de Ultrasonete în Obstetrică și Ginecologie, Societatea de Medicină Perinatală, Societatea de Obstetrică-Ginecologie, Neonatologie.

4. Registrul va conține raportări ale malformațiilor diagnosticate în teritoriu iar înregistrările pot fi făcute prin raportare online, pe baza unui soft elaborat special în acest sens.

5. Propun ca urmare a colectării datelor constituirea unei comisii naționale care să dezbată periodic cazurile care impun intervenții chirurgicale neonatale și care îndrume gravidele în soluționarea pe plan național sau european.

6. O altă direcție importantă care rezultă din implementarea acestui proiect este realizarea unui cadru etic și legal, circumscris prevederilor actuale ale Codului cu privire la condițiile de intrerupere a sarcinii justificate de anomalii fetale. Această dezbatere se impune la nivel național având în vedere stadiul actual legislativ care este vag și nesigur.

7. Raportarea malformațiilor fetale naționale la registrul european al malformațiilor fetale.

6. Realizarea unui studiu extins despre particularitățile leziunilor colposcopice și ecologiei virale HPV în menopauză

Din experiența Clinicii noastre precum și bazat pe literatura de specialitate am constatat că există o particularitate a infecțiilor HPV în menopauză: o nouă infecție cu tulpini HPV low sau high risk. Accentul asupra acestor leziuni este de actualitate în literatura internațională dar fără raportări în publicațiile autohtone. În acest context intenționez ca în colaborare cu specialiști din Institutul de Virusologie "Ștefan Nicolau" și catedra de Morfopatologie a UMF București să inițiez un studiu asupra populației de femei aflate în menopauză. Din acest motiv se constată și un o pleiadă de leziuni în menopauză. . Îmi propun realizarea unei cercetări cu acest subiect prin evaluarea și comunicarea acestor tipuri de leziuni. Etapele acestui studiu vor consta în:

1. Determinări seriate la 2 ani ale tipologiei HPV la femeile aflate în menopauză
2. Monitorizarea citologică și colposcopică a celor cu HPV HR
3. Mappingul tipurilor de HPV HR sau LR în raport cu particularitățile demografice specifice zonei.
4. Prelucrarea statistică a datelor și diseminarea rezultatelor în comunicări și articole de profil.

Domenii principale de pregătire și cercetare doctorală:

Medicină perinatală:

- Malformațiile cardiace la pacientele cu risc
- Malformațiile cardiace la gravidele de etnie
- Diagnosticul precoce al malformațiilor cardiace
- Aspecte etice despre conduita în malformațiile cardiace fetale
- Tratamentul actual al malformațiilor cardiace fetale
- Interdisciplinaritatea abordării malformațiilor cardiace fetale
- Abordul european al malformațiilor cardiace fetale
- Conduita pe termen lung a feților tratați postpartum pentru malformații cardiace
- Hemodinamica maternă în sarcina cu risc
- Hemodinamica maternă în restricția de creștere intrauterină
- Teste predictive ale preeclampsiei
- Screeningul preeclampsiei
- Teste biochimice actuale în evaluarea preeclampsiei
- Metode noninvazive pentru evaluarea profilului hemodinamic al preeclampsiei
- Evaluarea noninvazivă a răspunsului la tratamentul antihipertensiv în hipertensiunea asociată sarcinii
- Corelarea indicilor ecografici cu parametrii biochimici în predicția preeclampsiei
- Trombofiliile în sarcină
- Boala tromboembolică și leuzia
- Implicațiile materno-fetale ale sarcinii multiple
- Registrul național al malformațiilor fetale
- Registrul național al sarcinilor cu diabet gestațional
- Considerații etice în sarcinile cu feți plurimalformați

- Mozaicismul și consecințele asupra sarcinii
- Complicațiile sarcinii multiple
- Aspectele placentare în sarcina multiplă
- Sindromul metabolic și sarcina
- Impactul obezității asupra sarcinii
- Medicina translațională în obstetrică
- Modificările metabolice în sarcina cu trombofilie
- Implicațiile materno-fetale ale sarcinii neinvestigate
- Sarcina la adolescente
- Consumul de substanțe stupefiante la gravide
- Implicațiile materno-fetale ale uterului cicatriceal
- Locul actual al nașterii instrumentale
- Micromiobul în sarcină
- Omica în obstetrică
- Rolul simulării medicale în obstetrică

Tratamentul chirurgical în ginecologie și patologie tumorală genitală.

- Endometrioza și infertilitatea
- Abordarea pluridisciplinară în endometrioză
- Laparoscopia în endometrioză
- Cancerul de col uterin
- Cancerul ovarian
- Cancerul de endometru
- Boala trofoblastică gestațională
- Tulburări de statică pelvină
- Complicații pe termen lung ale allogrefelor în tratamentul tulburărilor de statică pelvină
- Patologia vulvară
- Patologia tumorală a trompei uterine
- Leziuni precursorale ale cancerului de col uterin
- Tipajul HPV în România
- Tipajul HPV la adolescentele vaccinate anti HPV
- Depistarea precoce a neoplasmului endometrial
- Biomarkeri de prognostic în neoplasmul endometrial
- Tipaj HPV în menopauză
- Leziuni colposcopice în menopauză
- Patologia vulvară în menopauză
- Necesitatea diagnosticului precoce al neoplaziilor în sarcină
- Medicina translațională în ginecologie
- Rezultate colposcopice inter și intra evaluatori
- Intervenții histeroscopice –complicații pe termen lung
- Abordul histeroscopic al polipilor endometriali
- Factorii de mediu care influențează hiperplazia endometrială polipoidă
- Abordul actual al infertilității primare
- Laparoscopia în patologia neoplazică genitală

CONCLUZII

Teza de abilitare prezentată a urmărit să facă o sinteză a principalelor realizări și direcții de dezvoltare și cercetare în cariera mea academică desfășurată în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București. Am coroborat rezultatul experienței mele în principalul domeniu de interes - al diagnosticului prenatal (care a debutat odată cu lucrarea de doctorat) cu datele actuale din acest domeniu, în vederea obținerii unor rezultate de interdisciplinaritate, cu aplicabilitate practică și de mare interes având în vedere efortul global de diagnostic prenatal precoce și reducerea morbidității și mortalității neonatale și infantile stabilite de OMS prin obiectivul 5 al mileniului.

Doresc să evidențiez preocupările mele în domeniu și experiența mea profesională care s-au concretizat în activitatea publicistică și editorială precum și modul în care această activitate a generat o serie de direcții pe care intenționez să ma concentrez pe viitor în susținerea și cocordonarea doctoranzilor.

Principalele obiective care îmi vor jalona în continuare cariera universitară sunt reprezentate de:

- Dezvoltarea permanentă a capacităților științifice, a nivelului profesional și academic
- Perfecționarea abilităților didactice și pedagogice
- Cosolidarea carierei universitare prin obținerea titlului de Profesor Universitar în specialitatea Obstetrica-Ginecologie
- Organizarea unui departament de Medicină Materno-Fetala în Clinica Bucur;
- Constituirea și coordonarea unei echipe de cercetare multidisciplinară care continue activitatea de cercetare și să acceseze proiecte de cercetare și educaționale;
- Susținerea activității publicistice și editoriale prin diseminarea rezultatelor obținute precum și aplicarea practică a acestora;
- Afilieră la instituțiile europene de prestigiu în domeniul diagnosticului prenatal;
- Voi milita și voi susține Constituirea Registrului Național al Malformațiilor Congenitale precum și afilierea României la EUROCAT

Experiența didactică și științifică acumulată în 26 de ani sub egida Universității de Medicină și Farmacie București imi va permite să redau acestei prestigioase instituții suportul pe care mi l-a oferit în acest interval, prin stimularea și dezvoltarea cercetării precum și prin continuarea activității didactice cu care mă identific și care constituie rațiunea existenței mele în plan profesional.

(B-iii) Bibliografie

-
- ¹ ACOG Committee Opinion Inappropriate use of the terms Fetal Distress and Birth Asphyxia 326dec 2005
- ² ACOG and American Academy of Pediatrics Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology Washington DC 2003
- ³ Cohn E.H., Sacks E.J., Heyman M.A., et al., Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia în fetal lambs, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 120, 617.
- ⁴ Anca Stanescu, Liana Pleș Metode biofizice de monitorizare a fătului ", Ed. Infomedica 2004 ISBN 973-7912-26-8 pg 30-33
- ⁵ M Dubiel, G. O. Gunnarsson S. Gudmundsson Blood redistribution în the fetal brain during chronic hypoxia *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 117–121
- ⁶ Arduini D, Rizzo G, Boccolini MR, Romanini C, Mancuso S. Functional assessment of uteroplacental and fetal circulations by means of color Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1990;9: 249–53
- ⁷ Schmidt KG, Silverman NH, Rudolph AM. Assessment of flow events at the ductus venosus–inferior vena cava junction and at the foramen ovale în fetal sheep by use of multimodal ultrasound. *Circulation* 1996;93:826–33
- ⁸ Tchirikov M, Eisermann K, Rybakowski C, Schröder HJ. Doppler ultrasound evaluation of ductus venosus blood flow during acute hypoxemia în fetal lambs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11: 426–31
- ⁹ E. Ferrazzi, M. Bozzo, S. Rigano, M. Bellotti, A. Morabito, G. Pardi, F. C. Battaglia, H. Galan. Temporal Sequence Of Abnormal Doppler Changes In The Peripheral And Central Circulatory Systems Of Theseverely Growth-Restricted Fetus *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Feb;19(2):140-6.
- ¹⁰ Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore–Washington infant study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31
- ¹¹ Meberg A, Otterstad JE, Froland G, Lindberg H, Sorland SJ. Outcome of congenital heart defects – a population-based study. *Acta Paediatr* 2000; 89:
- ¹² Cuneo BF, Curran LF, Davis N, Elrad H. Trends în prenatal diagnosis of critical cardiac defects în an integrated obstetric and pediatric cardiac imaging center. *J Perinatol* 2004; 24: 674–678
- ¹³ Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 660–666.
- ¹⁴ Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, Frigoletto FD, McNellis D. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994
- ¹⁵ Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death în infancy from unrecognized congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1994;
- ¹⁶ Simpson LL. Screening for congenital heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 51–59.
- ¹⁷ DeVore G, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 659–663.

- ¹⁸ Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 220–225.
- ¹⁹ Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88: 387–391
- ²⁰ Hunter S, Heads A, Wyllie J, Robson S. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers. *Heart* 2000; 84: 294–298.
- ²¹ Stumpflen I, Stumpflen A, Wimmer M, Bernaschek G. Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet* 1996; 348: 854–857.
- ²² Small M, Copel JA. Indications for fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 210–222.
- ²³ Hyett J, Moscoso G, Papapanagiotou G, Perdu M, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 11–13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 245–250.
- ²⁴ Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Sniijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 242–246.
- ²⁵ Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, Carvalho JS. Limitations of using firsttrimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 106–110.
- ²⁶ Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 610–614.
- ²⁷ Holland BJ, Myers JA, Woods CR Jr. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:631.
- ²⁸ Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:798.
- ²⁹ Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99:916.
- ³⁰ Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, et al. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83:1649.
- ³¹ Punn R, Silverman NH. Fetal predictors of urgent balloon atrial septostomy in neonates with complete transposition. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24:425.
- ³² Du Marchie Sarvaas GJ, Trivedi KR, Hornberger LK, et al. Radiofrequency-assisted atrial septoplasty for an intact atrial septum in complex congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56:412.
- ³³ Lowenthal A, Kipps AK, Brook MM, et al. Prenatal diagnosis of atrial restriction in hypoplastic left heart syndrome is associated with decreased 2-year survival. *Prenat Diagn* 2012; 32:485.
- ³⁴ Glatz AC, Gaynor JW, Rhodes LA, et al. Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136:767.
- ³⁵ Paladini D, Vassallo M, Tartaglione A, Lapadula C, Martinelli P. The role of tissue harmonic imaging in fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:
- ³⁶ Yoo S-J, Lee Y-H, Cho KS. Abnormal three-vessel view on sonography: a clue to the diagnosis of congenital heart disease in the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 825–830.
- ³⁷ Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129:2183.

- ³⁸Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, et al. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:110.
- ³⁹Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:348.
- ⁴⁰<http://www.aium.org/resources/guidelines/obstetric.pdf> (Accessed on June 15, 2015).
- ⁴¹Li Y, Hua Y, Fang J, et al. Performance of different scan protocols of fetal echocardiography in the diagnosis of fetal congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8:e65484.
- ⁴²Tegnander E, Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:8.
- ⁴³Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, et al. Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:19.
- ⁴⁴Friedberg MK, Silverman NH, Moon-Grady AJ, et al. Prenatal detection of congenital heart disease. *J Pediatr* 2009; 155:26.
- ⁴⁵Pinto NM, Nelson R, Puchalski M, et al. Cost-effectiveness of prenatal screening strategies for congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:50.
- ⁴⁶Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, et al. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88:387.
- ⁴⁷Tegnander E, Eik-Nes SH, Linker DT. Incorporating the four-chamber view of the fetal heart into the second-trimester routine fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4:24.
- ⁴⁸Rychik J, Ayres N, Cuneo B, et al. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:803.
- ⁴⁹Shipp TD, Bromley B, Hornberger LK, et al. Levorotation of the fetal cardiac axis: a clue for the presence of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1995; 85:97.
- ⁵⁰Smith RS, Comstock CH, Kirk JS, Lee W. Ultrasonographic left cardiac axis deviation: a marker for fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 1995; 85:187.
- ⁵¹Lee W, Allan L, Carvalho JS, et al. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:239.
- ⁵²<http://www.aium.org/resources/guidelines/fetalEcho.pdf> (Accessed on June 15, 2015).
- ⁵³Abuhamad A. Color and pulsed Doppler in fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:1.
- ⁵⁴Greenwood RD, Rosenthal A, Parisi L, et al. Extracardiac abnormalities in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 1975; 55:485.
- ⁵⁵Wallgren EI, Landtman B, Rapola J. Extracardiac malformations associated with congenital heart disease. *Eur J Cardiol* 1978; 7:15.
- ⁵⁶Song MS, Hu A, Dyamenahalli U, et al. Extracardiac lesions and chromosomal abnormalities associated with major fetal heart defects: comparison of intrauterine, postnatal and postmortem diagnoses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:552.
- ⁵⁷Copel JA, Pilu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1121.
- ⁵⁸Pajkrt E, Weisz B, Firth HV, Chitty LS. Fetal cardiac anomalies and genetic syndromes. *Prenat Diagn* 2004; 24:1104.
- ⁵⁹Copel JA, Cullen M, Green JJ, et al. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: an indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:409.
- ⁶⁰Wimalasundera RC, Gardiner HM. Congenital heart disease and aneuploidy. *Prenat Diagn* 2004; 24:1116.
- ⁶¹Tuuli MG, Dicke JM, Stamilio DM, et al. Prevalence and likelihood ratios for aneuploidy in fetuses diagnosed prenatally with isolated congenital cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:390.e1.

- ⁶²Mone F, Walsh C, Mulcahy C, et al. Prenatal detection of structural cardiac defects and presence of associated anomalies: a retrospective observational study of 1262 fetal echocardiograms. *Prenat Diagn* 2015; 35:577.
- ⁶³Moore JW, Binder GA, Berry R. Prenatal diagnosis of aneuploidy and deletion 22q11.2 în fetuses with ultrasound detection of cardiac defects. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2068.
- ⁶⁴Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, et al. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989; 114:79.
- ⁶⁵Divanovic A, Bowers K, Michelfelder E, et al. Intrauterine fetal demise after prenatal diagnosis of congenital heart disease: assessment of risk. *Prenat Diagn* 2016; 36:142.
- ⁶⁶Peterson AL, Quartermain MD, Ades A, et al. Impact of mode of delivery on markers of perinatal hemodynamics în infants with hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr* 2011; 159:64.
- ⁶⁷Costello JM, Polito A, Brown DW, et al. Birth before 39 weeks' gestation is associated with worse outcomes în neonates with heart disease. *Pediatrics* 2010; 126:277.
- ⁶⁸Cnota JF, Gupta R, Michelfelder EC, Ittenbach RF. Congenital heart disease infant death rates decrease as gestational age advances from 34 to 40 weeks. *J Pediatr* 2011; 159:761.
- ⁶⁹Costello JM, Pasquali SK, Jacobs JP, et al. Gestational age at birth and outcomes after neonatal cardiac surgery: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Circulation* 2014; 129:2511.
- ⁷⁰Kipps AK, Feuille C, Azakie A, et al. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome în current era. *Am J Cardiol* 2011; 108:421.
- ⁷¹Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, et al. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol* 2010; 31:587.
- ⁷²Atz AM, Trivison TG, Williams IA, et al. Prenatal diagnosis and risk factors for preoperative death în neonates with single right ventricle and systemic outflow obstruction: screening data from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction Trial(*). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140:1245.
- ⁷³Tegnander E, Eik-Nes SH, Linker DT. Incorporating the fourchamber view of the fetal heart into the second trimester routine fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 24–28.
- ⁷⁴DeVore GR, Medearis AL, Bear MB, Horenstein J, Platt LD. Fetal echocardiography: factors that influence imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 659–663.
- ⁷⁵Chaoui R. The examination of the normal fetal heart using twodimensional echocardiography. în *Fetal Cardiology*, Yagel S, Silvermann N, Gembruch U (eds). MartinDunitz: London, New York, 2003; 141–149.
- ⁷⁶Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 1998; 352: 343–346.
- ⁷⁷Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Juttman RE, Wladimiroff JW, Hess J. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease în normal pregnancy. *Circulation* 1996; 94: 67–72.
- ⁷⁸Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 1/2-year study în the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 220–225.
- ⁷⁹Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks în a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 372–380.
- ⁸⁰Garne E, Stoll C, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 386–391.

- ⁸¹ Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term în the UK. British Paediatric Cardiac Association. *Lancet* 1999; 354: 1242–1247.
- ⁸² Allan LD, Sharland G, Tynan MJ. The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol* 1989; 25: 341–343.
- ⁸³ Sharland GK, Chita SK, Fagg NL, Anderson RH, Tynan M, Cook AC, Allan LD. Left ventricular dysfunction în the fetus: relation to aortic valve anomalies and endocardial fibroelastosis. *Br Heart J* 1991; 66: 419–424.
- ⁸⁴ Simpson JM, Sharland GK. Natural history and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart* 1997; 77: 205–210.
- ⁸⁵ Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, McDonald RW, Colan SD. în utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction în tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 739–745.
- ⁸⁶ Maeno Y, Himeno W, Fujino H, Sugahara Y, Furui J, Mizumoto Y, Kato H. Progression of congenital heart disease în the prenatal period. *Pediatr Int* 1999; 41: 709–715.
- ⁸⁷ Maxwell D, Allan L, Tynan MJ. Balloon dilatation of the aortic valve în the fetus: a report of two cases. *Br Heart J* 1991; 65: 256–258.
- ⁸⁸ Allan LD, Maxwell DJ, Carminati M, Tynan MJ. Survival after fetal aortic balloon valvoplasty. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 90–91.
- ⁸⁹ Kohl T, Sharland G, Allan LD, Gembruch U, Chaoui R, Lopes LM, Zielinsky P, Huhta J, Silverman NH. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty în human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1230–1233
- ⁹⁰ Chaoui R, Bollmann R, G"oldner B, Rogalski V. Aortic balloon valvuloplasty în the human fetus under ultrasound guidance: a report of two cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 162 [Abstract].
- ⁹¹ Tulzer G, Arzt W, Franklin RC, Loughna PV, Mair R, Gardiner HM. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet* 2002; 360: 1567–1568.
- ⁹² Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R. Congenital heart defects: natural course and în utero development. *Circulation* 1997; 96: 550–555.
- ⁹³ Allan L, Benacerraf B, Copel JA, Carvalho JS, Chaoui R, Eik-Nes SH, Tegnander E, Gembruch U, Huhta JC, Pilu G, Wladimiroff J, Yagel S. Isolated major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 370–379.
- ⁹⁴ Chaoui R, McEwing R. Three cross-sectional planes for fetal color Doppler echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 81–93.
- ⁹⁵ Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations în low risk pregnancies. *BMJ* 1992; 304: 671–674.
- ⁹⁶ Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88: 387–391.
- ⁹⁷ Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 367–369.
- ⁹⁸ Levi S. Ultrasound în prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn* 2002; 22: 285–295.
- ⁹⁹ Zhang WH, Levi S, Alexander S, Viart P, Grandjean H and the Eurofetus Study Group. Sensitivity of ultrasound screening for congenital anomalies în unselected pregnancies. *Rev Epidemiol Sant'e Publique* 2002; 50: 571–580.
- ¹⁰⁰ Eurocat Working Group. 15 years of surveillance of congenital anomalies în Europe, 1980–1994, Report 7. Brussels: Scientific Institute of Public Health – Louis Pasteur, 1997

- ¹⁰¹ Allan L, Benacerraf B, Copel JA, Carvalho JS, Chaoui R, Eik-Nes SH, Tegnander E, Gembruch U, Huhta JC, Pilu G, Wladimiroff J, Yagel S. Isolated major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 370–379.
- ¹⁰² Fesslova V, Nava S, Villa L. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Heart* 1999; 82: 594–599.
- ¹⁰³ Smythe JF, Copel JA, Kleinman CS. Outcome of prenatally detected cardiac malformation. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1471–1474.
- ¹⁰⁴ Crawford DC, Chita SK, Allan LD. Prenatal detection of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 352–356.
- ¹⁰⁵ Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K. Detection of fetal congenital heart disease in a low-risk population. *Prenat Diagn* 1998; 18: 805–815.
- ¹⁰⁶ British Paediatric Cardiac Association. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet* 1999; 354: 1242–1247.
- ¹⁰⁷ Stoll C, Alembik Y, Dott B, Meyer MJ, Pennerath A, Peter MO, De Geeter B. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1998; 18: 801–807.
- ¹⁰⁸ Cullen S, Sharland GK, Allan LD, Sullivan ID. Potential impact of population screening for prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1992; 67: 775–778.
- ¹⁰⁹ Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, Cook AC, Fagg NL. Prospective diagnosis of 1006 consecutive cases of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1452–1458.
- ¹¹⁰ Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 237–241.
- ¹¹¹ Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Aggoun Y, Acar P, Villain E, Kachaner J, Sidi D. Prenatal diagnosis of transposition of great vessels reduces neonatal morbidity and mortality. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92: 637–640.
- ¹¹² Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1649–1653.
- ¹¹³ Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on parental morbidity and mortality. *Am J Perinatol* 1998; 15: 237–242.
- ¹¹⁴ Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87: 67–69.
- ¹¹⁵ Sullivan ID. Prenatal diagnosis of structural heart disease: does it make a difference to survival? *Heart* 2002; 87: 405–406.
- ¹¹⁶ EUROCAT Working Group. Appendix 7 & Appendix 8 in Report 8: Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980–99. University of Ulster: 2002.
- ¹¹⁷ Stoll C, Tenconi R, Clementi M and the Euroscan Study Group. Detection of congenital anomalies by fetal ultrasonographic examination across Europe. *Community Genet* 2001; 4: 225–232.
- ¹¹⁸ Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systemic one-stage screening in pregnancy. *Lancet* 1990; 336: 387–391.
- ¹¹⁹ Grandjean H, Larroque D, Levi S and the Eurofetus Study Group. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 446–454.
- ¹²⁰ Davis CF, Sabharwal AJ. Management of congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F1–F3.
- ¹²¹ Dolk H, Loane M, Garne E, et al. Trends and geographic inequalities in the livebirth prevalence of Down syndrome in Europe 1980–1999. *Rev Epidemiol Sante Publique* (in press).

- ¹²² Boyd PA, Wellesley DG, De Walle, Tenconi R, Garcia- Minaur S, Zandwijken GR, Stoll C, Clementi M. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination în different centres across Europe. *J Med Screen* 2000; 7: 169–174.
- ¹²³ Garne E, Stoll C, Clementi M and the EUROSCAN Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 386–391.
- ¹²⁴ Stoll C, Wiesel A, Queisser-Luft A, Froster U, Bianca S, Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of limb reduction deficiencies. *Prenat Diagn* 2000; 20: 811–818
- ¹²⁵ Garne E, Haussler M, Barisic I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M; Euroscan Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis în 20 European regions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002
- ¹²⁶ Graafmans WC, Richardus JH, Macfarlane A, Rebagliato M, Blondel B, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal WorkingGroup. Comparability of published perinatal mortality rates în Western Europe: the quantitative impact of differences în gestational age and birthweight criteria. *BJOG* 2001
- ¹²⁷ Kunzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy – a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care? *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2003;
- ¹²⁸ EUROCAT Working Group. Report 8: Surveillance of congenital anomalies în Europe 1980–99. University of Ulster: 2002.
- ¹²⁹ Boyd PA, Bhattacharjee A, Gould S, Manning N, Chamberlain P. Outcome of prenatally diagnosed anterior abdominal wall defects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998
- ¹³⁰ Prere R, Tamisier D, Bonhoeffer P, Mauriat P, Pouard P, Sidi D, Vouhe P. Results of the arterial switch operation în neonates with transposed great arteries. *Lancet* 2001;
- ¹³¹ Harrison MR, Adzick S, Estes JM, Howell LJ. A prospective study of the outcome for fetuses with diaphragmatic hernia. *JAMA* 1994
- ¹³² Kuppermann M, Feeny D, Gates E, Posner SF, Blumberg B, Washington AE. Preferences of women facing a prenatal diagnostic choice: long-term outcomes matter most. *Prenat Diagn* 1999
- ¹³³ E. Tegnander, W. Williams, O. J. Johansen, K. Blaas, S. H. Eik-nes. Prenatal detection of heart defects în a non-selected population of 30149 fetuses – detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 252–265 Published online 2 February 2006 în Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.2710
- ¹³⁴ Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; 88: 387–391.
- ¹³⁵ Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks în a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 372–380.
- ¹³⁶ Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks în a non-selected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 372–380.
- ¹³⁷ Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto Jr FD, Benacerraf BR. Fetal echocardiography: Accuracy and limitations în a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1473–1481.
- ¹³⁸ Hafner E, Scholler J, Schuchter K, Sterniste W, Philipp K. Detection of fetal congenital heart disease în a low-risk population. *Prenat Diagn* 1998; 18: 808–815.
- ¹³⁹ Stoll C, Alembik Y, Dott B, Meyer MJ, Pennerath A, Peter MO, De Geeter B. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 1998; 18: 801–807.
- ¹⁴⁰ Allan LD. Cardiac anatomy screening: what is the best time for screening în pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 143–146.

- ¹⁴¹ Allan LD, Sharland G, Milburn A, Lockhart SM, Groves AMM, Anderson RH, Cook AC, Fagg NLK. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1452–1458.
- ¹⁴² Boldt T, Andersson S, Eronen M. Outcome of structural heart disease diagnosed in utero. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36: 73–79.
- ¹⁴³ Brick DH, Allan LD. Outcome of prenatally diagnosed congenital heart disease: An update. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 449–453.
- ¹⁴⁴ Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Lee-Tannock A, Ward C. Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 19–25.
- ¹⁴⁵ Chaoui R. The four-chamber view: four reasons why it seems to fail in screening for cardiac abnormalities and suggestions to improve detection rate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 3–10.
- ¹⁴⁶ Levi S. Mass screening for fetal malformations: the Eurofetus study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 555–558.
- ¹⁴⁷ Garne E, Stoll C, Clementi M, The Euroscan Group. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 386–391.
- ¹⁴⁸ Stoll C, Dott B, Alembik Y, De Geeter B. Evaluation and evolution during time of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by routine fetal ultrasonographic examination. *Ann Genet* 2002; 45: 21–27.
- ¹⁴⁹ Kirk JS, Comstock CH, Lee W, Smith RS, Riggs TW, Weinhouse E. Sonographic screening to detect fetal cardiac anomalies: A 5-year experience with 111 abnormal cases. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 227–232.
- ¹⁵⁰ Levi S, Zhang WH, Alexander S, Viart P, Grandjean H and the Eurofetus Study Group. Short term outcome of isolated and associated congenital heart defects in relation to antenatal ultrasound screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 532–538.
- ¹⁵¹ Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304: 867–869.
- ¹⁵² Schwärzler P, Carvalho JS, Senat M-V, Masroor T, Campbell S, Ville Y. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness measurement at 10–14 weeks of gestation as part of routine antenatal care in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1029–1034.
- ¹⁵³ Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RJM, Nicolaidis KH. Increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 242–246.
- ¹⁵⁴ Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaidis KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318: 81–85.
- ¹⁵⁵ Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-de Groot AC, Van Vugt JMG. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 14–21.
- ¹⁵⁶ Hafner E, Schuchter K, Liebhart E, Philipp K. Results of routine fetal nuchal translucency measurements at weeks 10–13 in 4233 unselected pregnant women. *Prenat Diagn* 1998; 18: 29–34.
- ¹⁵⁷ Allan LD. Development of congenital lesions in mid or late gestation. *Int J Cardiol* 1988; 19: 361–362.
- ¹⁵⁸ Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R. Congenital Heart Defects. Natural course and in utero development. *Circulation* 1997; 96: 550–555.
- ¹⁵⁹ Maeno Y, Himeno W, Fujino H, Sugahara Y, Furui J, Mizumoto Y, Kato H. Progression of congenital heart disease in the prenatal period. *Pediatr Int* 1999; 41: 709–715.

- ¹⁶⁰ Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *BMJ* 1986; 292: 1717–1719.
- ¹⁶¹ Hunter S, Heads A, Wyllie J, Robson S. Prenatal diagnosis of congenital heart disease in the northern region of England: benefits of a training programme for obstetric ultrasonographers. *Heart* 2000; 84: 294–298.
- ¹⁶² Achiron R, Glaser J, Gelernter I, Hegesh J, Yagel S. Extended fetal echocardiographic examination for detecting cardiac malformations in low risk pregnancies. *BMJ* 1992; 304: 671–674.
- ¹⁶³ Schwärzler P, Senat M-V, Holden D, Bernard JP, Masroor T, Ville Y. Feasibility of the second-trimester fetal ultrasound examination in an unselected population at 18, 20 or 22 weeks of pregnancy: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 92–97.
- ¹⁶⁴ Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916–918.
- ¹⁶⁵ Yoo S-J, Lee Y-H, Kim ES, Ryu HM, Kim MY, Choi HK, Cho KS, Kim A. Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 173–182.
- ¹⁶⁶ Chaoui R, McEwing R. Three cross-sectional planes for fetal color Doppler echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 81–93.
- ¹⁶⁷ Yoo S-J, Lee YH, Cho KS. Abnormal three-vessel view on sonography: A clue to the diagnosis of congenital heart disease in the fetus. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 825–830.
- ¹⁶⁸ Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet* 1999; 354: 1242–1247.
- ¹⁶⁹ Copel JA, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: An indication for fetal karyotyping. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 409–413.
- ¹⁷⁰ Berg KA, Clark EB, Astemborski JA, Boughman JA. Prenatal detection of cardiovascular malformations by echocardiography: An indication for cytogenetic evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 477–481.
- ¹⁷¹ Boudjemline Y, Fermont L, Le Bidois J, Lyonnet S, Sidi D, Bonnet D. Prevalence of 22q11 deletion in fetuses with conotruncal cardiac defects: A 6-year prospective study. *J Pediatr* 2001; 138: 520–524.
- ¹⁷² Fesslova V, Nava S, Villa L and the Fetal Cardiology Study Group of the Italian Society of Pediatric Cardiology. Evolution and long term outcome in cases with fetal diagnosis of congenital heart disease: Italian multicentre study. *Heart* 1999; 82: 594–599.
- ¹⁷³ Allan LD, Huggon IC. Counselling following a diagnosis of congenital heart disease. *Prenat Diagn* 2004; 24: 1136–1142.
- ¹⁷⁴ Crawford DC, Chita SK, Allan LD. Prenatal detection of congenital heart disease: Factors affecting obstetric management and survival. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 352–356.
- ¹⁷⁵ Tworetzky W, McElhinney D, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1269–1273.
- ¹⁷⁶ Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87: 67–69.
- ¹⁷⁷ Chang AC, Huhta JC, Yoon GY, Wood DC, Tulzer G, Cohen A, Mennuti M, Norwood WI. Diagnosis, transport, and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 841–848.
- ¹⁷⁸ Satomi G, Yasukochi S, Shimizu T, Takigiku K, Ishii T. Has fetal echocardiography improved the prognosis of congenital heart disease? Comparison of patients with hypoplastic left heart syndrome with and without prenatal diagnosis. *Pediatr Int* 1999; 41: 728–732.

- ¹⁷⁹ Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Copel JA, Kleinman CS, Meijboom EJ, Bennink GBWE. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 798–803.
- ¹⁸⁰ Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol* 1998; 15: 237–242.
- ¹⁸¹ Kumar RK, Newburger JW, Gauvreau K, Kamenir SA, Hornberger LK. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1649–1653.
- ¹⁸² Jacobs ML, Norwood Jr WI. Fontan operation: Influence of modifications on morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 931–944.
- ¹⁸³ Ainsworth SB, Wyllie JP, Wren C. Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: 43–45.
- ¹⁸⁴ Sands A, Craig B, Mulholland C, Patterson C, Dornan J, Casey F. Echocardiographic screening for congenital heart disease: a randomized study. *J PerinatMed* 2002; 30: 307–312.
- ¹⁸⁵ Koppel RI, Druschel CM, Carter T, Goldberg BE, Mehta PN, Talwar R, Bierman FZ. Effectiveness of pulse oximetry screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns. *Pediatrics* 2003; 111: 451–455.
- ¹⁸⁶ Reich JD, Miller S, Brogdon B, Casatelli J, Gompf TC, Huhta JC, Sullivan K. The use of pulse oximetry to detect congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 142: 268–272.
- ¹⁸⁷ Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn* 2004; 24: 1123–1129.
- ¹⁸⁸ Sharland GK, Allan L. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 212 -year study in the South East Thames Region. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 220–225.
- ¹⁸⁹ A. Perolo, d. Prandstraller, t. Ghi, g. Gargiulo, o. Leone, l. Bovicelli and G. Pilu Diagnosis and management of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 615–618
- ¹⁹⁰ Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, Stewart PA, Juttman RE, Wladimiroff JW, Hess J. Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996; 94: 67–72
- ¹⁹¹ Tegnander E, Eik-Nes SH, Johansen OJ, Linker DT. Prenatal detection of heart defects at the routine fetal examination at 18 weeks in a nonselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 372–80
- ¹⁹² Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler G. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 392–7
- ¹⁹³ Copel JA, Tan AS, Kleinman CS. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 237–41
- ¹⁹⁴ Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JI, Copel JA, Kleinman CS, Meijboom EJ, Bennink GB. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 798–803
- ¹⁹⁵ Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 380–5
- ¹⁹⁶ Armishaw J, Gentles TL, Calder AL, Raudkivi PJ, Kerr AR. Transposition of the great arteries: operative outcome in the current era. *NZ Med J* 2000; 113: 456–9
- ¹⁹⁷ von Bernuth G. 25 years after the first arterial switch procedure: mid-term results. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 228–32

- ¹⁹⁸ Brizard CP, Cochrane A, Austin C, Nomura F, Karl TR. Management strategy and long-term outcome for truncus arteriosus. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 687–95; discussion 695–6
- ¹⁹⁹ Simpson JM. Hypoplastic left heart syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 271–8
- ²⁰⁰ Allan LD, Apfel HD, Printz BF. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart* 1998; 79: 371–3
- ²⁰¹ Brackley KJ, Kilby MD, Wright JG, Brawn WJ, Sethia B, Stumper O, Holder R, Wyldes MP, Whittle MJ. Outcome after prenatal diagnosis of hypoplastic left-heart syndrome: a case series. *Lancet* 2000; 356: 1143–7
- ²⁰² A. Kaasen, J. Tuveng, A. Heiberg, H. Scott, G. Haugen. Correlation between prenatal ultrasound and autopsy findings: a study of second-trimester abortions *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 925–933 Published online în Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.3871
- ²⁰³ Boyd PA, Tondi F, Hicks NR, Chamberlain PF. Autopsy after termination of pregnancy for fetal anomaly: retrospective cohort study. *BMJ* 2004; 328: 137.
- ²⁰⁴ Cartlidge PH, Dawson AT, Stewart JH, Vujanic GM. Value and quality of perinatal and infant postmortem examinations: cohort analysis of 400 consecutive deaths. *BMJ* 1995; 310: 155–158.
- ²⁰⁵ Meier PR, Manchester DK, Shikes RH, Clewell WH, Stewart M. Perinatal autopsy: its clinical value. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 349–351.
- ²⁰⁶ Shen-Schwarz S, Neish C, Hill LM. Antenatal ultrasound for fetal anomalies: importance of perinatal autopsy. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 1–9.
- ²⁰⁷ Chescheir NC, Reitnauer PJ. A comparative study of prenatal diagnosis and perinatal autopsy. *J Ultrasound Med* 1994; 13:451–456.
- ²⁰⁸ Clayton-Smith J, Farndon PA, McKeown C, Donnai D. Examination of fetuses after induced abortion for fetal abnormality. *BMJ* 1990; 300: 295–297
- ²⁰⁹ Medeira A, Norman A, Haslam J, Clayton-Smith J, Donnai D. Examination of fetuses after induced abortion for fetal abnormality – a follow-up study. *Prenat Diagn* 1994; 14: 381–385.
- ²¹⁰ Sun CC, Grumbach K, DeCosta DT, Meyers CM, Dungan JS. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings în fetal anomalies. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 131–142.
- ²¹¹ Weston MJ, Porter HJ, Andrews HS, Berry PJ. Correlation of antenatal ultrasonography and pathological examinations în 153 malformed fetuses. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 387–392.
- ²¹² Yeo L, Guzman ER, Shen-Schwarz S, Walters C, Vintzileos AM. Value of a complete onographic survey în detecting fetal abnormalities: correlation with perinatal autopsy. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 501–510.
- ²¹³ Julian-Reynier C, Macquart-Moulin G, Philip N, Scheiner C, Potier A, Gambarelli D, Aymé S. Fetal abnormalities detected by sonography în low-risk pregnancies: discrepancies between pre- and post-termination findings. *Fetal Diagn Ther* 1994; 9: 310–320.
- ²¹⁴ Schwarzler P, Senat MV, Holden D, Bernard JP, Masroor T, Ville Y. Feasibility of the second-trimester fetal ultrasound examination în an unselected population at 18, 20 or 22 weeks of pregnancy: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 92–97.
- ²¹⁵ Tennstedt C, Chaoui R, Bollmann R, Korner H, Dietel M. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and morphological findings of fetal autopsy. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 721–724.
- ²¹⁶ Wilson RD, Chitayat D, McGillivray BC. Fetal ultrasound abnormalities: correlation with fetal karyotype, autopsy findings, and postnatal outcome – five-year prospective study. *Am J Med Genet* 1992; 44: 586–590.
- ²¹⁷ Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings în fetuses and infants with central nervous system anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 246–253.
- ²¹⁸ Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Tegnander E, Torp SH. Comparison of prenatal ultrasound and postmortem findings în fetuses and infants with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 117–126.

²¹⁹ Isaksen CV, Eik-Nes SH, Blaas HG, Torp SH. Fetuses and infants with congenital urinary system anomalies: correlation between prenatal ultrasound and postmortem findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 177–185

²²⁰ Skupski DW, Newman S, Edersheim T, Hutson JM, Udom-Rice I, Chervenak FA, McCullough LB. The impact of routine obstetric ultrasonographic screening in a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1142–1145.

²²¹ Olsen EOE, Espeland A, Maartmann-Moe H, Lachman RS, Rosendahl K. Diagnostic value of radiography in cases of perinatal death: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F521–F524.

²²² Kaasen A, Naes T, Haugen G. Which factors influence the number of gemeprost pessaries used in inducing secondtrimester abortions? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 371–375.

²²³ Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159–174.

²²⁴ Laussel-Riera A, Devisme L, Manouvrier-Hanu S, Puech F, Robert Y, Gosselin B. [Value of fetopathological examination in medical abortions: comparison of prenatal diagnosis and autopsy results of 300 fetuses]. *Ann Pathol* 2000; 20: 549–557.