



Universitatea *Transilvania* din Braşov

TEZĂ DE ABILITARE

**MEDICINA MATERNO-FETALĂ ÎNTRE CERCETARE
FUNDAMENTALĂ ŞI SĂNĂTATEA REPRODUCTIVĂ A FEMEII**

Domeniul: MEDICINĂ

Autor: Prof.univ.Dr.MOGA MARIUS ALEXANDRU

Universitatea Transilvania din Braşov

BRAŞOV, 2017

CUPRINS

LISTA DE ABREVIERI.....	3
(A) Summary.....	4
(B) Realizări științifice și profesionale și planuri de evoluție și dezvoltare a carierei.....	9
(B- i) Realizări științifice și profesionale	10
Introducere	11
Capitolul I. Principalul domeniu de cercetare-dezvoltare și rezultate	15
I.1. Noi tendințe ale medicinei actuale – care este rolul medicinei integrative?	15
I.2. Medicina materno-fetală	23
I.2.1 Istoricul medicinei materno-fetale	23
I.2.2. Contextul actual al natalității în România și Județul Brașov	24
I.2. 3. Factori de mediu implicați în dezvoltarea anomaliilor congenitale	33
I.2.4. Screening-ul și diagnosticul anomaliilor fetale și ale anexelor fetale	38
I.2.5. Patologia maternă și consecințele asupra sarcinii	70
I.2.6. Restricția de creștere intrauterină – o problemă actuală a obstetricii.....	93
Capitolul II. Evoluție și realizări profesionale	101
II.1. Dezvoltarea carierei profesionale	101
II.2. Teza de doctorat și proiecte de cercetare și educaționale	102
II.3. Dezvoltare profesională și recunoașterea internațională	106
II.4. Experiența de management și conducere.....	108
Capitolul III. Evoluție și realizări academice	109
(B- ii) Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei	109
1. Plan de dezvoltare al carierei profesionale	109
2. Plan de dezvoltare al activității didactice	109
3. Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare	109
(B- iii) Bibliografie	109

LISTA DE ABREVIERI

AA	Acid arachidonic
AS	Amniotic sheet
BR	Brassica rapa
CAM	Medicina complementară și alternativă
CDH	Congenital diaphragmatic hernia
COX	Ciclooxigenaza
CT	Cinnamomum tamala
FETO	Fetoscopic tracheal Obstruction
GPx	Peroxidaza de glutadion
HPV	Human Papilloma Virus
HV	Hordeum vulgare L
IP3	Trifosfat de inositol
LHR	Lung to head ratio
LOX	Lipooxigenaza
MDS	Maternal depletion syndrome
NT	Nuchal translucency
PAF	Factor de activare al plachetelor
PCB	Compusi bifenili policlorurayi
PKC	Agoniști ai proteinkinazei C
RCIU	Restricție de creștere intrauterină
RMN	Rezonanța Magnetică Nucleară
SGA	Small for gestational age
Sh.Cr	Solena heterophylla Lour
SOD	Superoxide dismutaza
SUA	Single umbilical artery
TPHA	Testul de hemaglutinare la Treponema pallidum
VHB	Virusul hepatitic B



(A) Summary

The habilitation thesis "Maternal Fetal Medicine between fundamental research and reproductive health of women" includes three sections according to the CNATDCU recommendations and the provisions of art. 300 par. (2) of the National Education Law no. 1/2011 and represents a summary of the scientific, professional and academic activities that I carried out during the post-doctoral phase (Doctoral thesis "Osteoporosis in natural and induced menopause" under the coordination of Prof. Vasile Luca, PhD, supported by the University of Medicine and Pharmacy Carol Davila Bucharest in 2004).

The first section of this thesis includes the main results of the professional, academic and research activities, closely related to the level of knowledge in the field, including the chronological stages of my career, together with the most important publications, research grants obtained through competition, published scientific articles or scientific achievements.

Chapter I systematically presents the main results of the scientific research, presenting a summary of review papers and original studies based on integrative medicine, personal researches published in prestigious journals with impact factor. In recent years, I have been particularly interested in how natural compounds could improve the symptoms of certain pathologies, how can be used those compounds for prophylactic purposes, both in benign and malignant pathologies. This chapter discusses a conceptual approach between overlapping and potential synergies of integrative medicine and preventive medicine, being a direction of development of medicine in the present era.

The main personal research in maternal-fetal medicine, a field that has been a constant concern throughout my career is also summarized in this chapter. The topics discussed are: the history of maternal-fetal medicine, the current context of natality in Romania and in the region of Brasov, the environmental factors involved in the development of fetal abnormalities, the screening and diagnosis of fetal abnormalities, the own or induced maternal pathology and the impact on the

pregnancy and reproductive health. Thus, under the topic of maternal-fetal medicine I described in this chapter original data and review papers, published in various journals.

The second chapter of this section shows the professional development, the doctoral and postdoctoral activity, which allowed me to obtain the results underlying this thesis.

The activity I have carried out so far at Faculty of Medicine from Transilvania University of Brasov, as a teacher, harmoniously fits in the mission and objectives of the University, both in didactic and scientific terms. I am a University Professor in the Department of Medical and Surgical Specialties of the Faculty of Medicine, Transilvania University of Brasov, PhD in Medicine, coordinator of the Discipline of Obstetrics and Gynecology. Since 2012, I am the Dean of the Faculty of Medicine. I undertake my clinical activity as the Head of Obstetrics and Gynecology Clinic Department at the Clinic Hospital of Obstetrics and Gynecology „Dr. I.A. Sbârcea” Brasov. The Obstetrics and Gynecology Clinic Department that I run for includes the maternal-fetal medicine division.

I am a member of various Scientific Societies, elected member in the County Council of the College of Physicians Brasov and the chairman of the Ethics Council of the Obstetrics and Gynecology Clinic Hospital of Braşov.

Regarding the relevance and impact of scientific results, the research topics undertaken are in several directions and are reflected in the published books and articles, proving the ability to synthesize, to conform to the scientific concept, as well as the scientific level. I wrote 3 books as first author and 15 books / chapters in books / collections, in collaboration, as co-author. I published a total of 29 articles as principal author or collaborating with other researchers in ISI-rated scientific journals with impact factor and over 40 articles in listed BDI scientific journals. I presented an important number of papers at symposiums, national conferences with International participation and international scientific events. I organized national and international scientific events as well as Continuing Medical Education courses.

I have carried out the research activity with several scientific projects won by national and international competitions. I have proved the ability to lead projects by successfully coordinating 4 national or international research and development contracts in which I have been the coordinator / project manager. In addition, the management and organization capacity is supported by winning through competition access (ANCS) other 3 national projects, for organizing / financing scientific events, in which I was the project manager. I was a member of the team in 14 projects, demonstrating my teamwork ability and the efficiency of my scientific collaborations. These features are also indicated by the big number of published articles in international journals in collaboration with leading brand specialists in the country and on abroad. It is valuable to mention the experience of collaborating with top international specialists in large-scale research and development projects at European level, such as FP7 Plant Food Supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment (PLANTLIBRA), together with the full coordination of a European Academic Network - Central European Exchange Programme for University Studies (CEEPUS).


The professional accumulated experience in institutions other than the institution I work for, has contributed to my special development both in terms of teaching and research: the Erasmus or CEEPUS teaching internships in Spain, Greece, Poland, Bulgaria, Moldova, Turkey, Croatia, experience exchange at the Babraham Institute of Genetics and Epigenetics in Cambridge, UK, 2010, minimally invasive surgery training courses in Guilford, UK in 2014 and Louvain, Belgium in 2015.

The second section is dedicated to the academic career development and scientific research directions, based both on my scientific experience and on the medical experience, accumulated in a leading field that is Obstetrics and Gynecology. The fields of research that I have been involved in so far, maternal-fetal medicine, epigenetic and gynecological oncology, gynecological oncology pathology will continue to be a priority.

The development plan of my career follows two main directions: academic and scientific activity, in order to permanently improve them to achieve the most reliable results. The professional

and scientific achievements will allow me both the coordination of the future generations of students and resident doctors and also the selection and training of new PhD students at a quality adapted to the requirements of a modern university, in parallel with the development of scientific research. PhD students will represent a major option to increase the scientific visibility by disseminating research results (Thomson Reuters indexed articles) and by constantly stimulation to participate at national and international scientific events.

The third section contains references used to integrate the research activities described in previous sections.



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



(B-i) Realizări științifice și profesionale

INTRODUCERE

După absolvirea în anul 1989 a Facultății de Medicină Generală din cadrul Institutului de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca cu media generală 9,38, mi-am început cariera profesională ca medic stagiar la Spitalul Județean Brașov și apoi la Spitalul Clinic Județean Cluj Napoca până în anul 1991. În luna octombrie 1991 am susținut concursul național de secundariat (rezidențiat) la care m-am clasat în poziția 192 din 5500 de candidați; menționez că această poziție fruntașă mi-a permis să aleg orice specialitate medicală, eu am ales cu mare interes specialitatea Obstetrică-Ginecologie, iar ca centru universitar de pregătire - Bucureștiul, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila București. În ianuarie 1992 am început secundariatul (rezidențiatul) de Obstetrică-Ginecologie în Clinica Profesorului Vasile Luca, cel mai important Obstetrician român al momentului. M-am format ca specialist și ca om lângă mari nume ale specialității, continuatorii de facto ai școlii de Obstetrică-Ginecologie a marelui Profesor Vasile Luca: Prof.dr. Nicolae Crișan, Prof.dr. Dimitrie Nanu, Prof. Dr. Dimitrie Pelinescu-Onciul, Prof.dr. Anca Stănescu. Am devenit medic specialist în specialitatea Obstetrică și Ginecologie în decembrie 1994, iar în ianuarie 1995, în urma unui concurs, am ocupat postul de medic specialist la Maternitatea Spitalului orașenesc Moreni județul Dâmbovița (45 de paturi). La Moreni am lucrat timp de 8 luni, pentru ca în octombrie 1995 să ocup prin concurs postul de medic specialist în cadrul secției Obstetrică-Ginecologie (35 de paturi) din cadrul Spitalului orașenesc Zărnești. În anul 1998, prin integrarea clinică conexasă postului de asistent universitar la Facultatea de Medicină Brașov, am ocupat poziția de medic specialist Obstetrică-Ginecologie la Spitalul Municipal de Obstetrică-Ginecologie Brașov. În anul 1999 am devenit medic primar Obstetrică-Ginecologie. Prin prezența cadrelor didactice universitare ale Disciplinei de Obstetrică-Ginecologie în spital, în anul 2002 Spitalul Municipal de Obstetrică-Ginecologie Brașov a fost transformat prin Ordin de Ministru al Sănătății în Spitalul Clinic de

Obstetrică-Ginecologie Brașov. În anul 2007, în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie “Dr.I.A.Sbârcea” Brașov, s-a înființat Secția Clinică Universitară Obstetrică-Ginecologie IV al cărei medic primar șef de secție clinică am devenit.

Educația medicală continuă ce a însemnat perfecționarea mea permanentă în cadrul cursurilor și modulelor practice a fost finalizată periodic prin obținerea următoarelor atestate de studii complementare: ecografie obstetricală și ginecologică, colposcopie și citodiagnostic, chirurgie laparoscopică, supra-specializare în Medicină materno-fetală, supra-specializare în Ginecooncologie, Planificare familială și contracepție, Management sanitar.

Pe tot parcursul carierei mele medicale și academice am participat permanent la numeroase congrese naționale și internaționale, atât cu prezentări sau postere dar și în calitate de speaker invitat. Sunt membru al Societății Române de Obstetrică-Ginecologie, al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică, al Asociației Române de Medicină Perinatală, al Societății Române de Ginecologie Oncologică, al Societății Române de Chirurgie Minim Invazivă în Ginecologie și membru al societăților științifice internaționale: Societății Europene de Ginecologie Oncologică, Societății Europeene Ultrasonografie, Societății Europene de Endoscopie Ginecologică, BENA - Balkan Environmental Association, Union Medicale Balkanique. Sunt membru ales al Consiliului Județean al Colegiului Medicilor Brașov și Presedintele Consiliului Etic al Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Brașov.

Studiul doctoral s-a desfășurat sub coordonarea Academician Prof. Dr. Vasile Luca, în cadrul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila București, cercetările fiind centrate pe efectele osteoporozei atât în menopauza naturală cât și cea artificială, un domeniu nu foarte cercetat la momentul respectiv. Sunt Doctor în Medicină din anul 2004, când mi-am susținut teza de doctorat cu titlul “Osteoporoza în menopauza naturală și artificială “.

Cariera mea universitară a debutat în anul 1998 (martie) când am ocupat prin concurs postul de asistent universitar la Disciplina Obstetrică-Ginecologie din Catedra de Specialități Chirurgicale din cadrul Universității Transilvania Brașov, primind integrare clinică - jumătate de normă clinică de medic specialist la Spitalul Municipal de Obstetrică Ginecologie Brașov. După intrarea ca asistent universitar în Facultatea de Medicină a Universității Transilvania Brașov, am parcurs apoi toate etapele ierarhiei academice: șef de lucrări prin concurs în anul 2001, devenind astfel șeful Disciplinei Obstetrică-Ginecologie a Facultății de Medicină; din anul 2004 am fost ales șeful Catedrei de Specialități Chirurgicale a Facultății de Medicină Brașov. În anul 2004 am ocupat prin concurs postul de conferențiar universitar, iar în anul 2014 am ocupat prin concurs poziția de profesor universitar. Din anul 2012 sunt Decanul Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania Brașov, poziție onorantă reconfirmată în anul 2016.

În ceea ce privește relevanța și impactul rezultatelor științifice, temele de cercetare asumate sunt pe mai multe direcții și sunt concretizate în cărțile și articolele publicate, care dovedesc capacitatea de sinteză, încadrarea în conceptul științific, precum și nivelul științific. Acestea au avut drept scop perfecționarea activității didactice și profesionale. Am scris 3 cărți în calitate de unic autor și 15 cărți/capitole din cărți/culegeri, în colaborare, ca autor. Am publicat un număr de 29 articole ca autor principal sau în colaborare cu alți cercetători, în reviste științifice cotate ISI cu factor de impact și peste 40 de articole în reviste științifice BDI. Am prezentat un număr important de lucrări la simpozioane, conferințe naționale cu participare internațională și manifestări științifice internaționale.

Activitatea de cercetare am desfășurat-o în cadrul mai multor contracte câștigate prin competiții naționale și internaționale. Am demonstrat capacitatea de a conduce proiecte de cercetare-dezvoltare prin coordonarea cu succes a 4 contracte de cercetare dezvoltare sau educaționale, naționale și internaționale, în care am avut calitatea de coordonator/manager de proiect. În plus, capacitatea de conducere și organizare este susținută de câștigarea prin competiție (ANCS) a altor 3

proiecte naționale pentru organizare/finanțare manifestări științifice, în care am avut calitatea de director de proiect. Am fost membru în alte 14 proiecte, demonstrând, în egală măsură, capacitatea mea de a lucra în echipă și eficiența colaborărilor științifice. Acestea din urmă sunt materializate în numeroasele articolele publicate în colaborare cu specialiști de marcă din țară și din străinătate, în reviste internaționale. Sunt de menționat experiența colaborării cu specialiști de vârf la nivel internațional în cadrul unor proiecte de cercetare dezvoltare de anvergură, la nivel european, precum proiectul de tip FP7 PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk Assessment (PLANTLIBRA), alături de coordonarea unei rețele academice europene Central European Exchange Programme for University Studies (CEEPUS).

Experiența profesională acumulată în alte instituții decât instituția la care lucrez a contribuit la dezvoltarea mea atât punct de vedere didactic, cât și al cercetării: stagii de predare Erasmus sau CEEPUS în Universități din Spania, Grecia, Polonia, Bulgaria, Republica Moldova, Turcia, Croația, schimb de experiență la Institutul Babraham de Genetică și Epigenetică din Cambridge, Marea Britanie în anul 2010, cursuri de perfecționare de chirurgie minim invazivă la Guilford, Marea Britanie, 2014 și Louvain, Belgia in 2015.

Capitolul I. Principalul domeniu de cercetare-dezvoltare și rezultate

I.1. Noi tendințe ale medicinei actuale – care este rolul medicinei integrative?

În ultimii ani, a existat o proliferare a inițiativelor de sănătate care dezvoltă produse și servicii noi destinate să ajute oamenii să trăiască o viață mai sănătoasă și să prevină sau să întârzie declanșarea bolilor cronice sau expunerea la factorii de risc. Aceste inovații în îngrijirea preventivă iau multe forme, de la dezvoltarea medicamentelor pe bază de produse naturale la teste genetice care identifică factorii de risc pentru boală, la planurile de îngrijire personalizate care ajută la gestionarea și reducerea severității bolilor cronice. Linia de separare dintre medicina preventivă și practica sănătății publice este departe de a fi distinctă, la fel ca cea dintre prevenție și tratament. Competența medicinei preventive a fost, în mod tradițional, descrisă ca fiind alcătuită din prevenția primară, secundară și terțiară¹. Alți autori au descris și prevenția cuaternară, care se concentrează asupra reducerii administrării de medicamente și protecția pacienților împotriva intervențiilor invazive inutile sau excesive^{2,3}.

Acest capitol discută o abordare conceptuală între suprapunerea și potențialele sinergii ale medicinei integrative și medicina preventivă în contextul nivelurilor de prevenție și reprezintă o direcție de dezvoltare a medicinei în era actuală.

Medicina integrativă, un concept dezvoltat în ultimii ani, se referă la fuziunea - prin diverse mijloace și în grade diferite - a practicii medicale convenționale și a unora dintre practicile care intră sub rubrica medicamentelor complementare și alternative (CAM)⁴. Medicina integrativă oferă astfel, cel puțin teoretic, oportunitatea de a combina "ceea ce este mai bun" din sistemul convențional de sănătate cu practici ale CAM, producând astfel rezultate mai bune, măsurate în termeni de ameliorare a simptomelor funcționale, starea de sănătate, satisfacția pacienților și poate și optimizarea costurilor.

Medicina integrativă este în mod necesar "holistică" în sensul că reprezintă o abordare integratoare a sănătății somatice, emoționale și spirituale, sănătatea generală fiind considerată un întreg și nu o sumă inertă a aparatelor și sistemelor din medicina alopata⁵.

Abordările integrative de asistență medicală pentru bolile cronice pot îmbunătăți funcționalitatea, pot reduce morbiditatea, pot îmbunătăți calitatea vieții și pot influența în mod direct procesele bolii. Calitatea dovezilor pentru terapiile CAM este mult discutată, în ceea ce privește tratamentul afecțiunilor cronice cu impact semnificativ asupra sănătății publice. Combinația dintre CAM și practicile medicale convenționale este cunoscută sub numele de medicină integrativă. Cu toate acestea, eficacitatea globală a CAM este încă în dezbateri, deoarece nu există studii clinice riguroase și bine concepute pentru terapiile CAM. Un factor care împiedică studiile clinice atent controlate este costul acestor studii. Studiile de cercetare pentru medicamentele convenționale sunt finanțate de companiile care dezvoltă și vând medicamente, dar sunt disponibile mai puține resurse pentru a sprijini studiile CAM.

În ultimii ani, am fost interesat în particular de felul în care compușii naturali pot ameliora simptomatologia anumitor patologii, cum pot fi folosite în scop profilactic, atât în patologii benigne cât și în cele maligne. În cele ce urmează vă voi prezenta o selecție din cercetările legate de medicina integrativă, și mai ales privind prevenția și ameliorarea simptomatologiei din anumite patologii cu ajutorul compușilor naturali.

Printre primele cercetări a fost o lucrare concepută pentru a explora mecanismul științific potențial care ar putea explica utilizarea *Hordeum vulgare* / ORZ în medicina tradițională ca tratament pentru diferite boli inflamatorii și cardiovasculare. [Gul, S., Ahmed, S., Kifli, N., Uddin, Q. T., Tahir, N. B., Hussain, A., **Moga M** & Zia-Ul-Haq, M. (2014). *Multiple pathways are responsible for Anti-inflammatory and Cardiovascular activities of Hordeum vulgare L. Journal of translațional medicine, 12(1), 316.*] *Hordeum vulgare* L. (HV sau orz) este utilizat de vindecătorii tradiționali pentru tratarea diferitelor boli inflamatorii și cardiovasculare, fără cunoașterea raționamentului

farmacologic din spatele acțiunilor sale. Acest studiu a fost conceput pentru a explora mecanismul științific potențial care ar putea explica utilizarea *Hordeum vulgare* în medicina tradițională ca tratament pentru diferite boli inflamatorii și cardiovasculare. Un extract brut și cele trei fracțiuni ale acestuia s-au preparat din HV și s-au analizat pentru inhibarea agregării plachetare și a diferiților metaboliți ai căilor de metabolizare a ciclooxigenazei (COX), lipoxigenazei (LOX), a metabolismului acidului arahidonic (AA), precum și pentru efectele sale asupra anumitor enzime antioxidante. Agregarea plachetară a fost monitorizată folosind principiul turbidometric, metabolismul AA prin radioimunoanaliză și enzime antioxidante prin kituri comerciale utilizând spectrofotometru. Rezultatele arată că HV a prezentat activități împotriva tuturor agoniștilor umani de trombocite utilizați, cu excepția difenatului de adenină și a inhibat atât căile COX cât și LOX ale metabolismului AA. De asemenea, a crescut activitatea superoxid dismutazei (SOD) și a peroxidazei de glutatation (GPx). Cu toate acestea, aceste activități au fost distribuite în diferite fracțiuni de HV. Frațiunea apoasă a fost cea mai puternică în ridicarea activității SOD; Frațiunea cloroformă a avut compuși concentrați responsabili de inhibarea COX în timp ce n-hexanul pare să posede compuși responsabili de inhibarea LOX, precum și singura fracție care amplifică activitatea GPx. Aceste rezultate sugerează mecanismele posibil responsabile de efectele antiinflamatorii și cardiovasculare ale HV în medicina tradițională.

Un review publicat în jurnalul *Molecules*, (Zia-Ul-Haq, M., Riaz, M., De Feo, V., Jaafar, H. Z., & Moga, M. (2014). *Rubus fruticosus L.: constituents, biological activities and health related uses. Molecules*, 19(8), 10998-11029), s-a concentrat asupra nutrienților și a constituenților chimici, precum și asupra proprietăților medicinale ale diferitelor părți ale *R. fruticosus*. Sunt discutate diferite soiuri și caracteristicile lor fizico-chimice, conținutul polifenolic și conținutul de acid ascorbic. *Rubus fruticosus L.* este un arbust renumit pentru fructele sale numite mure. Fructele au o valoare medicală, cosmetică și nutritivă. Este o sursă concentrată de substanțe nutritive valoroase, precum și constituenți bioactivi de interes terapeutic care evidențiază importanța acesteia. *R.*

fruticosus conține vitamine, steroizi și lipide în uleiurile și mineralele din semințe, flavonoide, glicozide, acizi și tanini în părțile aeriene care posedă diverse activități farmacologice cum ar fi antioxidante, anti-carcinogene, antiinflamatorii, antimicrobiene. Diferiți factori agroecoclimatologici, cum ar fi soiul, condițiile de mediu din zonă, practicile agronomice folosite, timpul de recoltare, tehnicile de depozitare și prelucrare post-recoltare influențează compoziția nutrițională a fructelor de mure. Acest review se concentrează asupra nutrienților și a constituenților chimici, precum și asupra proprietăților medicinale ale diferitelor părți ale *R. fruticosus*. Sunt discutate diferite soiuri și caracteristicile lor fizico-chimice, conținutul polifenolic și conținutul de acid ascorbic. Informațiile din lucrarea de față vor servi drept date de referință și pot conduce la noi aplicații biomedicale ale lui *R. fruticosus* ca hrană funcțională.

Un alt articol publicat are scopul de a investiga utilizarea *Pyrus pashia* Buch. Ham ex D.Don în patologiile gastrointestinale, respiratorii și cardiovasculare [Janbaz, K. H., Ahsan, M. Z., Saqib, F., Imran, I., Zia-Ul-Haq, M., Rashid, M. A. & Moga, M. (2015). *Scientific basis for use of Pyrus pashia Buch. - Ham. Ex D. Don. Fruit in gastrointestinal, respiratory and cardiovascular ailments. PloS one, 10(3), e0118605.*] *Pyrus pashia* Buch. – Ham ex D.Don a fost utilizat în mod convențional de către multe comunități din regiunea Himalaya pentru gestionarea complicațiilor gastrointestinale, respiratorii și vasculare. În acest context, acest studiu a fost realizat pentru a justifica baza științifică pentru validarea utilizărilor fructelor de *Pyrus pashia* Buch. - Ham. Extractul de etanol brut din fructe de *Pyrus pashia* Buch. - Ham. (Pp.Cr) a fost testat în vitro. Răspunsurile țesuturilor au fost înregistrate utilizând traductoare izotonice cuplate cu un sistem de achiziție de date PowerLab. PpCr (0,01-5,0 mg/ml) a prezentat relaxare prin scăderea frecvenței contracțiilor spontane. Pp.Cr a exercitat, de asemenea, un efect relaxant (0,01-5,0 mg/ml) asupra contracțiilor induse de K^+ (80 mM) în preparate traheale de iepure izolate și a determinat schimbarea curbelor de Ca^{2+} (1,0-3,0 mg/ml) spre dreapta într-un mod similar cu cel al verapamilului (3 pM), sugerând eventual prezența activității de blocare a canalului de Ca^{2+} . Ulterior, Pp.Cr într-o manieră

dependentă de concentrație (0,01-10,0 mg/ml) a determinat relaxarea contracțiilor induse CCh (1 pM) și K^+ (80 mM) în preparate traheale de iepure izolate, într-o manieră comparabilă cu cea a dicitominei, sugerând că efectul relaxant observat este probabil să fie mediat prin activitățile de blocare a canalelor antimuscarinice și/sau Ca^{2+} . Mai mult decât atât, atunci când a fost evaluat împotriva preparatelor izolate de aorta de iepure, PpCr în concentrații de până la 10 mg/ml a prezentat un răspuns contractil care a fost descoperit a fi eliminat ulterior pre-tratamentului preparării tisulare izolate cu ciproheptadină (1 pM), fentolamină (1 pM) și losartan (1 pM), sugerând că Pp.Cr poate avea unele activități a-adrenergice, muscarinice, serotoninergice și angiotensină II. Extractul etanolic apos din *Pyrus pashia* (Pp.Cr) a prezentat activități spasmolitice, bronhodilatatoare și vasoconstrictive, prin mecanisme diferite. Activitățile spasmolitice și bronhodilatatoare pot fi mediate prin blocarea canalelor Ca^{2+} , în timp ce activitatea vasoconstrictivă poate fi determinată de prezența unei componente agoniste a-adrenergice, muscarinice, serotoninergice și angiotensinei II.

Tot din dorința de a investiga efectul anumitor produși naturali în cazul patologiiile gastrointestinale, respiratorii și vasculare, am participat la cercetarea efectelor *Solena heterophylla* Lour. [Janbaz, K. H., Akhtar, T., Saqib, F., Imran, I., Zia-Ul-Haq, M., Jansakul, C.,... & Moga, M. (2015). *Pharmacological justification of use of Solena heterophylla* Lour. în *gastrointestinal, respiratory and vascular disorders. Journal of translațional medicine*, 13(1), 134.]. *Solena heterophylla* Lour. Este utilizat în tratarea bolilor legate de sistemul gastrointestinal, respirator și vascular. A fost efectuat studiul prezent pentru a valida utilizările sale tradiționale. Extractul etanolic de *Solena heterophylla* Lour (Sh.Cr) a fost testat în vitro pe preparate izolate de ileon de iepure, preparate traheale și aortă. Răspunsurile țesuturilor au fost înregistrate utilizând traductoare izotonice cuplate cu sistemul de achiziție de date PowerLab. Extractul etanolic de *Solena heterophylla* Lour (Sh.Cr) (0.03-1.0 mg/ml), aplicat în cazul contracțiilor spontane în prepararea izolată a jejunului de iepure, a exercitat efect relaxant prin scăderea frecvenței contracțiilor, a determinat relaxarea - K^+ (80 mM) și a schimbat curbele de răspuns al concentrației de Ca^{2+} spre dreapta în preparatele

izolate de jejun de iepure, într-o manieră similară cu cea a verapamilului (un blocant standard al canalelor de Ca^{2+}), confirmând astfel activitatea de blocare a canalului de Ca^{2+} . Sh.Cr a determinat, de asemenea, relaxarea contracțiilor induse de carbachol (1 pM) și K^{+} (80 mM) în preparate traheale de iepure izolate, într-un mod comparabil cu dicalcemia. Efectul relaxant observat poate fi rezultatul activităților de blocare a canalelor anti-muscarinice și Ca^{2+} . Concentrațiile ShCr (0,03-1,0 mg/ml) contra fenilefrină (1 pM) și K^{+} (80 mM) - au exercitat un efect relaxant, posibil prin activitatea de blocare a canalului de Ca^{2+} . Aceste constatări oferă o rațiune pentru utilizările plantei în gestionarea bolilor legate de sistemul gastrointestinal, respirator și vascular.

O altă problemă de sănătate publică, unde poate interveni medicina integrativă este cancerul. În anul 2016 am efectuat un review în care am investigat rolul polifenolilor naturali în prevenția și tratamentul cancerului cervical. [Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Arvatescu, C. A., Mironescu, A., Dracea, L., & Ples, L. (2016). *The Role of Natural Polyphenols in the Prevention and Treatment of Cervical Cancer—An Overview. Molecules, 21(8), 1055.*] Chiar dacă metodele de screening sunt disponibile pentru diagnosticarea și tratamentul precoce al acestei neoplazii, aceasta reprezintă încă o problemă majoră a sănătății publice. Diferiții polifenoli naturali au arătat efecte citotoxice asupra liniilor celulare de cancer de col uterin, oferind noi perspective în dezvoltarea medicamentelor care pot fi folosite în această patologie. Cancerul de col uterin este al doilea cancer în rândul femeilor din întreaga lume, în special în țările în curs de dezvoltare, așa cum este cazul României. Chiar dacă metodele de screening sunt disponibile pentru diagnosticarea și tratamentul precoce al acestei neoplazii, aceasta reprezintă încă o problemă majoră a sănătății publice. Diferiții polifenoli naturali au arătat efecte citotoxice asupra liniilor celulare de cancer de col uterin, oferind noi perspective în dezvoltarea medicamentelor care pot fi folosite în această patologie. Polifenolii naturali sunt compuși bioactivi care au demonstrat că au proprietăți anticarcinogene, pe lângă cele antiinflamatorii și antioxidante. În ultimii ani, potențialele proprietăți chemopreventive și

chimioterapice ale agenților derivați din regimul alimentar au provocat un mare interes pentru cercetători. Din studiile analizate în această lucrare, am ajuns la concluzia că polifenolii dietetici dețin un potențial ridicat în prevenirea și tratamentul cancerului de col uterin deoarece intervin în carcinogeneză (în inițiere, dezvoltare și progresie) prin modularea proceselor critice de proliferare celulară, diferențiere, apoptoză, angiogeneza și metastazare. În mod specific, polifenolii inhibă proliferarea celulelor HPV prin inducerea apoptozei, oprirea creșterii, inhibarea sintezei ADN și modularea căilor de transducție a semnalului. Activitatea anticarcinogenă a polifenolilor naturali este diferită în funcție de originea carcinomului cervical sau a liniei celulare. Cunoștințele actuale despre mecanismul citotoxic al polifenolilor încă nu sunt pe deplin cunoscute, doar câteva studii clinice au fost realizate concentrându-se asupra efectelor anticarcinogene ale polifenolilor dietetici.

O altă problemă importantă a tratamentului cancerului de col uterin este rezistența la chimioterapie și radioterapie. În acest review am observat că mai mulți polifenoli sunt capabili să sensibilizeze celulele cancerului de col uterin la terapia convențională cu chemo și radioterapie. Această abordare combinată ar putea îmbunătăți eficiența terapilor standard și ar permite scăderea dozelor de medicamente pentru chimioterapie și iradiere care să conducă la reducerea efectelor secundare adverse. O provocare majoră a prevenirii cancerului este integrarea noilor descoperiri moleculare în practică clinică. Modificarea acestor molecule utilizând nanotehnologia ar putea fi o soluție pentru a îmbunătăți biodisponibilitatea lor scăzută și, de asemenea, să ajute la direcționarea acestora către țesuturi specifice. Studiile care se concentrează asupra polifenolilor naturali trebuie să continue să ofere cercetătorilor o mai bună înțelegere a absorbției, distribuției, rolului în mecanismul anti-cancer al polifenolilor. Din această analiză, am ajuns la concluzia că polifenolii naturali pot deveni elemente cheie în tratamentul și prevenția cancerului de col uterin în viitor. Am rezumat în acest articol unii dintre compușii polifenolici care au fost studiați până acum pentru posibilele lor proprietăți terapeutice anti-cancer. Este esențial să continuăm aceste studii pentru căutarea unor

medicamente terapeutice din resurse naturale, precum și investigarea mecanismului lor de acțiune în celulele tumorale de col uterin.

Pe aceeași temă , am publicat deasemenea în reviste cu impact internațional următoarele cercetări științifice , alături de colegi din străinătate:

- Antiulcerogenic Effect of *Carthamus oxycantha* M. Bieb (Asteraceae) in Mice and Rat Models. Liaqat Hussain, Sabah Naseem, Javaria Ikram, Mohsin Ali, Imran Imran, **Marius Moga** and Muhammad Zia-ul-Haq. Pakistan J. Zool., vol. 47(2), pp. 529-534, 2015
- Compositional Studies of *Grewia asiatica* L. Seeds Grown in Pakistan. Muhammad Zia-Ul-Haq, Shakeel Ahmad, Imran Imran, Sezai Ercisli, **Marius Moga**. Comptes rendus de l'Academie Bulgare Des Sciences, vol.68, Issue no.2, 191-200, 2015
- Biological studies and gc/ms analysis of *Tamarix arceuthoides*. S. A. Bukhari, A. Waqas, N. Rasool, A. I. Hussain, R. B. Tareen, M. Zia-ul-Haq, **M. Moga**, L. Dima, D. G. Festila. Oxidation Communication Vol.39, 39, No 4-I, 2999–3011, 2016
- Hepatoprotective and Antioxidant Potential of *Cichorium intybus* L. and *Lentinus edodes* Berk. in Animal Models. SA Bukhari, M. Farooq, H. Anwar, M. Suliman, MQ Awan, M. Zia-Ul-Haq, M. Riaz, **M. Moga**, DG Festila. Oxidation Communication Vol.39, Nr. 34, pg.2313-2325, 2016

Medicina integrativă, și mai ales compușii naturali pot influența starea de sănătate a populației, reducând efectele negative ale anumitor patologii și participând la prevenția acesteia. Consider că și în cazul sănătății femeii ar trebui conduse mai multe studii care să evidențieze avantajele utilizării produselor naturale ca metoda de prevenție a anumitor patologii.

I.2. Medicina materno-fetală

Medicina materno-fetală a fost în permanență în centrul activității mele profesionale, didactice și științifice. În acest capitol voi detalia, pe baza cercetărilor personale, rezultatele din acest domeniu, obținute și diseminate prin diverse publicații în extenso indexate ISI/BDI și prezentări la conferințe științifice naționale și internaționale.

Specialiștii în medicina maternă și fetală utilizează noi instrumente de diagnosticare și tratament pentru optimizarea rezultatelor îngrijirii și a sarcinii. Progresele tehnologice, cum ar fi ultrasonografia obstetricală, au revoluționat gestionarea sarcinii permițând identificarea problemelor necunoscute anterior. Domeniul diagnosticului genetic prenatal a evoluat rapid, iar aplicarea cunoștințelor din această arie necesită o înțelegere din ce în ce mai profundă. Chiar mai provocatoare și mai interesante a fost posibilitatea de a efectua proceduri direct asupra fătului pentru a îmbunătăți șansele de supraviețuire sau pentru a evita complicațiile grave după naștere. Pe lângă îngrijirea femeilor cu sarcini cu risc ridicat, specialiștii în medicina maternă și fetală sunt lideri în educația medicală în obstetrică și în cercetare, identificând modalități mai bune de evaluare și îngrijire a femeilor însărcinate ⁶.

I.2.1 Istoricul medicinei materno-fetale

Medicina materno-fetală a apărut ca subdisciplină a obstetricii în anii 1960. Progresele remarcabile în cercetare și tehnologie au permis medicilor să diagnosticheze și să trateze complicațiile fetale în utero, în timp ce anterior, obstetricienii se bazau doar pe monitorizarea ritmului cardiac fetal și pe rapoartele materne despre mișcarea fetală. Dezvoltarea amniocentezei în 1952, eșantionarea fetală a sângelui în timpul travaliului la începutul anilor 1960, monitorizarea mai precisă a fătului în 1968 și ecografia în timp real în 1971 au dus la intervenția timpurie și la rate mai scăzute de mortalitate⁷. În anul 1963, Albert William Liley a dezvoltat un curs de transfuzii

intrauterine pentru incompatibilitatea Rh la Național Women's Hospital din Australia, considerat primul tratament fetal⁸. Alte tratamente antenatale, precum administrarea de glucocorticoizi pentru a accelera maturarea pulmonară la nou-născuții cu risc de sindrom de detresă respiratorie, au condus la rezultate mai bune pentru noi născuții prematur. În consecință, organizațiile au fost dezvoltate pentru a se concentra asupra acestor practici medicale, iar în 1991 a avut loc Primul Congres Internațional de Medicină Perinatală, când a fost înființată Asociația Mondială a Medicinii Perinatale⁷. Domeniul medicinei materno-fetale este unul dintre domeniile cele mai evolute în medicină, în special în ceea ce privește fătul. Cercetările se desfășoară în domeniul terapiei genelor fetale și a celulelor stem în speranța de a oferi tratament precoce pentru tulburări genetice⁹, chirurgie fetală pentru corectarea malformațiilor congenitale¹⁰ și prevenirea patologiilor asociate sarcinii.

I.2.2. Contextul actual al natalității în România și Județul Brașov

Tranziția demografică este un proces tot mai complex, făcând parte din procesul de dezvoltare economică și socială. Acest proces demografic are consecințe asupra componentelor sale: fertilitatea, mortalitatea, nupțialitatea, familia, structură pe vârste, urbanizarea.

După anul 1989 au intervenit diferite transformări în viața socială, economie, sistemul politic mentalitatea persoanelor, fapt ce a influențat comportamentul demografic. Situația actuală demografică a țării este rezultatul evoluției mortalității, natalității și migrației externe. Scăderea populației și deteriorarea structurii vârstei populației este un efect negativ al dinamicii acestor componente, dintre care scăderea natalității are cel mai mare impact, pe termen lung și foarte lung. Restructurarea modelului de fertilitate are ca și consecința scăderea natalității, în România, fertilitatea fiind una cu o medie ridicată la grupa de vârstă 20 până la 24 ani.

Însă după anul 2000 se observă o creștere a fertilității la vârstele peste 25 ani. De asemenea, în mediul urban, se observă valori ale curbei ratelor de fertilitate cu caracteristicile modelului etalat,

având valori mai mari în grupa de vârstă 25 până la 29 ani. Ne îndreptăm către modelul specific populațiilor din vestul Europei, etapa în care ne aflăm fiind o fază intermediară.

Modelul intermediar este preluat de către populație, consecințele fiind copii mai puțini, la o vârstă maternal mai ridicată, acest model devenind o regulă în societatea noastră, societate ce preia rapid sistemul de atitudini și valori ale țărilor dezvoltate.

Study of birthrate and abortion between 1965-2013 in "Dr.I.A.Sbarcea" Clinic Hospital of Obstetrics and Gynecology of Brasov. N.Bigiu, C.S. Glavce, **M.A.Moga**, I.Stancu; *Archives of the Balkan Medical Union vol. 50, no. 2, pp. 232-236 June 2015*

Rata de creștere a populației influențează evoluția economică și socială, care are și impact asupra nivelului de susținere. Toate aspectele corelate cu rata de creștere trebuie să fie bine echilibrate. Prin urmare, componentele care favorizează ritmul de creștere trebuie studiate: natalitatea și mortalitatea. Înțelegerea rolului acestor factori poate favoriza rata de creștere a populației. Acest proces necesită măsuri în timp, asigurând astfel că densitatea populației nu depășește resursele și posibilitățile economice ale țării. Mai mult, trebuie contracarate situațiile care cresc mortalitatea, diminuează natalitatea sau fertilitatea. Dintre acești indicatori, teoretic, este mai ușor de influențat natalitatea, iar în ceea ce privește mortalitatea, există deja măsuri luate la nivel mondial împotriva bolilor, dar și măsuri de prevenire a lor.

Scopul acestui studiu este evidențierea evoluției ratei natalității, a ratei avortului și a mortalității perinatale la pacientele din Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr. I. A. Sbarcea" Brașov printr-un studiu statistic retrospectiv observațional realizat între anii 1965-2013. Informațiile au fost colectate din arhivele Spitalului de Obstetrică-Ginecologie "Dr.I.A.Sbarcea" Brașov.

Baza de date obținută a fost analizată, iar rezultatele au fost corelate cu fiecare element al situației studiate, care se învecinează cu factori politici și economici. Datele au fost comparate cu alte date similare din România sau din alte țări, în limitele informațiilor disponibile.

Conform statisticilor sociale europene există o tendință descendentă la nivel european, tendință care a început în 1961 cu 7,5 milioane de nașteri și a mers până la 5,2 milioane în 2010¹¹. Majoritatea statisticilor disponibile raportează situații începând cu anii 1960-1966, deoarece înainte de această perioadă au existat două perioade distincte: înainte de 1950 și după 1960. După cel de-al doilea război mondial s-a înregistrat o creștere a natalității. Ritmul de creștere a fost probabil

determinat atât de pace, cât și de un "rebound" natural determinat de decesele cauzate de război. Această perioadă a eliminat preocuparea legată de decimarea Europei între cele două războaie mondiale¹². Această perioadă ar putea contrazice teoria tranziției demografice formulate de Warren Thompson (1929) și Frank Notestein (1954), care au prezis scăderea natalității fie prin intermediul unei fertilități crescute, contracarată de o mortalitate crescută (societatea agricolă), fie de o mortalitate scăzută neopusă fertilității scăzute (societatea industrială)¹³.

Preocupările încep să apară atunci când fertilitatea scade sub nivelul de înlocuire a generației. Acest tip de preocupare a început să apară la sfârșitul anului 1966¹³. Acest declin ar putea fi explicat prin teoria lui Kaa, teoria celei de-a doua tranziții demografice care pretinde schimbarea modelului de familie centrat pe copii cu modelul individualist în care copilul se află pe un loc mai puțin important în familie, cel mai important fiind cariera partenerilor¹⁴. Tocmai din cauza acestei scăderi din 1966, în România a fost adoptată legea pronatalistă împotriva avorturilor, legea care scrie o pagină neagră în istoria țării noastre din cauza numărului de vieți pierdute cauzate de avorturi făcute în condiții inadecvate.

Din cauza acestei legi, tranziția demografică a durat până în 1990, când această lege a fost abrogată. În acel moment a fost înregistrată o creștere a avorturilor. În Europa de Est, anii '90 au fost o perioadă agitată din cauza schimbărilor politice din România, a problemei din Kosovo, a războiului din Iugoslavia etc. Aceste lucruri au determinat această zonă să fie numită "zonă de tranziție" atât din punct de vedere politic, cât și din punct de vedere economic. Schimbările demografice care au avut loc în acest domeniu au fost atribuite tranziției comportamentale cauzate de instalarea anomiei și a libertății prost înțelese¹⁵. Pentru a evidenția evoluția nașterilor după stabilirea Decretului 770 (Legea avortului), am decis să studiem nașterile după 1965.

În 1965, în Brașov a existat un număr mic de nașteri (2726), urmată de o creștere cu aproximativ 10% în anul următor, creșterea probabil fiind influențată de interesul tot mai mare de a avea un copil. Legea privind avortul determină o creștere de 123,7% din numărul nașterilor, ceea ce

conduce la o evoluție verticală a graficului. (Fig.1) În continuare, între 1968 și 1973, ca măsură adaptivă la legea avortului, rata natalității a scăzut constant cu 3,5% pe an. Această scădere poate fi atribuită, pe lângă reacția adaptivă, condiției dure de viață din timpul comunist.

Figure 1 - Total of births

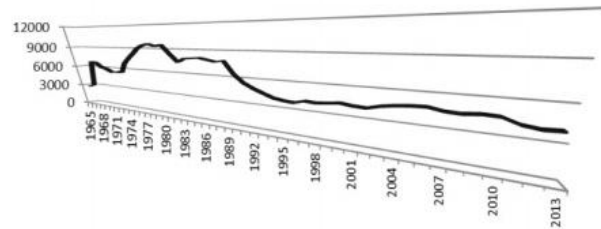
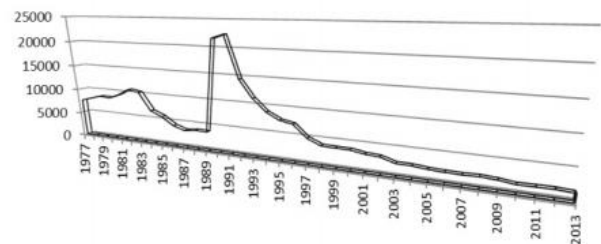


Figure 2 - Abortion evolution



Începând cu anul 1973, o creștere a ratei natalității a început și durează aproximativ 8 ani până în 1981 (de la 5500 de nașteri în 1973 la 9503 de nașteri în 1981). Anul 1979 marchează un record în Brașov ca cea mai mare rată a natalității între anii 1965-2013 (Fig.1). În 1979, creșterea ratei natalității comparativ cu cea din 1966 este de 9593/3020, ceea ce înseamnă o creștere de 317%. Deși creșterea a fost semnificativă, Nicolae Ceaușescu nu a fost mulțumit, întărind astfel legea avortului. În ciuda acestui fapt, începând cu 1981, rata natalității a scăzut constant până în 1989, cu aproximativ 2% pe an. După cum era de așteptat, decembrie 1989 determină o scădere a ratei natalității până în 1996, de la 7857 de nașteri înregistrate în 1989 la 3921 înregistrate în 1996, o scădere de 7,15% ceea ce înseamnă o scădere de 3,5 ori mai mult decât în perioada comunistă. În plus, anul 1989 aduce, de asemenea, cea mai mică rată a natalității din 1967 și până în 2013. Apoi, există o perioadă de creștere ușoară, constantă, până în 2006, cu 2,4% pe an, după o nouă scădere până în 2013, ajungând la 4133 de nașteri.

Rezumând, în 1966 a fost o rată a natalității de 3020 pe an, rata natalității ajungând la 9593 în 1979, după care a scăzut, în pofida măsurilor luate de comuniști, la 7857 de nașteri în 1989. După ce

legea avortului a fost abrogată și avortul a fost legalizat, s-au înregistrat 4133 de nașteri în anul 2013. (fig.2) După cum se poate observa din fig. 2, în perioada comunistă (1977-1983) se înregistrează o creștere de la 7577 la 10748, adică 41,8% în 7 ani, rezultând o creștere de 6% pe an. Această creștere poate fi explicată prin cerința partidului de a "crește nașterile pentru fiecare femeie", cerință aplicată ca măsură coercitivă, nu ca stimulant. Deoarece decretul nu a avut efectul intenționat, legea a forțat în 1984 medicii. Au existat controale foarte riguroase, medicii nefiind capabili să înceapă intervențiile necesare până când nu primeau confirmarea de la persoanele oficiale ca avortul "era legal". Aceste măsuri explică scăderea numărului de avorturi înregistrate în 1984 față de 1983, de la 10403 la 6827, ceea ce înseamnă o scădere cu 34% într-un an, sub nivelul din 1977.

Numărul total de avorturi scade treptat până în 1989, ajungând la 3824. Abrogarea decretului duce la o creștere dramatică a avorturilor care ajung la 21601 în anul 1990, număr crescând la 22403 în anul următor.

Din 1991 se înregistrează o scădere continuă până în prezent, graficul prezentând o concavitate ascendentă. Inițial, există o pantă ascendentă până în 1999 (3838 avorturi), reprezentând o scădere cu 82,2%, după o perioadă de 14 ani, cu o scădere mai lentă până în 2013 (1578 avorturi), adică o medie de 4,2% pe an.

Decretul din 1966 menționează în mod clar: intreruperea sarcinii este interzisă ¹⁶.

În mod excepțional, avortul a fost permis numai în câteva situații, cum ar fi:

- punerea în pericol a vieții mamei
- boli ereditare sau boli grave
- vârsta mamei > 45 de ani
- sarcină după incest sau viol

A fost considerată infracțiune și pedepsită conform legii penale. Folosind aceste excepții, în perioada comunistă, femeile și medicii au reușit să ofere o formă "legală" avortului, așa cum se poate vedea clar în fig. 3.

Evoluția și diagrama avorturilor sunt similare cu situația avorturilor totale (fig.2), dar pantă descrisă pentru perioada 1977-1989 este mai plată. În perioada 1977-1982 numărul avorturilor a crescut cu 36% (în 6 ani, adică 6% pe an). Începând cu anul 1983, numărul începe să scadă, însă este mai evident în 1986 (o scădere cu 63,8% față de 1985). Aceasta este dovada controalelor extreme, asigurându-se că toate avorturile respectă legea.

Figure 3 - Evolution of demand abortions

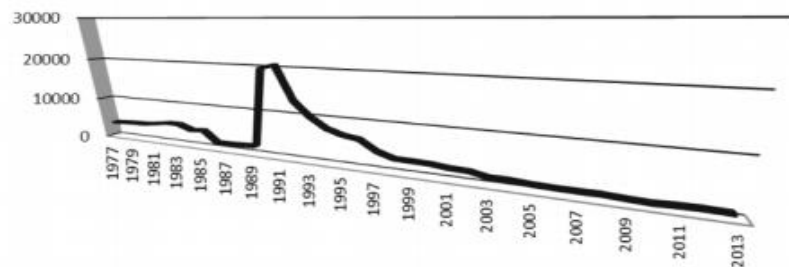
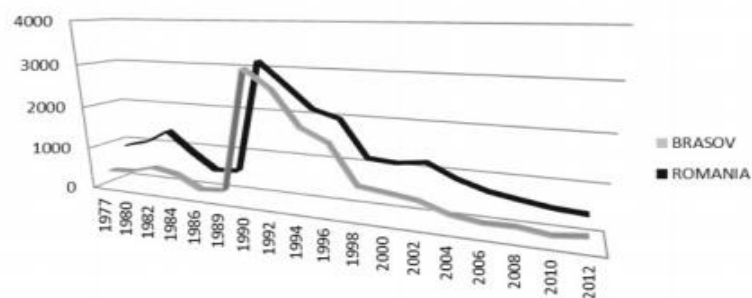


Figure 4 - Comparison between the abortion rate in Brasov and Romania



Abrogarea legii avortului și liberalizarea avorturilor au o evoluție accentuată, graficul înregistrând aproape o verticalizare a pantei, respectiv o majorare din 1983 până în 1988 și, respectiv, la 20512 în anul următor (1991). Această situație fără precedent (1990, 1991) poate fi interpretată ca o lipsă totală de interes pentru contracepție, avortul devenind un fel de "contracepție".

De asemenea, această situație poate fi cauzată de lipsa educației sau de neînțelegerea liberalizării avortului. Se pare că liberalizarea avortului a avut un impact asupra liberalizării relațiilor interumane și, în special, asupra celor neprotejate, a temerilor legate de dispariția unei sarcini nedorite. În 1992, numărul avorturilor scade cu aproximativ 30% până în 1993, după ce graficul arată

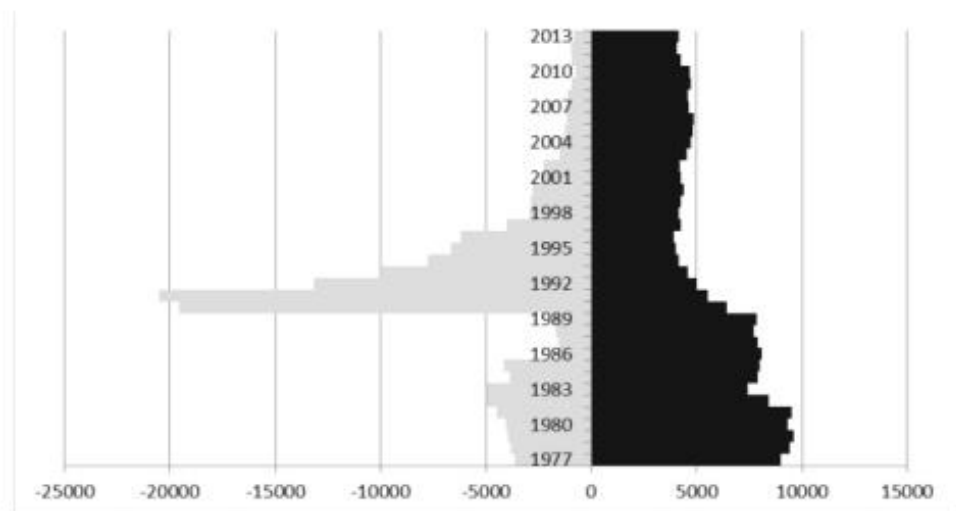
ca o pantă cu concavitatea în sus, ceea ce înseamnă că numărul avorturilor scade progresiv și constant până în 2013, când ajunge la 841.

Situațiile extreme sunt evidențiate : În 1991, când a fost înregistrat vârful 20512 și cel minim 841 în 2013. Aceasta reprezintă o scădere normală legată de gradul de civilizație .

Rata avortului este calculată ca fiind raportul dintre avorturile la 1000 de nașteri vii. Pentru a face o analiză comparativă, am comparat datele obținute în Brașov cu cele disponibile pentru întreaga țară (România).

După cum se observă din fig. 4, rata avortului în Brașov a reprezentat 37-50% din întreaga rată a avortului efectuată în România în perioada 1977-1989. Între 1990 și 1991, cele două rate sunt aproximativ egale, mai târziu rata avortului în Brașov scăzând în perioada comunistă. Aceste rezultate indică fie faptul că la Brașov femeile au folosit mai puțin avortul comparativ cu nașterile, fie că la Brașov a existat un control mai strict al oficialilor în privința avorturilor.

Figure 5 - Pyramid type comparative evolution of births and abortions



Totuși, după decembrie 1989, rezultatele par să favorizeze a doua ipoteză, deoarece diferențele sunt comparabile cu cele înregistrate în 1989. Între 1990 și 1996 (fig.5) rata avortului este mai mare decât rata natalității, confirmând astfel că în această perioadă avorturile au fost folosite ca si "contracepție". Evoluția ratei avorturilor este invers proporțională cu rata natalității, ceea ce înseamnă că măsurile aplicate în favoarea nașterilor afectează, de asemenea, avorturile, dar si invers.

Această proporție inversă, corelată cu regimul politic care exista în România în acel moment, face foarte clar rolul important pe care politica la avut asupra fertilității ¹⁷. În plus, pe lângă legătura clară între avort și rata natalității, trebuie evidențiată sănătatea mamei.

Măsurile educaționale care sprijină contracepția trebuie să fie bine aplicate și, de asemenea, efectele nefolosite de contracepție trebuie să fie bine înțelese, fără a mai menționa posibilitatea dezastrelor obstetricale atunci când se confruntă cu avorturi multiple ¹⁸. Această problemă complexă cauzată de interzicerea avorturilor are efecte traumatizante asupra mamei (aproximativ 150 de decese materne la 100000 de născuți vii - 1989), asupra copilului (mii de copii nedoriti în instituții) și asupra societății care trebuie să asigure condițiile economice și sociale, astfel încât integrarea în populație să fie eficientă ¹⁹.

Beneficiile abrogării legii privind avortul sunt evidente pentru toate părțile implicate în proces, dar poate cel mai important este faptul că numeroase femei au fost salvate (în 1990 decesele materne au înregistrat 83 decese la 100000 născuți vii, ceea ce înseamnă aproape jumătate din raportul din 1989) ²⁰.

Evoluția ratei natalității în perioada studiată pornește de la 3020 de nașteri pe an în 1966, rata natalității ajungând la 9593 în 1979, apoi scăzând în ciuda măsurilor luate de comuniști la 7857 de nașteri în 1989.

Rezultatele noastre arată că, în perioada comunismului, avortul din Brașov era sub control strict, ceea ce înseamnă că rata avortului în Brașov a reprezentat 37-50% din întreaga rată a avortului efectuată în România în perioada 1977 - 1989. În perioada anilor 1990 - 1996 rata avortului a fost mai mare decât rata natalității, confirmând faptul că avorturile au fost folosite ca măsuri contraceptive. Singura metodă ipotetică care influențează favorabil evoluția nașterilor este creșterea economică.

I.2. 3. Factori de mediu implicați în dezvoltarea anomaliilor congenitale

De-a lungul cercetării personale am fost interesat și despre cum factorii de mediu influențează sarcina și pot produce consecințe pentru viitorul copil. În timpul sarcinii, atât mama, cât și fătul sunt foarte sensibili la diferite produse chimice, de aceea trebuie protejați de numeroși factori de mediu.

În anii 1950, diferiți agenți, inclusiv hormoni și medicamente anticanceroase, au fost raportate succesiv ca fiind teratogene. În 1961, s-a constatat că talidomida hipnotică a cauzat phocomelie, numărul victimelor globale depășind zece mii. Acest lucru a declanșat investigarea pe scară largă și cercetarea în domeniul teratogenității.

Riscul de anomalii embrionare sau fetale cauzate de factorii de mediu variază în mare măsură în funcție de stadiul dezvoltării fetale. Fiecare organ este vulnerabil la malformații atunci când este expus în timpul dezvoltării. În cazul expunerii la factori de mediu teratogeni în faza embrionară, embrionii se opresc din evoluție devreme sau continuă să se dezvolte în mod normal, în funcție de rezistența efectului nociv. În schimb, expunerea în perioadele de organogeneză și morfogeneză duce la malformații. În timpul perioadei fetale ulterioare, expunerea poate duce fie la moarte, fie la inducerea anomaliilor funcționale. Toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării poate fi clasificată în trei grupe, în funcție de mecanismul cauzal, care este genetic, de mediu și mixt. Deși malformațiile congenitale cauzate de droguri și substanțe chimice au atras atenția, ele reprezintă doar aproximativ 1% din totalul malformațiilor. *Weinhold et al*²¹ au sistematizat într-o cercetare din anul 2009 factorii de mediu și chimici implicați în apariția anomaliilor fetale, cât și o clasificare a acestora (Tabel 1).

Tabel 1. Factorii de mediu și cei chimici implicați în apariția anomaliilor fetale ²¹

AGENT	BIRTH DEFECT(S)
Accutane	Head, facial, cardiac, neurologic, thymus defects
Alcohol	Cardiac defects, oral clefts, fetal alcohol syndrome, cryptorchidism
Arsenic	Cardiac defects
Benzene	Cardiac, neural tube defects
Bisphenol A	Female reproductive defects
Botulinum type A toxin	Hearing, vision defects
Brominated flame retardants	Genitourinary defects
Caffeine	Cardiovascular defects, altered protein function, increased body fat (mice)
Carbon monoxide	Cardiac, neurologic defects (rats)
Chlorophenoxy herbicides	Cardiovascular, musculoskeletal, respiratory, skin defects
Chlorpyrifos	Cardiac, facial, genitourinary, musculoskeletal, neurologic defects
Diclofop-methyl	Hypospadias
Diethylstilbestrol	Reproductive defects, cryptorchidism
Dioxins	Neural tube, neurobehavioral defects; hypospadias; oral clefts
Disinfection by-products in	Cardiovascular, esophageal, neural tube, urogenital defects; oral clefts;
Ethinylestradiol	Increased pain sensitivity (rats)
Fumonisin	Neural tube defects
Glyphosate	Neurobehavioral defects
Ionizing radiation	Cardiac, neurologic, neural tube, skeletal defects; gastroschisis
Lead	Cardiac, neural tube, neurobehavioral defects; oral clefts
Mercury	Neurologic, hearing, vision defects
Methotrexate	Skeletal defects
Methoxychlor	Increased pain sensitivity (rats)
Organic solvents	Neural tube, cardiac, limb defects; oral clefts; gastroschisis; developmental
Organochlorine pesticides	Cryptorchidism, hypospadias
Ozone	Cardiac defects, cleft lip with or without cleft palate
Particulate matter	Vascular defects (patent ductus arteriosus)
Polychlorinated biphenyls	Hearing defects (rats)
Perfluorooctane sulfonate	Cleft palate (mice)
Phosphine	Neurologic, neurobehavioral defects
Phthalates	Male reproductive defects
Polycyclic aromatic	Neurodevelopmental defects
Secondhand tobacco smoke	Neurobehavioral, cardiac, limb, respiratory defects; oral clefts;
Sulfur dioxide	Musculoskeletal, cardiac defects (cattle)
Thalidomide	Limb defects
Trichloroethylene	Neural tube defects, oral clefts
Valproic acid	Neural tube defects

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

În ultimii ani, atenția și resursele au fost aduse în atenție relației dintre mediul înconjurător și bolile congenitale. Aceste boli au fost considerate anterior ca fiind cauzate în principal de cauze genetice. Chiar dacă importanța genelor ca factori de cauzalitate este acceptată, factorii de mediu par să fie implicați la fel de puternic.

Având în vedere dificultatea de a evalua cauza și amploarea bolilor congenitale, sunt prezentate metodele de studiere a impactului asupra mediului și se propune o nouă abordare a toxicologiei: evaluarea dozei mici și a expunerii cronice. Accentul este pus pe obiectivele de dezvoltare ca markeri endocrini perturbatori cu posibile efecte teratogene ale compușilor și amestecurilor. Mediul poate avea un impact considerabil asupra mai multor stadii de reproducere, variind de la maturarea organelor și a sistemelor endocrine până la sănătatea întregului organism în curs de dezvoltare. O investigație sistematică și o evaluarea a stării actuale a cunoștințelor privind anomaliile congenitale este, prin urmare, importantă.

În acest studiu am evaluat situația nașterilor, a complicațiilor la naștere și a malformațiilor în județul Brașov. Cercetarea neonatală a fost extinsă nu numai la prematuri ci și la nou-născuții la termen și la cei mici pentru vârsta gestațională (SGA).

Studiul a fost efectuat în cadrul Unității de Neonatologie din Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie din Brașov și a inclus 12 651 nou-născuți. Acești nou-născuți provin din 4326 de nașteri în 2001, 4271 de nașteri în 2002 și 4054 de nașteri în anul 2008, înregistrați în Spitalul Clinic din Obstetrică Ginecologie Brașov.

În aceste grupuri am evaluat ponderea, morbiditatea și mortalitatea și trei tipuri de malformații mai frecvente: cardiace, a tubului neural și genitale masculine. Aceste trei tipuri de malformații sunt citate în literatura ca fiind legate de expunerea la factorii de mediu.

De la început, am subdivizat numărul total de sugari în 4 grupe, Încercarea de a observa, de asemenea, impactul greutății la naștere asupra stării de dezvoltare morfologică:

- grupa I: nou-născuții prematur;
- grupa II: greutate mică pentru vârsta gestațională (SGA);
- grupa III: nou-născuți cu greutate normală;
- grupa IV: greutate mare pentru vârsta gestațională (LGA).

Table 1. Number of malformations for 12 651 newborns in 2001, 2002 and 2008

Malformations	2001	2002	2008
Congenital heart disease	54	52	57
Circulatory system malformations	15	24	3
Spina bifida	9	0	1
Anencephaly	0	2	1
Male uro-genital malformations	29	37	59

Principalele cauze de morbiditate în grupurile studiate mai sus au fost:

- grupa I: sindrom de detresă respiratorie;
- grupa II: tahipnee tranzitorie a nou-născutului;
- grupa III: traumă obstetricală;
- grupul IV: hipoglicemie neonatală.

Am observat o creștere proporțională a sindromului de detresa respiratorie cu gradul de prematuritate, ajungând la 100% în cazul nou născuților cu greutate < 1000 g.

Rata mortalității perinatale a fost de 4,4 ‰ în 2001, de 3,9 ‰ în 2002 și de 8,387 ‰ în 2008. Principala cauză a mortalității a fost prematuritatea și complicațiile acesteia. În ceea ce privește malformațiile relevante pentru factorii de mediu potențiali, pentru studiul acesta, am exemplificat datele obținute în tabelul 1.

Stabilirea unei legături de cauzalitate între expunerea la pesticide și patologii malformative este dificilă. Au fost demonstrate asocieri semnificative între expunerile în utero la pesticide și la diverse malformații congenitale sau disfuncții congenitale.

Datele din literatură de specialitate au arătat că sunt implicați un număr limitat de poluanți care sunt teratogeni (de exemplu plumb, mercur), cât și faptul că numărul de anomalii congenitale asociat cu expunerile zilnice la factorii de mediu sunt în continuă creștere^{22,23}. În această categorie este inclusă expunerea la plumb și la nitrații din apa de băut, expunerea la factorii de mediu teratogeni a persoanelor care locuiesc în apropierea locurilor de depozitare a deșeurilor și expunerea la pesticide²⁴.

Unul din efectele poluării mediului înconjurător în ceea ce privește creșterea și dezvoltarea fătului este reprezentată de întârzierea de creștere intrauterină la fetele femeilor expuse la acești factori de mediu. Creșterea și dezvoltarea intrauterină fetală pot fi interferate prin intermediul vascular și al căilor metabolice de către poluanții din mediul înconjurător. Restricția de creștere intrauterină poate fi diagnosticată pe parcursul sarcinii prin ultrasonografie (Examen ecografic și Doppler) sau prin metode biochimice (estriol).

Numărul cazurilor de spina bifidă și anencefalie sunt mai mici sau excepționale datorită unei supravegheri mai bune a sarcinii în trimestrul I prin dublu și triplu test și prin tehnicile ultrasonografice. Numărul avorturilor terapeutice cu aceste indicații fetale a crescut între anii 2000-2008, fiind și tendința identificată în literatura de specialitate.

Am identificat în schimb o rata crescută a malformațiilor genitale masculine, fiind cunoscută asocierea acestora cu determinismul mediului înconjurător. Am identificat diferite tipuri de hipospadias dar și criptorhidie. Aceste două malformații nu sunt detectabile prin investigațiile ecografice de rutină. Numărul acestor malformații este mai mult decât dublu între 2001-2008. Incidența în creștere a hipospadiasului și criptorhidismului a fost identificată mai frecvent în țările industrializate.

Cuplurile care se pregătesc pentru sarcina ar trebui să fie conștiente de eventualele poluanți teratogeni din mediul înconjurător (medicamente, utilizarea pesticidelor)²⁵. Unii poluanți pot afecta sănătatea copiilor atât după expunere pre cât și post-conceptuală. Efecte asupra sănătății apar uneori

după o perioadă lungă de latență²⁶. Industria ar trebui să continue să testeze, în mod sistematic, noi substanțe chimice pentru anomalii congenitale. Direcția de mediu a OCDE (1995, 2004) a publicat o serie de documente care oferă orientări privind aspectele metodologice, interpretarea datelor și strategia de testare a substanțelor chimice. Rezultatele acestei analize sugerează că ar putea exista o posibilă asociere între expunerea profesională la substanțele chimice agricole și IUGR, însă nevoie de un proiect de studiu mai avansat care să includă măsurători precise. S-au demonstrat asociații semnificative între expunerile în utero la pesticide și diverse malformații congenitale. Expunerea la toate pesticidele utilizate în mod obișnuit - fenoxerbicide, fosfații, carbamații și piretrinele - a arătat asocieri pozitive cu efecte negative asupra sănătății²⁷.

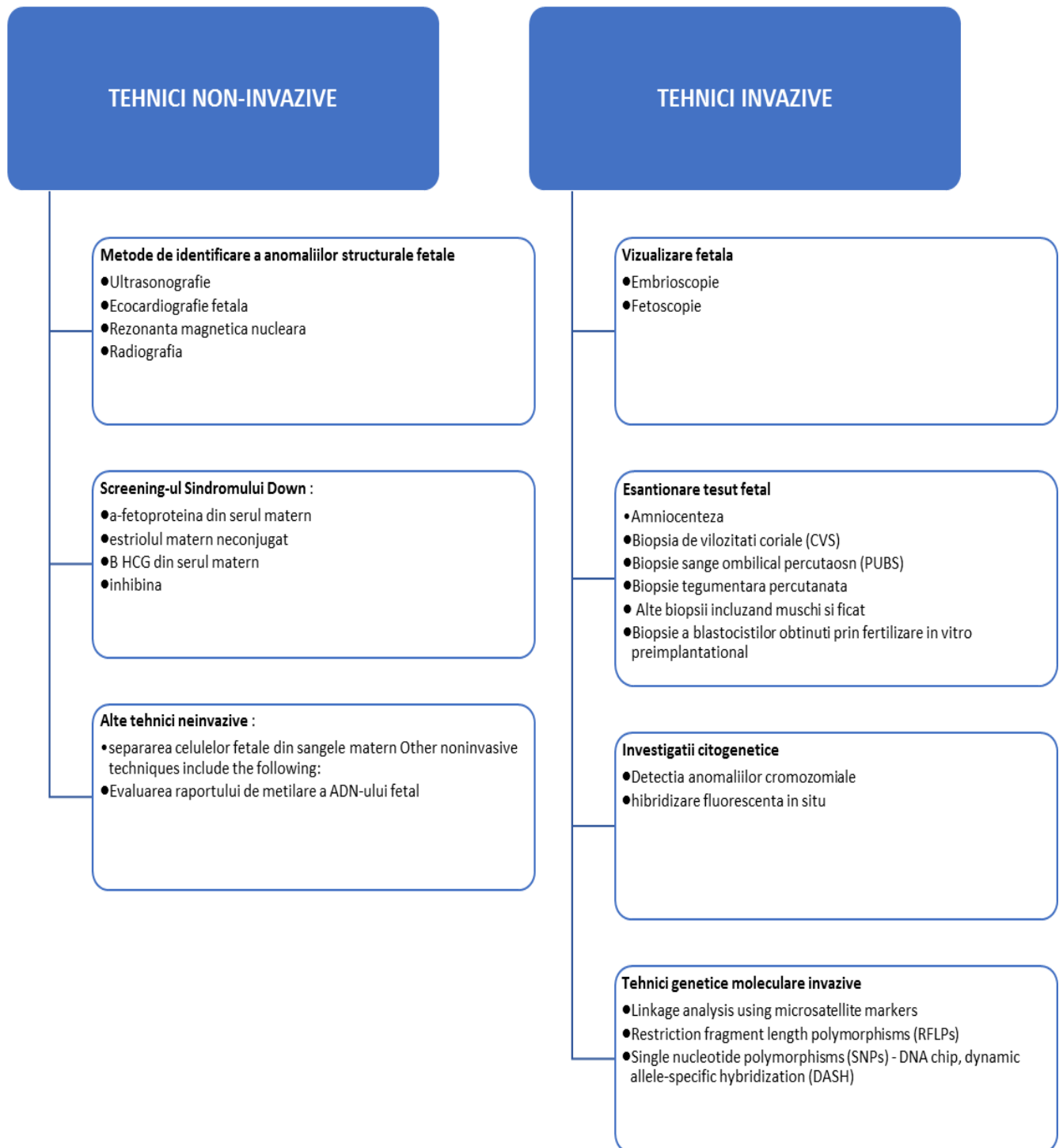
Pe aceeași temă, am publicat în anul 2014 o lucrare de tip review în care am investigat impactul compușilor bifenili policlorurați în sarcină (Polychlorinated biphenyls impact on pregnancy. **M. Moga**, N. Bigiu, Alina Pascu, Mihaela Badea, Victoria Burtea. Archives of the Balkan Medical Union, vol 45, nr 1, 2014, pg.61-65) , constatând că nivelurile de PCB pot exercita unele modificări în timpul intervalului de periconcepție. Aceste constatări au pus sub semnul întrebării expunerea fătului la PCB , această expunere putând avea ca rezultat un impact embrionar timpuriu asupra mobilizării rezervele lipidice. Studiile susțin o asociere pozitivă între PCB-uri și problemele de neurodezvoltare la sugari, mediate de nivelurile scăzute de hormon tiroidian (TH) sau de disfuncțiile tiroidiene.

I.2.4. Screening-ul și diagnosticul anomaliilor fetale și ale anexelor fetale

Anomaliile fetale au o incidență de 3 până la 5%²⁸, din acest motiv investigațiile privind malformațiile fetale au fost net îmbunătățite datorită progresului tehnologiei imagistice. Standardul screening-ului fetal este reprezentat în majoritatea țărilor de ecografia de trimestrul al doilea, între 18 și 22 de săptămâni. Totuși, progresele recente în ceea ce privește medicina materno-fetală prezintă o îmbunătățire semnificativă cu detectarea anomaliilor fetale în primul trimestru de sarcină

și la refacerea standardelor de diagnostic²⁹. Încă din trimestrul 1 pot fi identificate o serie de anomalii: a sistemului nervos central, cord, perete abdominal anterior, tract urinar și anomalii ale scheletului. Beneficiile clare ale screening-ului ultrasonografic din primul trimestru sunt detectarea timpurie și excluderea anomaliilor congenitale majore incompatibile cu viața.

Studiile recente au accentuat eficacitatea screening-ului de trimestru I³⁰, acesta nu se limitează doar la detectarea translucenței nuchale crescute (NT), identificându-se un număr semnificativ de anomalii fetale la feții cu NT normală, concluzia generală fiind că, chiar și atunci când există o NT cu dimensiuni normale, trebuie efectuate atât screening-ul de trimestru I cât și o ecocardiografie fetală. Numeroase patologii genetice pot fi detectate în trimestrul I sau II utilizând numeroase tehnici invazive și neinvazive, tehnici care au progresat în ultimul deceniu. Aceste investigații sunt enumerate în figură de mai jos.



În continuare vă voi prezenta câteva din cele mai relevante studii personale în ceea ce privește diagnosticul anomaliilor fetale și ale anexelor fetale.

A retrospective study of the gastrointestinal congenital malformations . Arvatescu C.A , Dimienescu O.G. Martinescu C. Dracea I. Mironescu A. Anastasiu C., **Moga M.A.** *Bulletin of the Transilvania University of Brasov 2017 ; 10(59), No. 1*

O varietate de anomalii congenitale pot apărea în timpul dezvoltării embriologice a tractului gastro-intestinal. Aceste malformații sunt reprezentate în principal de lumenizarea anormală care include stenoză și atrezie, duplicări, rotație anormală sau fixare și defecte abdominale. De asemenea, se întâlnesc și malformațiile asociate cu persistența structurilor embrionare, cum ar fi diverticulul Meckel sau formarea anormală a unor regiuni specifice ale tractului gastrointestinal, cum ar fi microgastria^{31,32}. Malformațiile gastro-intestinale sunt situate la limita dintre embriologie și patologie³³⁻³⁵. Majoritatea acestor malformații sunt însoțite la naștere de o varietate de simptome, cum ar fi vărsăturile, lipsa meconiului, dificultatea alimentării.

Scopul studiului a fost de a evalua incidența malformațiilor gastro-intestinale embrio-fetale diagnosticate la Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie Dr. I. A. Sbarcea Brașov. Studiul include 46 de cazuri diagnosticate cu malformații ale tractului digestiv în perioada 1 ianuarie 2005 - 31 decembrie 2014. Datele au fost obținute din condicile de naștere și din foile de observație ale pacienților și compilate într-o bază de date. Examinările au fost efectuate inițial de către mai mulți obstetricieni, dar când a fost identificată o anomalie, pacientele au fost investigate ecografic de un examinator experimentat în ecografie din spitalul nostru.

În perioada de studiu, în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie Dr. I. A. Sbarcea Brașov, s-au înregistrat 44969 nașteri, dintre care 3432 (7,63%) au prezentat diverse tipuri de malformații congenitale. Incidența malformațiilor a scăzut de la 482 (9,82%) în 2006 la 194 (4,55%) în 2014. În ceea ce privesc malformațiile gastro-intestinale, se poate observa o scădere, deoarece incidența maximă este în 2005 (0,15%) și 2006 (0,14%). În figură 1 se poate observa incidența malformațiilor congenitale și a malformațiilor tractului gastro-intestinal.

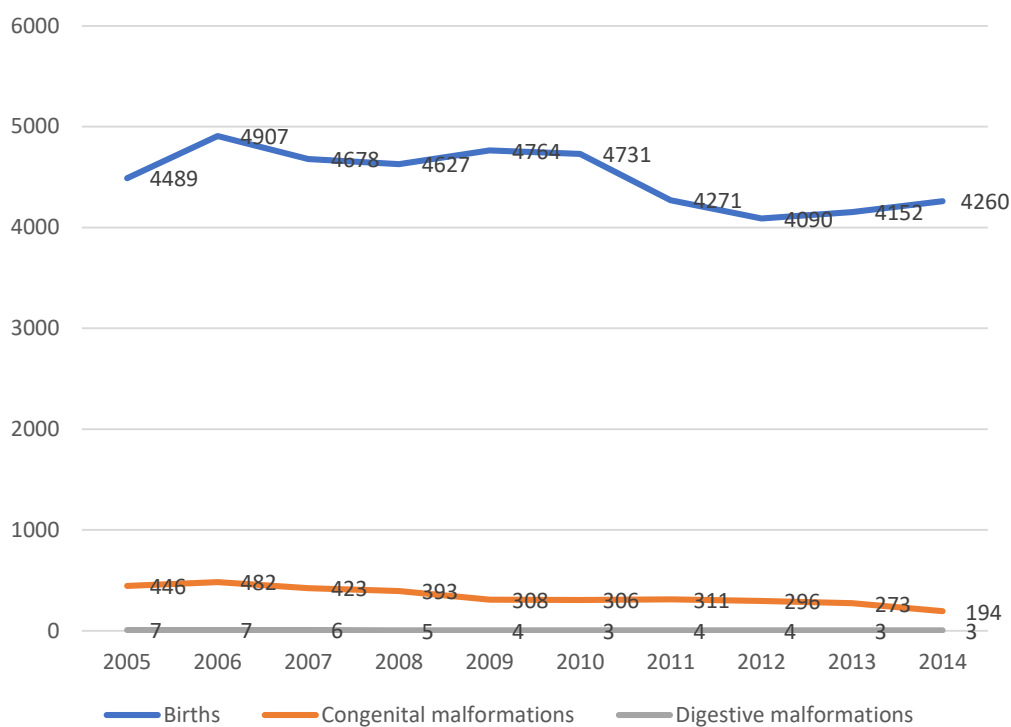


Figure 1. Incidence of congenital malformations and gastrointestinal tract malformations

Anomaliile au variat de la malformații minore la cele mai severe, incompatibile cu viața. Din cele 46 de cazuri de malformații ale tractului digestiv, cel mai frecvent înregistrate au fost stenoza duodenală sau atrezia duodenală. Din numărul total de copii născuți cu malformații ale tractului digestiv am identificat 8 (17,39%) cazuri de stenoză duodenală, 6 (13,04%) cazuri de atrezie duodenală, 4 (8,70%) cazuri de atrezie esofagiană fără fistula transesofagiană, 4 (8,70%) cazuri de hernie diafragmatică, 3 (6,52%) cazuri de imperforație anală și 3 (6,52%) cazuri de boală Hirschsprung, 5 cazuri de gastroschizis (10,85%) și 3 cazuri de omfalocel (6,52%).

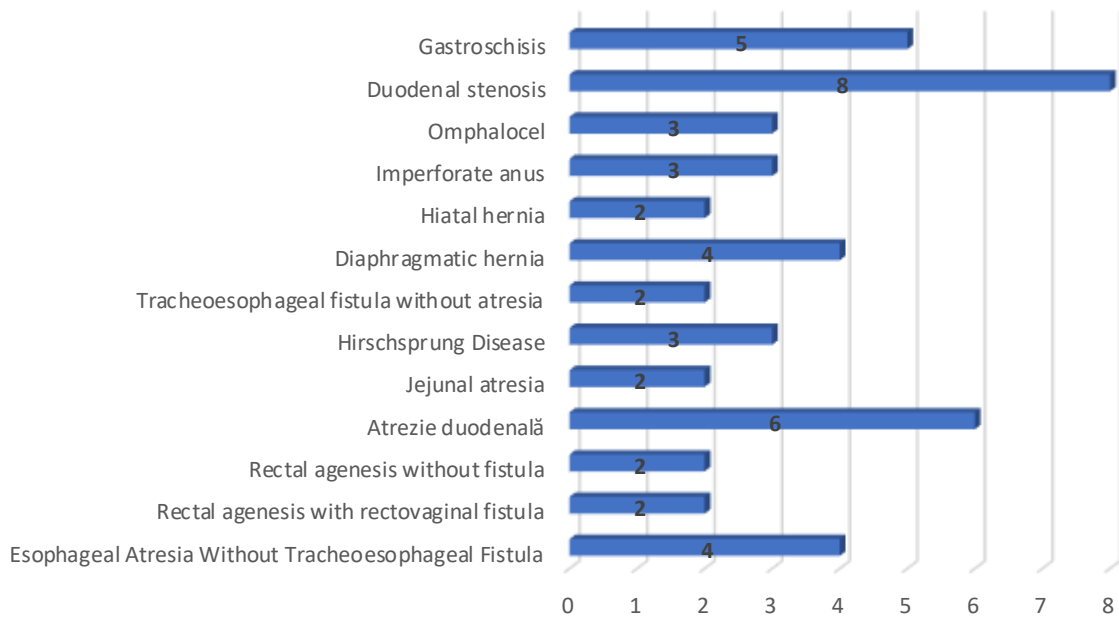


Figure 2. *Distribution of gastrointestinal congenital anomalies*

Cele mai frecvente malformații au fost localizate în duoden. Două dintre cazurile cu atrezie duodenală s-au dovedit a fi asociate cu sindromul Down.

Pacientele din grupul studiat au provenit mai ales din mediul urban (60,87% - 28 paciente), în timp ce din mediul rural au fost înregistrate doar 39,13% dintre paciente (18 paciente), așa cum se poate vedea în figura 3.

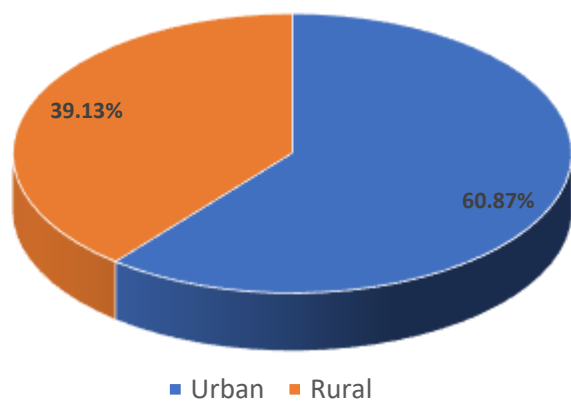


Figure 3. *Distribution of cases according to the residence area*

Trebuie remarcat faptul că un număr mare de cazuri provin din mediul urban. Aceasta indică o posibilă corelație între malformații și expunerea frecventă la factorii de mediu. Un număr semnificativ de femei gravide cu feți malformați nu au fost dispensarizate medical în timpul sarcinii - 34 (73,91%) paciente.

În timpul studiului, s-a încercat stabilirea unei relații de cauzalitate între diferiți factori materni (istoricul obstetrical, grupul sanguin, Rh, fumatul, consumul de vitamine) și factorii fetalii (sex, greutate la naștere, scor Apgar). Analiza a arătat că vârsta pacientelor a fost între 15 și 42 de ani, iar majoritatea feților cu malformații digestive proveneau din mame tinere cu vârsta între 24 și 33 de ani, vârsta medie fiind de 27,5.

Cele mai multe cazuri de malformații digestive au fost identificate la femeile primipare sau secundipare, reprezentând un procent de 60,8% din totalul sarcinilor cu malformații ale tractului digestiv. Raportate la vârsta gestațională, 26 (56,52%) dintre nou-născuți au fost prematuri, între 32 și 37 de săptămâni de sarcină. Din totalul cazurilor diagnosticate cu malformații ale tractului gastrointestinal, un număr de 9 cazuri (19,57%) au avut o greutate de peste 3000 g, 11 (23,91%) cazuri au avut greutatea între 2500 și 3000 g, 18 cazuri (39,11%) între 1500-2500 grame și 8 (17,39%) au avut o greutate sub 1500 g, așa cum se poate vedea în Figura 4.

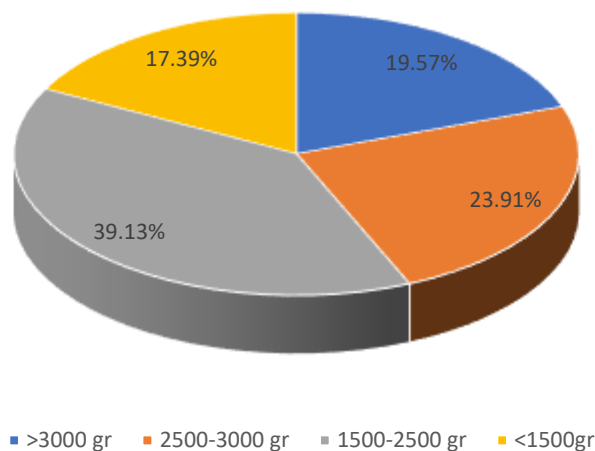


Figure 4. *Distribution of the cases with digestive congenital malformation according to the birth weight*

Grupul de studiu a fost de asemenea evaluat din perspectiva scorului Apgar și s-a stabilit că 80,4% dintre copii au avut un scor între 8 și 9. Au fost înregistrate și câteva cazuri de nou-născuți cu un scor între 7 și 6 (19,56%) datorită malformațiilor severe, cum ar fi atrezia esofagiană cu fistula traheo-esofagiană, fistula traheo-esofagiană fără atrezie esofagiană sau hernie hiatală. Studiul a concluzionat de asemenea că malformațiile gastrointestinale are o incidență mai mare la feții de sex masculin (62,81%).

Factorii de risc precum mediu, fumatul și consumul de vitamine au fost, de asemenea, studiați în această lucrare. Un procent de 36,96% din femei erau fumătoare, iar în ceea ce privește consumul de vitamine în timpul sarcinii, s-a identificat la 65,22% dintre femei.

Acest subiect, al malformațiilor enmbrio-fetale, este discutat pe scară largă literatura de specialitate, datorită importanței deosebite a diagnosticului și tratamentului cât mai rapid și cât mai eficient posibil, reducând astfel morbiditatea și mortalitatea la feții cu malformații ale tractului digestiv³⁶. În acest scop, în 1980, în Europa, a fost dezvoltat un sistem de supraveghere epidemiologică - EUROCAT^{37,38}. Incidența acestor anomalii variază de la o țară la alta, însă se menține constant în jurul valorii de 5% până la 10% în majoritatea rapoartelor^{39,40}. Un studiu similar a fost realizat de Universitatea din Pecs, Ungaria, investigând prevalența malformațiilor gastro-intestinale pe o perioadă de 14 ani (1987-2000). Rezultatele studiului au concluzionat că din 4241 de nou născuți din Departamentul de Pediatrie, 304 au prezentat malformații gastro-intestinale (din care 133 de cazuri au avut anomalii asociate). Cea mai frecventă malformație a fost atrezia esofagiană cu 18,75%, comparativ cu 10,77% înregistrată în Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Dr. I. A. Sbarcea Brașov. În ceea ce privește greutatea nou născuților cu malformații ale tractului gastro-intestinal, ambele studii au arătat că mai mult de jumătate au avut greutatea mai mici de 2500 g, prezentând restricție de creștere intrauterină⁴¹. Khoury et al au investigat relația dintre malformațiile congenitale și restricția de creștere intrauterină, demonstrând că 22,3% dintre sugari au prezentat

RCIU la naștere, cu mențiunea că stenoza pilorică nu a fost asociată cu o restricție excesivă de creștere intrauterină⁴².

Un alt studiu, realizat în două zone de dezvoltare din România, într-o perioadă de 5 ani (2003-2007), a monitorizat prevalența diferitelor tipuri de malformații embrio-fetale. Datele privind tipul de malformații ale tractului digestiv la sugari au fost înregistrate pentru ambele regiuni și au fost comparate cu numărul de copii născuți înregistrați în baza de date a Institutului Național de Statistică⁴³. Astfel, s-a constatat că din întregul lot de 1460 de cazuri, în majoritatea (35%, adică 511 cazuri) au fost identificate malformații ale tractului digestiv din care: atrezie biliară - 15 cazuri, atrezie esofagiană - 58 cazuri, diverticulum Meckel - 23 cazuri, defecte congenitale ale peretelui abdominal - 120 cazuri, hernie diafragmatică - 18 cazuri, malformații anorectale - 57 cazuri, megacolon - 34 cazuri, stenoză duodenală - 94 cazuri⁴⁴. Studiul a concluzionat că patologia cea mai comună este defectul congenital al peretelui abdominal, urmat de malformațiile duodenale. Aceeași concluzie rezultă din studiul efectuat la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Dr. I. A. Sbarcea Brașov.

După cum s-a menționat, studiul incidenței anomaliilor tractului gastrointestinal a reprezentat un subiect de studiu pentru un număr mare de recenzii clinice. Este totuși important să studiem incidența acestor malformații în dinamică. Departamentul de Chirurgie Pediatrică din Universitatea Keimyung din Coreea a realizat un review pe 343 sugari și copii diagnosticați și tratați chirurgical pentru anomalii gastro-intestinale congenitale. Perioada studiului a fost între ianuarie 1988 și decembrie 1991. Concluziile studiului au fost că cel mai mare număr de cazuri a avut anomalii legate de stomac (87 de cazuri - 25,4%). Un număr mare de cazuri au fost raportate și în cazul anomaliilor anusului (80 cazuri - 23,3%), urmate de colon (63 cazuri - 18,4%) și tract biliar (38 cazuri - 11,1%). Stenoza congenitală pilorică hipertrofică a fost cea mai comună anomalie congenitală (87 cazuri - 25,4%). De asemenea, comun a fost anusul imperforat (70 cazuri - 20,4%), urmat de megacolon congenital (63 cazuri - 18,4%). Vârstele sugariilor au fost între 2 săptămâni și 3 luni. Este important

de menționat că acest studiu concluzionează că incidența malformațiilor gastro-intestinale este mai mare la sexul masculin decât la sexul feminin ⁴⁵.

Diferențele care apar între anomaliile tractului digestiv pot fi observate în diverse locații de pe glob sau la nivel regional, în aceeași țară, ceea ce ridică un semn de alarmă asupra factorilor geografici, culturali, educaționali și de mediu care ar putea influența dezvoltarea unor astfel de anomalii.

Un alt aspect important studiat în literatură este reprezentat de factorii care determină sau influențează dezvoltarea malformațiilor tractului digestiv⁴⁶. Din toți factorii de mediu analizați, fumatul a fost cel mai frecvent incriminat în apariția patologiei malformative digestive embrio-fetale. Această constatare este corelată cu concluziile din alte studii ⁴⁷.

După ce o malformație gastro-intestinală a fost descoperită prin ecografie și confirmată prin date clinice și paraclinice, consilierea cuplului pentru a putea lua cea mai bună decizie este necesară. Atunci când se ia o decizie terapeutică, o echipă medicală multidisciplinară trebuie să participe la actul medical, indiferent de gravitatea malformației. Această echipă ar trebui să fie compusă dintr-un obstetrician, un neonatolog, un genetician și un psiholog, iar decizia părinților trebuie respectată.

Frecvența malformațiilor embrio-fetale gastro-intestinale identificate în acest studiu, în perioada 2005-2014, a fost de 0,10%. Incidența acestor cazuri a fost constantă în cursul perioadei de 10 ani a studiului, cu excepția anului 2010, când s-a înregistrat o creștere a numărului de cazuri. Îngrijirea prenatală pentru femeile gravide, inclusiv testele de screening și ecografia este esențială pentru diagnosticarea malformațiilor gastro-intestinale. În ceea ce privește mediul de reședință, trebuie remarcat faptul că un număr mare de cazuri provin din mediul urban. Aceasta indică o posibilă corelare între malformații și expunerea frecventă la factorii de mediu. Un factor care contribuie la creșterea malformațiilor gastro-intestinale este și nivelul de educație al femeilor însărcinate, deoarece multe dintre ele nu solicită consulturi prenatale.

Limitarea studiului a fost lipsa informațiilor privind rezultatele postnatale ale nou-născutului diagnosticat cu patologii gastro-intestinale, mai ales datorită faptului că au urmat tratament chirurgical în spitale din alte centre decât Brașov. Direcțiile viitoare ale studiului includ: analiza și prevenirea factorilor de risc pentru anomaliile gastro-intestinale congenitale și identificarea factorilor de risc care influențează rezultatele.

Congenital diaphragmatic hernia - a case report. **M. Moga**, C. Anastasiu, C. Arvătescu, A. Mironescu *Archives of the Balkan Medical Union vol. 48, no. 4, pp. 431-434 (2013)*

Hernia diafragmatică congenitală (CDH) reprezintă prezența unui defect în diafragmă, care permite hernierea viscerelor abdominale în torace. Mortalitatea este rezultatul hipertensiunii pulmonare persistente și insuficienței respiratorii datorate vaselor pulmonare anormale și plămânilor hipoplazici și este de aproximativ 60% în majoritatea studiilor.

Etiologia este în mare parte necunoscută, însă defectul este cauzat de separarea întreruptă a compartimentelor abdominale și toracice. Incidența este foarte scăzută, aproximativ 1 la fiecare 2500 de nașteri. Deși diagnosticul ultrasonografic CDH este relativ ușor, un protocol viabil pentru evaluarea rezultatelor fetale este departe de a fi perfect. Parametrii biometrici sunt: diametrul plămânului fetal, dimensiunea arterelor pulmonare fetale și raportul diametru pulmonar/circumferința toracică. În clinica noastră și utilizat pe scară largă este raportul "lung to head" (LHR) pentru predicția antenatală a rezultatului fetal. RMN-ul este mai sensibil în detectarea CDH și s-a dovedit utilă o corelație între LHR și volumul pulmonar determinat prin RMN. Datorită lipsei unui protocol viabil de evaluare a rezultatului fetal, este aproape imposibil să se creeze un protocol viabil pentru abordarea CDH. În literatura de specialitate metodele de abordare variază de la terminarea sarcinilor până la cel mai recent, FETO (obstrucție fetoscopică traheală). Acest raport de caz urmărește să tragă un semnal de alarmă în importanța unui protocol viabil pentru evaluarea antenatală a CDH și, în același timp, să sublinieze importanța unei bune evaluări interdisciplinare antenatale a acestor cazuri pentru rezultatul fetal.

CAZ 1

A.I.L. - femeie în vârstă de 20 de ani, I Gesta I Para, care se prezintă, în spitalul nostru, la aproximativ 29 de săptămâni de gestație cu contracții uterine dureroase, debutate cu două ore înainte de internare. Acesta a fost primul ei examen medical în timpul acestei sarcini. Istoricul său

ginecologic: menarha la vârstă 12 ani, menstruație reglată la 28 de zile, cu 3 zile de sângerare. Istoricul medical a dezvăluit litiaza renală. Din antecedentele heredocolaterale: tată cu diabet de tip 1 și mamă cu tensiune arterială crescută. Nu era fumătoare sau consumator de alcool. La examenul fizic: disconfort moderat cu contracții dureroase, examenul local evidențiază un uter gravid corespunzător la 29 săptămâni de gestație, examenul vaginal relevă un cervix lung într-o poziție posterioară. Testul non-stress arată o frecvență cardiacă fetală cu linia de bază de 140 de bătăi/min cu accelerații și contracții uterine rare. Este internată în Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "IA Sbarcea" și este început tratamentul tocolitic. Ecografia abdominală (figura 1) a identificat un fat cu biometrie corespunzătoare la 29 de săptămâni de gestație, făt cu hernie diafragmatică situată pe partea stângă. În torace se observă splina, intestinul și stomacul în întregime.

De asemenea, se observă mediastinul pe partea dreaptă, cordul deplasat în partea dreaptă (fig.2). Plămânul stâng aproape absent, cu doar câteva țesuturi situate în partea superioară a hemitoracelui stâng, pulmonul drept cu dimensiunile 48/42 mm. LHR a fost 0,82. Nu s-au evidențiat alte anomalii structurale la examenul cu ultrasunete, iar examenul Doppler era în limite normale. Sub tratament, evoluția a fost favorabilă și pacienta a fost externată 3 zile mai târziu. Un alt examen cu ultrasunete a fost efectuat la 35 săptămâni de gestație și a arătat o LHR - 0,73 , scăzută, fără alte anomalii structurale. A fost efectuată corticoterapia profilactică.

Pacienta a fost internată din nou la 37 de săptămâni de gestație pentru contracții uterine dureroase, ecografia a arătat un LHR de 0,69. Analiza urinară a evidențiat o infecție urinară cu *Enterococcus Faecalis* și a început tratamentul cu antibiotice. La 39 de săptămâni de gestație, prin operație cezariană a născut un copil de 3300g cu un scor APGAR de 8 la 1 minut și de 7 la 5 minute. Copilul a fost intubat traheal, a fost instalat PEV hidroelectrolitic și a fost transferat la Clinica de Chirurgie Pediatrică din Brașov. Examenul cu ultrasunete al bebelușului a scos în evidență splina, intestinul și întregul stomac în torace, mediastinul și cordul deplasate în partea dreaptă



Figure 1 - Transverse axial sonogram at 35 weeks of gestation. The heart is pushed to the right, the right lung is compressed, the stomach and the bowel could be seen in the thorax. The left lung is not visible



Figure 2 - Longitudinal plane of section at 35 weeks of gestation. The left diaphragm could be seen only on the right side, the liver is in the abdomen, the stomach and bowel could be seen in the thorax, a small left lung could also be seen

Radiografia pulmonară a arătat niveluri de aer-lichid în hemitoracele stâng. Două zile mai târziu, o laparotomie exploratorie a arătat o CDH din partea stângă printr-un defect diafragmatic de dimensiuni medii (aprox 5 cm). Viscerele abdominale: stomacul, intestinul subțire, colonul și splina găsite în torace au fost relocate în abdomen, defectul diafragmatic a fost suturat cu fire de formă "U". Un tub de drenaj a fost plasat în toracele stâng. În cea de-a patra zi postoperator, statusul general și de asemenea, starea respiratorie se prăbușesc brusc. Examenul Rx dezvăluie prezența stomacului în torace. S-a reintervenit, iar laparotomia exploratorie a arătat stomacul prezent în torace prin hiatusul esofagului. Stomacul a fost relocalat, iar defectul diafragmatic a fost suturat. Evoluția postoperatorie a fost bună, drenajul a fost îndepărtat 5 zile mai târziu, iar după 2 săptămâni copilul a fost externat din unitatea de terapie intensivă neonatală.

Cazul descris ridică o serie de probleme privind stadiul actual al cunoașterii și mijloacele de diagnosticare și tratament al CDH:

- CDH este greu de diagnosticat. În prezent, doar 15-20% din toate CDH au o cauză cunoscută pentru defectul diafragmatic, restul de 80-85% au o etiologie necunoscută^{48,49}.
 - CDH este izolat în proporție de 50-60% și în 40-50% este asociat cu alte patologii.
- Mijloacele diagnosticului genetic antenatal se bazează încă pe analiza cromozomială standard. Testele moleculare genetice nu sunt disponibile în laboratoarele clinice, iar mutația unei singure gene este greu de diagnosticat^{50,51}. În acest caz, primul examen medical a fost efectuat la 29 săptămâni de gestație. Testele genetice nu au fost disponibile și anamneza nu a evidențiat o istorie a mutației genetice în familia pacientului. Prin urmare, putem concluziona că avem un caz izolat de CDH, de etiologie necunoscută. CDH este de obicei diagnosticată prin ultrasunete standard între 16-18 săptămâni de gestație în peste 50% din totalul CDH⁵².

Criteriile ecografice pentru diagnosticarea CDH sunt:

1. Proeminența viscerelor abdominale în torace, cu sau fără splină sau ficat;
2. Absența stomacului umplut cu lichid în poziția obișnuită în abdomen;

3. Deplasarea mediastinală pe o parte ^{53,54}

De asemenea, în ceea ce privește examinarea cu ultrasunete antenatală a CDH, raportul lung to head (LHR) are o importanță diagnostică și prognostică. Un LHR mai mare de 1,4 prezintă o bună suprafață pulmonară și un prognostic bun. Un LHR mai mic de 1,0 în special mai mic de 0,6, indică un prognostic slab⁵⁵. Ecografia este de asemenea utilă pentru evaluarea diferitelor vase de sânge, în special a poziției anormale a venei porte și a venelor ombilicale. Există, de asemenea, un grad ridicat de asociere între CDH și polihidramnios.

Rezonanța magnetică nucleară este un test foarte util în diagnosticul de CDH. RMN confirmă poziția viscerală și poate măsura proeminența lor în torace. Prin RMN este posibilă și evaluarea volumelor pulmonare și a gradului de hipoplazie pulmonară. Au fost făcute corelații între LHR și volumul pulmonar determinate de RMN pentru evaluarea prognosticului fetal. În prezent, RMN pare să fie mai precis decât ultrasunetele în evaluarea prognosticului CDH.

Pober și col. au publicat în 2010 un algoritm de diagnostic antenatal al CDH:

1. Ultrasonografie de înaltă rezoluție,
2. RMN fetal,
3. Analiza cromozomală a celulelor obținute prin amniocenteză,
4. Hibridizarea genomică comparativă (dacă există alte anomalii).

În cazul nostru, CDH a fost plasat posterolateral - un CDH pe partea stângă. Literatura de specialitate relevă o incidență de 80-90% a CDH posterolaterală în toate cazurile de CDH și o incidență a CDH din partea stângă de 85%. Diagnosticul diferențial al CDH include: sechestrarea bronhopulmonară, malformația adenomatoasă chistică a plămânului, chisturile bronhogene. Morbiditatea și mortalitatea sunt ridicate. Datele din literatură de specialitate arată o mortalitate între 40-60%. În cazul nostru de CDH, rata de supraviețuire este de 80%. În acest caz, factorii prognostici relevanți sunt: CDH este izolat, defectul diafragmatic este mediu (aproximativ 5 cm), partea stângă a herniei, ficatul în abdomen, prezența sacului pleuroperitoneal și hipertensiunea pulmonară sunt

moderate. Tratamentul CDH rămâne însă o mare provocare. În câteva spitale din întreaga lume se utilizează FETO (obstrucție fetoscopică traheală) la fătii cu CDH. După obstrucția traheală, presiunea crește datorită fluidului produs în mod normal de către plămâni, iar această presiune menține deschiderea căilor respiratorii și ajută la dezvoltarea pulmonară care duce la hiperplazia și distensia pulmonară. Stabilizarea respiratorie a nou-născutului cu CDH reprezintă o mare provocare pentru echipa neonatală.

Standardul optim pentru managementul nou-născutului este:

1. Intubarea traheală promptă a nou-născutului, chiar din sala de operație;
2. Ventilația trebuie să fie continuă (în anii 90 a fost folosită o ventilație agresivă, dar astăzi se preferă ventilația cu frecvență înaltă și presiune normală);
3. Oxigenarea prin membrană extracorporală folosită astăzi pentru terapia de urgență a nou-născutului, este menționată în tot mai multe studii;
4. Tratamentul hipertensiunii pulmonare; Se utilizează oxidul de azot⁵⁶ sau surfactantul^{57,58}.

Scopul supraviețuirii nou-născutului este stabilizarea funcțiilor vitale înainte de operație. Dacă bebelușul nu este stabil respirator, intervenția chirurgicală se face în majoritatea cazurilor în zadar, crescând doar rata mortalității. Dacă nou-născutul are funcții vitale stabile, operația ar putea fi întârziată până la 7-10 zile. Abordarea CDH ar putea fi laparotomia mediană (cea mai utilizată în caz de urgență), toracotomie sau cele mai recente tehnici minime invazive. Abordarea toracoscopică a CDH câștigă teren. Închiderea defectului diafragmatic mare ar putea fi o problemă datorită presiunii crescute în țesut. În mod obișnuit, închiderea defectelor mici până la defectele medii se face cu fire de formă "U", dar poate fi utilizată și o plasă de politetrafluoretilenă.

CDH este o mare provocare terapeutică și are încă o mortalitate ridicată de până la 80%. CDH este o problemă de diagnostic precoce, care necesită examene complexe cu ultrasunete, RMN și examene genetice. CDH este o urgență și necesită o echipă complexă de medici cu înaltă calificare. Primul scop este stabilitatea stării respiratorii și cardiace și necesită un echipament

complex, iar prognosticul nou-născut depinde de acest fapt. Abordarea chirurgicală prin tehnici minime invazive va deveni standardul de aur în anii următori.

Toate aspectele discutate arată că această patologie trebuie direcționată către un centru medical de înaltă calificare atât în echipă cât și în medici. Acest caz demonstrează că un diagnostic exact și o bună gestionare a CDH ar putea fi, uneori, un succes, dar trebuie făcuți mai mulți pași și mai multe studii clinice pentru a elabora un bun protocol de management al CDH.

Pe aceeași temă , am prezentat la Cel de-al 11-lea Congres Mondial de Medicina Perinatală și am publicat în anul 2013 în Proceedings of Journal of Perinatal Medicine următoarele 2 lucrări :

- Congenital diaphragmatic hernia – a case report. **Marius Moga**, C. Anastasiu, C. Arvatescu, A. Mironescu (1498/poster); In Proceedings (Book of Abstracts) : Abstracts of 11th World Congress of Perinatal Medicine. Moscow, June 19-22, 2013 Published in Journal of Perinatal Medicine 2013, vol.41, suppl.1 ISSN:0936-174X , DOI 10.1515/jpm-2013-2002 (IF=1,425/2013)
- Congenital diaphragmatic hernia – a different postpartum outcome – casse report. **Marius Moga**, C. Anastasiu, C. Arvatescu, A. Mironescu (1403/poster); In Proceedings (Book of Abstracts) : Abstracts of 11th World Congress of Perinatal Medicine. Moscow, June 19-22, 2013 Published in Journal of Perinatal Medicine 2013, vol.41, suppl.1 ISSN:0936-174X , DOI 10.1515/jpm-2013-2002 (IF=1,425/2013)

Abnormal ultrasound appearance of the amniotic membranes—diagnostic and significance: a pictorial essay. Pleș, L., Sima, R. M., Moisei, C., **Moga, M. A.**, & Dracea, L. (2017). *Medical Ultrasonography*, 19(2), 211-215.

În acest studiu am încercat să identificăm anomaliiile foițelor amniotice, patologie investigată insuficient în literatura de specialitate. Diagnosticul diferențial pentru această afecțiune se efectuează cu: aderențele uterine, uterul septat, placenta circumvalată sau sindromul bridei amniotice^{59,60}. Uterul septat este ușor de recunoscut prin poziția sa și inserția mare⁶¹. Sinechia uterină este consecința manevrelor instrumentale asupra uterului sau infecției uterine⁶². Aspectul ecografic anormal al membranelor amniotice în literatura de specialitate este limitată la puține cazuri datorită prevalenței scăzute a acestei patologii (între 0,14% și 0,75%)⁶³. Există puține studii care au identificat etiologia patologiei amniotice și placentei circumvalată^{64,65}.

Etiologia formării AS (amniotic sheet) nu este pe deplin cunoscută, deși unii autori au identificat mai mulți factori de risc dintre care sinechiile uterine sunt cele mai importante. Sinechiile pot fi rezultatul manevrelor instrumentale, a avorturilor sau a altor manevre uterine⁶¹. Un sept membranar subțire, atașat pe peretele uterin printr-o bază de implantare triunghiulară mare, formată atât de amnios cât și de corion, către peretele uterin opus și de obicei, cu marginea liberă în jurul său, este cea mai frecventă forma detectată ecografic⁶⁵. Dimensiunea și localizarea AS pot fi diferite și multiple (fig. 1). În majoritatea cazurilor, baza foiței prezintă vascularizație care poate fi ușor identificată cu ajutorul ecografiei Doppler color. Acesta este un semn important care diferențiază AS de brida amniotică, care este mai subțire și fără vascularizație^{66,67}.

AS este considerată a fi incidentală, identificată în timpul examinărilor obstetricale de rutină. Se crede că este un tip de patologie distinctă de banda amniotică deoarece nu este asociată cu defectele structurale ale fătului (fig.2)⁶⁸.

Torpin et al⁶⁹ a explicat că ruptura amniosului determină constricția diferitelor părți embrionare sau fetale prin benzi mezodermice fibroase care rezultă din partea corionică a

amniosului, cauzând defecte cu limfedem sau amputația membrelor⁶⁹. Proffitt și colaboratorii⁷⁰ au publicat un raport de caz în care a fost prezentat decesul unui făt, intrauterin, în primul trimestru prin decapitare datorată benzii amniotice.

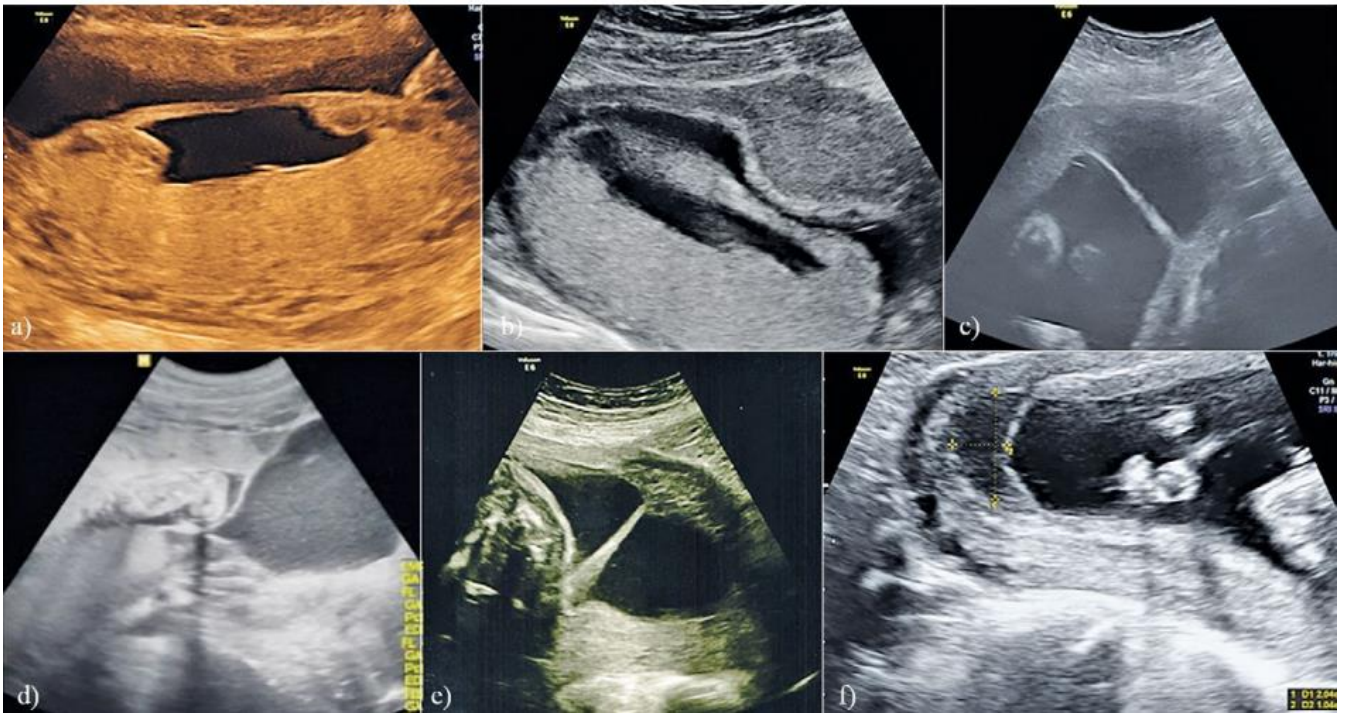


Fig 1. a) Sagittal section of a patient with 16 weeks of pregnancy depicting posterior placenta and an amniotic sheet bonding the two placental edges; b) Similar section of an amniotic sheet at the posterior inserted placenta found at 14 weeks scan. Notice the anterior uterine wall fibroma; c) Fine amniotic sheet at a more advanced pregnancy age placed at the superior placental pole. Note the connexion between the two uterine walls and the less thick appearance due to the amniotic sac expansion; d) Amniotic sheet at the inferior placental pole with the small fetal parts above it. This image can be confused with a placental hematoma but the free movement of the fetal parts around suggests that there is no real separation; e) Typical triangular appearance of the amniotic sheet at 22 weeks with a broad insertion at the placental part; f) Small hematoma at 13 weeks distal to an amniotic sheet (notice the different echogenicity of the collection from the amniotic sac and that the amniotic sheet connects the placental superior pole with the opposite wall).

Un alt aspect anormal al membranelor amniotice, dar cu impact mare asupra sarcinii este placenta circumvalată⁷¹. Această patologie reprezintă o anormalitate morfologică a placentei în care placa corionică este mai mică decât placa bazală. Prevalența acestei anomalii este de 0,5% până la

1,8% ⁷¹. În placenta circumvalată, membranele pliate sunt atașate la placentă și fi confundate cu o bandă amniotică, fiind clinic o cauză a diagnosticului diferențial de sângerare vaginală în al doilea trimestru de sarcină (fig. 3, fig. 4) ⁷². O condiție particulară este reprezentată de rafturile placentare, despre care se crede că reprezintă placentă circumvalată. Este un țesut contiguos cu marginea placentei, care iese în cavitatea uterină. Are aceeași ecogenitate cu placenta și nu are legături cu nici o parte fetală (fig.5) ^{73,74}.



Fig 2. 3D Rendering image at 12 weeks depicting the amniotic sheet at the placental pole

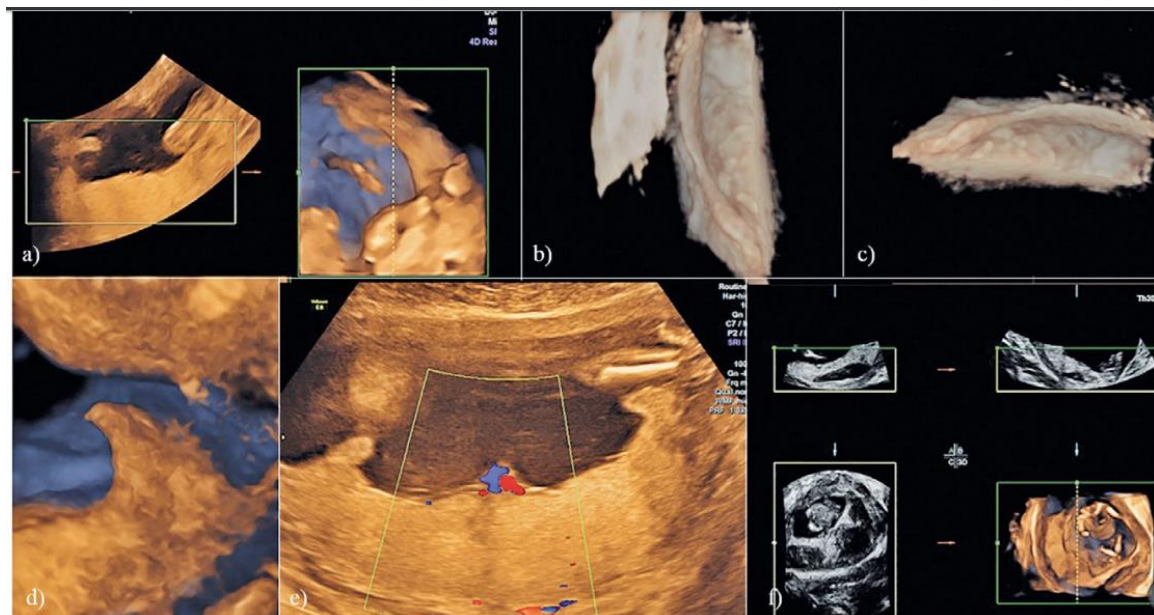


Fig 3. a) 3D rendering image of the circumvallate placenta depicting a small placenta with elevated edges centered by the umbilical cord insertion; b) and c) Rendering 3D images of the amniotic membrane insertion with a ridge like appearance more central than the placental edges; d) 3D rendering image of the inferior

circumvallate placental edge. The folded membrane inserted inner than the placental edge; e) sagittal section of the pregnant uterus with posterior placenta circumvallate. The raised placental edges and central umbilical cord insertion can be seen; f) 3D sectional and rendering image of the circumvallate placenta in a 14 weeks pregnancy

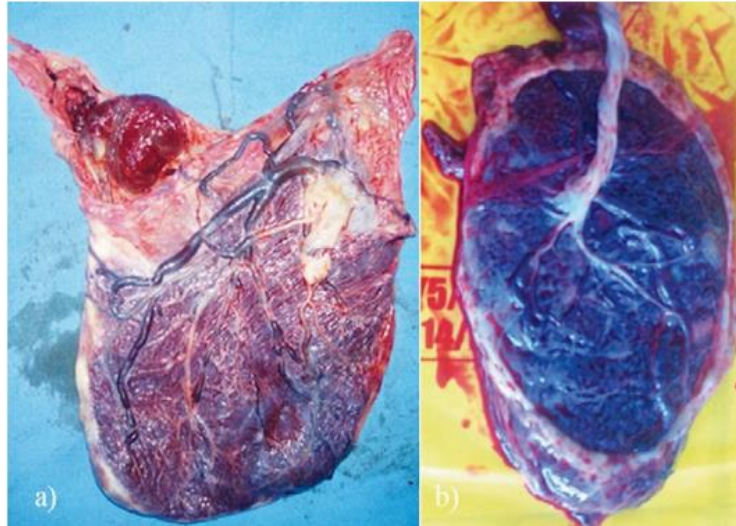


Fig 4. a) Anatomical specimen of the placenta with amniotic sheet (folded superior membrane), aberrant lobe and marginal cord insertion in complicated pregnancy (placental abruption); b) Anatomical specimen of an uncomplicated circumvallate placenta.

Membranele placentare circulare își au originea la marginea fetală a placentei, în timp ce foițele amniotice se atașează de peretele uterin. Există studii în care a fost demonstrată utilitatea ecografiei Doppler pentru diagnosticarea benzilor amniotice. În această situație, fluxul arterial a confirmat prezența țesutului matern⁷⁵. Au existat numeroase rapoarte privind diagnosticul antenatal al placentei circumvalate utilizând ecografia bidimensională (2D) și tridimensională^{76,77}. Patologia amniotică a fost asociată cu malprezențații, rate mai mari ale indicațiilor pentru operații cezariene și nașteri premature⁷⁸.

Ecografia în primele două trimestre ale sarcinii poate dezvălui unele anomalii placentare și amniotice care trebuie corect diagnosticate pentru a oferi consiliere adecvată mamei. AS s-au dovedit a fi condiții benigne, cu un rezultat favorabil al sarcinii în majoritatea cazurilor, în timp ce sindromul

de brida amniotică și placenta circumvalată reprezintă un diagnostic diferențial important, cu anomalii fetale potențiale și complicații ale sarcinii.

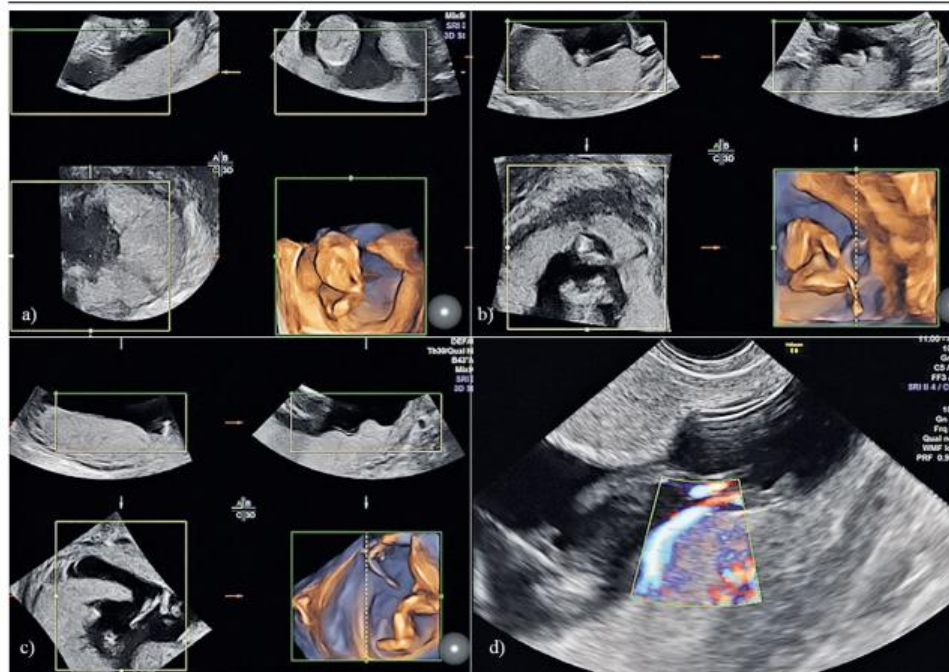


Fig 5. a) 3 D axial planes and rendering of an amniotic shelf at the placental edge, Notice the same echogenicity as the placenta; b) Same patient with a ROI placed in a different section depicting a partial protrusion of the placental ridge with no connection to the fetal parts or the opposite wall; c) 3D axial and rendering image depicting a protruding shelf of the placenta (possible a partial circumvallate placenta; d) Doppler color gate placed at the bottom of the shelf showing vascularization at this level.

Single umbilical artery and perinatal outcome; C. Arvatescu, Ioana Vasile, A. Mironescu, Alina Pascu, I. Samota, **M. Moga** Gineco.eu [11] 87- 91 (2015)

În cordonul ombilical normal se pot identifica trei vase: o venă ombilicală și două artere ombilicale. În cazul unui cordon anormal cu o singură arteră ombilicală (SUA), există o singură arteră ombilicală și o venă ombilicală.

Sistemul arterial se formează în timpul celei de-a 4-a și a 5-a săptămâni de dezvoltare embrionară. Trei teorii care descriu patogeneza unei artere ombilicale absente sunt descrise în literatura de specialitate: agenezie primară, atrofie secundară sau atrezie a vasului dezvoltat anterior normal și persistența inițială a arterei alantoice⁷⁹. Incidența SUA, la feții cu anomalii și chiar la feții fără anomalii este de 0,2% -1,6% la feții euploizi și de 9-11% la feții aneuploizi. În diferite studii s-a investigat asocierea cu diferite anomalii congenitale și de asemenea, creșterea morbidității perinatale a nou-născutului cu SUA⁸⁰.

SUA este o anomalie izolată în > 80% din cazuri, în restul cazurilor (~ 20%) fiind asociată cu alte anomalii (cord, sistem urogenital)⁸¹. În anomaliile urogenitale sau în agenezia renală, anomalia se găsește pe partea pe care lipsește artera^{81,82}. În cazul feților cu SUA, aneuploidia și restricția de creștere intrauterină (IUGR) sunt mai des identificate⁸³. Asocierea SUA cu malformații ale sistemului cardiovascular, gastrointestinal și urogenital este bine cunoscută, fiind observată încă din 1960^{84,85}. Anomaliile cromozomiale sunt raportate în aproximativ 8-11% din cazurile cu SUA, incidența fiind mai mare în caz de patologie asociată, cum ar fi trisomia 13 și 18. Cele mai bune date, totuși, au provenit dintr-o metaanaliză din 1998 a 37 de studii raportate⁸⁶. Informațiile din acest studiu provin din două tipuri de studii: cele care au colectat date privind pierderile de sarcină, avorturile și feții morți și cei care au colectat date de la feții născuți vii. În primul grup, a fost identificată o incidență a SUA de 2,1% și o proporție de malformații congenitale de 66,3%. În cel de-al doilea grup de feți vii născuți, s-a identificat SUA în 0,55% din cazuri și rata malformațiilor

congenitale de 27%. Această rată a malformațiilor este considerabil mai mare decât rata de bază de 2% până la 3%. Într-un studiu realizat de Sepulveda și colaboratorii, a fost identificată o creștere compensatorie a diametrului arterei care conduce la un raport al venei / arterelor ≤ 2 în cazul feților cu SUA, condiție care nu apare la feții cu cordon normal. Pentru a confirma sau a exclude diagnosticul, se poate utiliza ultrasonografia color Doppler, obiectivul fiind vizualizarea arterelor (una sau ambele) pe ambele părți ale vezicii urinare. În primul trimestru de sarcină și de asemenea, în situații cu rezoluție suboptimală, examinarea Doppler color este valoroasă deoarece identifică arterele ombilicale lângă vezica fetală, pe ambele părți. De la aproximativ 12 săptămâni de sarcină, arterele ombilicale pot fi văzute pe Doppler color transvaginal de înaltă rezoluție ⁸⁷⁻⁹⁰.

Într-un articol, Sur și colaboratorii au evaluat 15 autopsii de fete cu SUA, timp de 1 an. Au descoperit alte malformații și sindroame, în afară de cele comune, care nu au fost descrise anterior. Din totalul cazurilor, 5 dintre acestea au identificat displazia renală chistică uni / bilaterală. În 2 din aceste cazuri s-au găsit valva uretrale posterioare, în 2 cazuri caracteristici suplimentare ale secvenței Potter și în 1 caz cu sindromul Meckel. Patogenia acestor malformații ar fi putut rezulta din cauza obstrucției fluxului de urină (determină displazia renală chistică) sau poate apărea în ischemia asociată cu o singură arteră ombilicală ⁹⁰⁻⁹³. Această lucrare își propune să studieze efectul SUA asupra prognosticului fetal. Rolul examenelor ecografice corecte realizate în antepartum împreună cu amniocenteza și istoricul familial normal furnizează informații importante, astfel încât să se poată aștepta un prognostic favorabil chiar și în timpul unei sarcini în SUA.

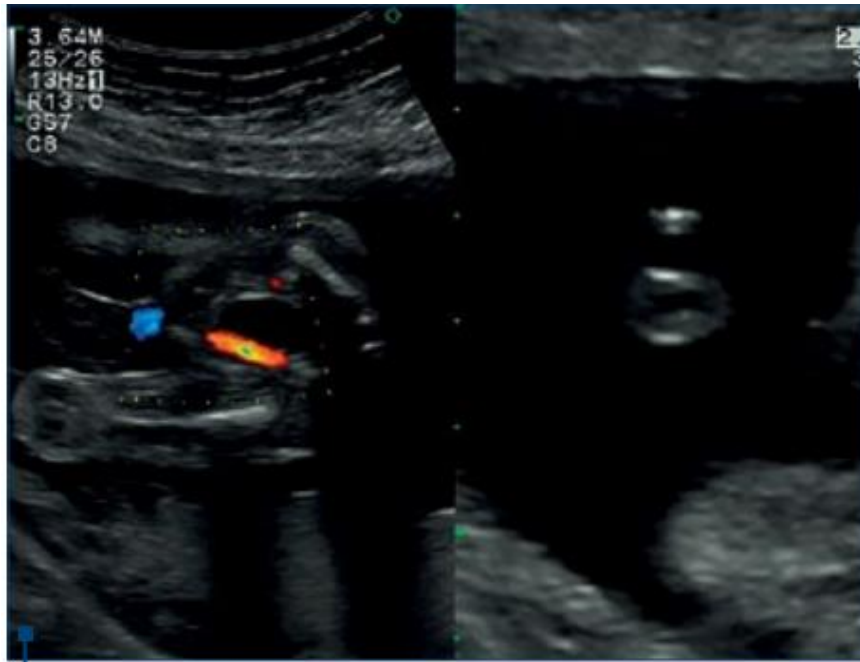


Figure 1. SUA identified by color Doppler examination, transverse scan of urinary bladder that shows SUA (in the left), transverse section of umbilical cord showing two vessels: one artery and one vein (in the right)

Timp de 2 ani, SUA a fost identificat cu ajutorul ecografiei abdominale în 16 cazuri examinate la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Dr.I.A. Sbarcea" din Brașov. Vârsta medie gestațională la naștere a fost de $38,2 \pm 2,4$ săptămâni, iar greutatea medie la naștere a fost de $3203,12 \pm 835,8$ g.

Toate gravidele au efectuat o amniocenteză genetică, iar fetei au avut un cariotip normal. SUA a fost detectată utilizând ecografia color Doppler. Istoricul personal și familial al pacienților a fost revizuit, inclusiv orice complicație anterioară a sarcinii, expunerea la medicamente sau factori teratogeni, alți copii cu anomalii congenitale și orice tulburări genetică în familiile maternelne și paternne. A fost efectuat un studiu anatomic cu ultrasunete și nu au fost identificate alte anomalii. Amniocenteza a fost efectuată, iar fetei au avut un cariotip normal. S-a efectuat examinarea ultrasonografică în vederea identificării semnelor de IUGR. Parametrii ecografici ai dezvoltării fătului au fost în intervalul normal în 12 cazuri și au fost modificați în 4 cazuri (RCIU) (Tabelul 1).

Table 1 | Ultrasound assessment of fetuses with SUA from 25 weeks of pregnancy to birth

	25 Weeks		32 Weeks		34 Weeks		36 Weeks		Weeks	
	EW	GA	EW	GA	EW	GA	EW	GA	EW	GA
1	790 g	24w6d	2100 g	32w5d	2350 g	34w1d	2830 g	36w0d	3400 g	38w1d
2	814 g	25w2d	2050 g	32w4d	2300 g	33w6d	2810 g	35w6d	3360 g	37w6d
3	590 g	23w3d	1550 g	30w0d	1920 g	32w1d	2300 g	33w6d	2600 g	35w0d
4	823 g	25w3d	1980 g	32w3d	2400 g	34w3d	2880 g	36w1d	3450 g	38w4d
5	785 g	24w6d	1900 g	32w0d	2290 g	33w5d	2900 g	36w2d	3300 g	37w4d
6	772 g	24w5d	1950 g	32w2d	2330 g	34w0d	2790 g	35w5d	3410 g	38w1d
7	569 g	23w0d	1560 g	30w1d	1900 g	32w0d	2250 g	33w2d	2580 g	34w6d
8	820 g	25w2d	2150 g	33w1d	2380 g	34w2d	2850 g	36w1d	3500 g	39w0d
9	826 g	25w3d	2130 g	33w0d	2250 g	33w2d	2750 g	35w4d	3350 g	37w6d
10	770 g	24w5d	1920 g	32w1d	2350 g	34w1d	2810 g	35w6d	3410 g	38w1d
11	550 g	22w5d	1490 g	29w4d	1940 g	32w2d	2350 g	34w1d	2610 g	35w0d
12	795 g	25w0d	1930 g	32w1d	2320 g	34w0d	2830 g	36w0d	3430 g	38w3d
13	780 g	24w5d	1890 g	31w6d	2420 g	34w4d	2900 g	36w2d	3450 g	38w4d
14	810 g	25w1d	1850 g	31w4d	2300 g	33w6d	2870 g	36w2d	3400 g	38w1d
15	580 g	23w1d	1530 g	30w0d	1950 g	32w2d	2250 g	33w2d	2550 g	34w4d
16	800 g	25w0d	1940 g	32w2d	2370 g	34w2d	2810 g	35w2d	3450 g	38w4d

Modalitatea de naștere a fost vaginală pentru cele 12 cazuri fără complicații și operație cezariană pentru cele 4 cazuri cu RCIU (fătul a avut o velocimetrie Doppler modificată) (Tabelul 2).

Studiile anterioare au arătat că SUA poate apărea ca o singură caracteristică sau asociată altor malformații. Cazurile studiate nu au fost asociate cu anomalii structurale cromozomiale, rezultatul perinatal a fost bun în toate cele 16 cazuri, 4 cazuri au fost asociate cu IUGR, dar nu a fost găsită nici o altă anomalie după o investigație corectă. În absența unor malformații suplimentare detectabile cu ultrasunete, un SUA izolat nu pare să afecteze rezultatul, astfel nu ar trebui să afecteze evaluarea

obstetrică de rutină. Evaluarea ecografică a fost efectuată la 25, 32, 34, 36, 38 săptămâni de sarcină. Vârsta gestațională estimată și greutatea estimată sunt reprezentate în 16 cazuri de feți cu SUA. Patru cazuri cu SUA aveau RCIU .

Table 2 Outcome of patients with SUA

Name	Age	Gestational age	Newborn weight (g)	Birth modality	Outcome Apgar Score	Placental weight (g)	Cord length (cm)
A.S.	23	38w1d	3400 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	465.3	61.5
P.I.	25	37w6d	3360 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	441.2	60.8
S.P.	29	35w0d	2600 g	Caesarian section	NN alive/IA - 8	412.2	48.4
S.D.	21	38w4d	3450 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	462.1	61.1
F.C.	25	37w4d	3300 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	452.2	59.7
C.F.	31	38w1d	3410 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	466.3	61.2
A.M.	23	34w6d	2580 g	Caesarian section	Newborn- alive/ IA - 8	405.9	46.3
D.A.	26	39w0d	3500 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	470.2	61.8
M.I.	28	37w6d	3350 g	Vaginal delivery	Newborn alive/ IA - 8	436.8	60.2
P.M.	34	38w1d	3410 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	469.2	61.0
B.O.	23	35w0d	2610 g	Caesarian section	Newborn alive/ IA - 8	409.3	47.0
I.F.	27	38w3d	3430 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	471.3	62.4
L.A.	23	38w4d	3450 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 8	473.1	63.7
P.A.	29	38w1d	3400 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 9	465.6	61.2
G.I.	30	34w4d	2550 g	Caesarian section	Newborn- alive/ IA - 7	410.3	49.5
V.C.	24	38w4d	3450 g	Vaginal delivery	Newborn- alive/ IA - 8	475.7	63.6

Literatura de specialitate prezintă o corespondență directă între existența SUA și malformațiile fetale, mai ales când există factori de risc matern^{94,95}. În studiul nostru lipsa existenței unor astfel de factori se corelează cu sarcini terminate cu nou-născuți normali. Dacă dorim să studiem acele semne clinice care prevăd nașterea unui copil cu prognostic slab, ar trebui să luăm în considerare scorul APGAR, lungimea cordonului ombilical și termenul de naștere. Lungimea medie a cordonului ombilical la sarcini terminate prin cezariană este de 58.08 cm.

Conform studiului lui Rayburn și colab., cordonul ombilical scurt și lung este asociat cu dezvoltarea unor condiții intrapartum cum ar fi eliminarea de meconiu, anomalii ale ritmului cardiac fetal, lipsa de progresiune a travaliului și asfixia la naștere ⁹⁶. Lungimea cordonului ombilical mediu în studiul nostru nu se corelează cu nici una dintre aceste entități. Mai mult, dacă analizăm și studiul lui Martinez-Frias et al. putem concluziona că scurtarea sau alungirea cordonului ombilical în SUA apar cu același procent ca și în cazul sarcinilor normale⁹⁷. Scorul Apgar înregistrat în grupul nostru de studiu are o valoare nesemnificativă având în vedere faptul că, la naștere, examenul clinic nu a evidențiat nici o patologie specifică.

Când analizăm vârsta gestațională la naștere, putem observa cu ușurință că sarcinile au fost terminate prin cezariană la un termen mediu de 34,75 săptămâni, explicând astfel greutatea mai mică la naștere. Spre deosebire de studiul lui Prucka și alții⁹⁸, în care a fost observată incidența copiilor de vârstă mai mică decât vârsta gestațională, studiul nostru nu prezintă cazuri de vârstă mică pentru gestație (SGA). Cele patru cazuri de operație cezariană au fost realizate pentru RCIU excluzând astfel diagnosticul SGA. Mai mult, spre deosebire de studiul lui Prucka et al.⁹⁸, studiul realizat de Abuhamad et al. a arătat că incidența feților cu SGA nu pare să crească în cazul unei SUA izolate, aceasta având concordanță cu studiul nostru. Același studiu menționează anomaliile fetale citogenetice și complexe numai atunci când artera stângă lipsește⁹⁹. În ceea ce privește vârsta medie la momentul operației cezariene, studiul nostru de grup are o valoare medie de 26,25 ani cuprinsă între 30 și 23 de ani, ceea ce demonstrează că vârsta avansată nu are corelație cu incidența RCIU, rezultate similare literaturii științifice privind cazurile de SUA⁹⁸.

Toate cazurile implicate în studiul nostru au fost monitorizate prin ecografie, fiind astfel capabile să găsească cele patru cazuri de dezvoltare anormală (IUGR). În studiul lui Chow și colab. Evaluarea anomaliilor la fete a fost efectuată și utilizând ecografia. În studiul lor, la selectarea cazurilor izolate SUA putem constata că doar 7% au dovedit că au anomalii la naștere. Un alt studiu realizat de Cristina et al. a examinat femeile gravide prin examinare cu ultrasunete la 20 săptămâni de sarcină.

Rezultatele lor arată că în cazul sarcinilor în care scanarea cu ultrasunete la 20 de săptămâni nu a arătat alte anomalii asociate, nu au fost identificate aneuploidii ¹⁰⁰.

În grupul nostru au fost efectuate amniocenteza și examinarea periodică cu ultrasunete. Amniocenteza a arătat cariotip normal la toți feții iar examinarea cu ultrasunete a apărut modificată doar în 4 cazuri. Prenatal, diagnosticul acestor 4 cazuri nu a fost diferit de cel al sarcinilor normale cu fătul dezvoltat, fapt susținut și de examinările postnatale. Rata mortalității perinatale a fost de 0 % la feții cu SUA în contrast cu studiul lui Cristina et al. unde valoarea înregistrată a mortalității perinatale a fost de 5%, o incidență care reprezintă o rată a mortalității mai mare decât rata globală în rândul pacienților ¹⁰⁰.

Descoperirea unei singure artere ombilicale nu crește riscul de trisomie 21. Pe de altă parte, o singură arteră ombilicală este asociată cu o creștere de 7 ori a riscului de trisomie 18. Un număr crescut de feți cu trisomie 18 prezintă alte malformații majore care pot fi identificate la examenul de ultrasunete la 11-14 săptămâni și alte malformații diferite care sunt identificate numai în timpul screening-ului de 16-20 de săptămâni. Astfel, datorită acestor anomalii, examinarea cu ultrasunete trebuie efectuată mai detaliat, datorită detectării timpurii a altor anomalii (adică anomalii cardiace, cleft facial sau spina bifida), care de obicei nu sunt identificate la o examinare de rutină la 11 săptămâni de sarcină.

În aproape 89% din cazuri, examenul cu ultrasunete va identifica un diagnostic corect antenatal al arterei ombilicale unice dar, ca în orice examen, diagnosticul poate fi fals pozitiv, chiar și în cazul celor mai experimentați examinatori. În 66% dintre cazurile investigate la 16-17 săptămâni și la 97% la 18-19 săptămâni de gestație, cordonul ombilical poate fi examinat cu ajutorul ecografiei. Desigur, mulți factori precum grosimea peretelui matern, vârsta gestațională și prezența cicatricilor abdominale, cantitatea de lichid amniotic, experiența de scanare sau poziția fetală pot fi implicate în diagnosticarea corectă a unei SUA. De asemenea, grade diferite de fuziune a arterelor ombilicale care pot apărea în apropierea placentei pot complica diagnosticul corect al SUA⁹⁸.

Patologia SUA poate fi, de asemenea, asociată cu cazuri rare de displazie renală chistică, sindromul Meckel sau secvența Potter, în afară de asociațiile bine cunoscute cu malformații ale tractului cardiovascular, urogenital, musculoscheletal, tractului gastro-intestinal, sistemului nervos central. Aceste malformații au ca și cauză probabilă obstrucția renală ischemică. Este posibil ca artera ombilicală unică să joace un rol major în dezvoltarea acestor patologii, deoarece etiopatogeneza în aceste defecți este multifactorială⁹⁹. Feții și nou-născuții cu SUA și SUA izolate prezintă un risc crescut pentru rezultate perinatale adverse. Detectarea US este importantă pentru diagnosticul prenatal al defectelor congenitale și aneuploidiei. Pentru a îmbunătăți rezultatele perinatale adverse, supravegherea fătului cu SUA izolată are un rol major. Chiar dacă o SUA este o constatare relativ rară, atunci când este detectată, poate fi efectuată o căutare serioasă a malformației asociate. În cazul sarcinilor care au fost identificate cu feții cu malformații asociate ar trebui indicată o amniocenteză. S-au investigat cu atenție sarcinile cu SUA izolate¹⁰⁰.

Dacă SUA este detectată prenatal, trebuie efectuate serii detaliate de examinări ecografice pentru a exclude malformațiile asociate. Se recomandă tehnici invazive pentru cariotipări numai în cazurile selectate, dacă la ecografie au fost detectate anomalii. Un rol major în gestionarea acestor cazuri este jucat de urmărirea postnatală a nou-născutului. SUA și SUA izolate cresc riscul pentru rezultate perinatale adverse, prin urmare, detectarea SUA este importantă pentru diagnosticul prenatal de defecți congenitale și aneuploidie. În absența unor malformații suplimentare detectabile ecografic, un USA izolat nu pare să afecțeze rezultatul, astfel nu ar trebui să afecțeze evaluarea obstetricală de rutină și nici alegerea căii de naștere. Pentru a îmbunătăți rezultatele perinatale adverse, supravegherea fătului cu SUA izolată are un rol major. Chiar dacă SUA este o descoperire relativ rară, atunci când este detectată, trebuie efectuată o căutare serioasă a malformațiilor asociate.

Diagnosis and management of cystic dysplastic renal anomalies in utero. Anastasiu C. **Moga M.**
Dimienescu O. Martinescu C. Arvatescu C. Prezentat la SRUOG Targu Mures 22 aprilie 2017

Anomaliile congenitale ale sistemului tractului urinar au o incidență de 3-4% în populație, în timp ce anomaliile urinare letale reprezintă aproape 10% din avorturile terapeutice. Cea mai identificată cauză a insuficienței renale cronice la populația fetală este displazia renală, patologia asociată cu obstrucția tractului urinar.

Scopul studiului nostru a fost evaluarea prevalenței displaziei renale chistice detectată prenatal și evaluarea managementului acestor cazuri. Am investigat ecografic sarcinile cu feți cu anomalii renale. Datele au fost obținute din 6732 de nașteri cu fete vii, nașteri cu fete morți și avorturi în decurs de 18 luni la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Dr.I.A. Sbarcea Brașov, România. Evaluarea ecografică a inclus estimarea volumului lichidului amniotic și evaluarea anomaliilor asociate nongenitourinare.

Am detectat un total de 83 de sarcini cu anomalii urinare fetale. Un număr de 72 de cazuri (86,74%) au fost diagnosticate prenatal cu hidronefroză fetală de diferite cauze, 3 (3,61%) cu rinichi displazic multichistic, 5 (6,02%) cu rinichi displazici multichistici fetali și agenezie renală. Terminarea sarcinii a fost efectuată în 2 (66,66%) cazuri cu rinichi displazic multichistic.

Incidența anomaliilor sistemului urinar în studiul de față a fost de 1,23% (83/6732). Diagnosticul precoce al unei malformații a tractului urinar poate duce la un tratament mai eficient și la un rezultat mai bun. Cele mai multe diagnostice letale sunt detectate prenatal. Examenul ultrasonografic prenatal îndeplinește nevoile de screening și este un instrument excelent în detectarea malformațiilor renale letale și severe.

I.2.5. Patologia maternă și consecințele asupra sarcinii

Maternal depletion syndrome ; N. Bigiu,B. Pandi,O. Dimienescu,A. Pascu,I. Samota,L. Ples,**M. Moga** Gineco. eu ,Vol. 11 Issue 2 2015 , p. 98-103

Termenul "sindrom de epuizare a mamei" (MDS) este utilizat frecvent pentru a preciza starea precară de sănătate a mamei și a fătului în țările în curs de dezvoltare¹⁰¹. Sindromul a fost atribuit stării nutriționale induse de sarcinile și nașterile succesive, la lactație și includ anemie, osteomalacia, edem, creștere insuficientă în greutate în timpul sarcinii și nașterea sugarilor cu greutate mică la naștere pentru vârsta gestațională.

Două ipoteze au fost propuse în vederea investigării MDS:

- femeile cu o paritate mare prezintă un statut nutrițional necorespunzător în comparație cu femeile cu paritate redusă;
- intervalele scurte dintre nașteri sunt asociate cu o sănătate maternă precară.

MDS ar trebui să fie studiat separat pentru fiecare ciclu de reproducere, fiind caracterizat de o schimbare negativă a stării nutriționale în timpul sarcinii. Alăptarea poate contribui, de asemenea, la asocierea între intervalul scurt dintre sarcini și fetei născuți cu greutate mică la naștere, având în vedere implicarea alăptării în sindromul epuizării materne. Lactogeneza este un proces care presupune consum foarte mare de energie și creșterea mobilizării nutrienților din resursele materne. Alăptarea prelungită scade densitatea osoasă maternă, depozitele materne de calciu fiind reluate la normal numai după cel puțin 12 luni. Apariția sarcinii în timpul alăptării accentuează epuizarea nutrienților din rezervele materne, ceea ce duce la o epuizare crescută a mamei și prin urmare, la efecte adverse asupra fătului.

O disponibilitate adecvată a nutrienților în timpul sarcinii este probabil singurul și cel mai important factor care influențează cursul sarcinii. Deși multe modele de ajustări fiziologice și metabolice au fost tentate să îmbunătățească utilizarea nutrienților în timpul sarcinii, s-a demonstrat

că acestea sunt adesea inadecvate pentru femeile cu status nutrițional slab înainte de concepție. Prin urmare, este necesară o sursă adecvată de nutrienți pentru a menține echilibrul fragil între nevoile mamei în timpul sarcinii și fătului. O sursă inadecvată de nutrienți poate duce la o concurență biologică între mamă și embrion, astfel încât organismele să fie periclitat.

S-a discutat în mai multe studii conform cărora prognosticul nesatisfăcător al sarcinilor la femei tinere cu interval foarte scurt între sarcini. Unii autori atribuie un risc crescut de rezultate slabe ale sarcinii în cazul combinării vârstei materne sau a intervalului scurt între sarcini cu factori suplimentari (starea socio-economică, stresul, stilul de viață, îngrijirea prenatală adecvată). Alții, atribuie rezultatele slabe unui factor independent, legat de anumite aspecte ale fiziologiei femeilor, cum ar fi imaturitatea biologică în cazul sarcinii care a avut loc la femei foarte tinere sau concurența pentru nutrienți, recuperarea incompletă, modificări anatomice și fiziologice în cazul intervalelor scurte între sarcini¹⁰².

Informațiile discutate mai sus au fost axate pe influența restricționării alimentelor (epuizarea maternă proteice și energetice) asupra rezultatului sarcinii. Macronutrienții pot fi definiți ca substanțe necesare în cantitate mai mare pentru dezvoltarea adecvată a sarcinii și creșterea fetală. Această categorie include carbohidrații, proteine, lipide și apă. Un studiu realizat de Cuco și colab. (2006) a demonstrat că singurul macronutrient care are o influență semnificativă în cursul sarcinii și al creșterii fătului este reprezentat de proteine.

S-au studiat modelul fiziopatologic, modelul micronutrienților și impactul epuizării lor în dezvoltarea ulterioară a sarcinii. Micronutrienții mobilizați din rezervele materne trebuie să răspundă nevoilor de sarcină și lactație și trebuie înlocuiți în timpul intervalelor dintre sarcini. Dacă intervalele sunt prea scurte sau dacă există o concurență între creșterea maternă și făt, rezultă o deficiență a acestor nutrienți, ceea ce poate duce la un prognostic nefavorabil după sarcină. Acidul folic și fierul sunt micronutrienții cheie implicați în procesele fiziologice în timpul sarcinii. Dacă acidul folic și

fierul înainte de concepție sunt în cantitate scăzută, poate avea ca rezultat multiple efecte negative atât asupra dezvoltării mamei cât și asupra fătului.

Acidul folic este deosebit de important pentru dezvoltarea fătului. Odată absorbit, acidul folic acționează ca un cofactor pentru răspunsuri celulare esențiale, inclusiv transferul legăturilor unice de carbon. Acidul folic este necesar pentru diviziunea celulară datorită rolului său în sinteza ADN¹⁰³. Acidul folic este, de asemenea, substratul pentru o varietate de reacții care afectează metabolismul anumitor aminoacizi, inclusiv căile de transmetilare și transsulfurare.

Interferența cu sinteza AND-ului duce la diviziunea celulară anormală. Separarea rapidă a celulelor, cum ar fi cele ale sistemului hematopoietic, este cea mai sensibilă la apariția neregulilor în producția de ADN. Astfel, una dintre primele manifestări clinice ale deficitului de folat este hipersegmentarea neutrofilelor, urmată ulterior de constituirea celulelor megaloblastice ale măduvei osoase, eritrocitelor și ulterior apariția anemiei macrocitare. Anomaliile din diviziunea celulară epitelială și gonadele urmează această evoluție¹⁰⁴. O trăsătură centrală a dezvoltării fetale este reprezentată de diviziunea celulară susținută. Ca rezultat al rolului său în sinteza acizilor nucleici, nevoile de acid folic sunt crescute în perioadele de creștere rapidă a țesuturilor.

În timpul sarcinii, procesele ce depind de concentrația acidului folic includ creșterea masei eritrocitelor, creșterea uterului, dezvoltarea placentară și fetală. Acidul folic seric este un indicator sensibil al nivelului de folat disponibil pentru replicarea celulelor cu o rată ridicată de transformare. Un efect metabolic al deficienței folatului este creșterea nivelului de homocisteină. Hiperhomocisteinemia poate apărea, de asemenea, din cauza deficienței de acid folic atunci când aportul alimentar de acid folic este scăzut. În alte cazuri, anumiți factori genetici sau interacțiunile dintre gene și mediu pot crește cererea metabolică a folatului. Diferitele studii observaționale privind nivelurile de folat în timpul sarcinii sugerează un beneficiu semnificativ al statutului adecvat de folat la creșterea fătului și la sarcină.

Table 1: Influence of the folic acid on the outcome of pregnancy ¹⁰⁵

Author	Study design	No. of patients	Associated pathology	Results
Scholl et al. ¹⁰⁶	Prospective study	832	-	- low folate intake ($\leq 240 \mu\text{g/d}$) – risk 3 times higher for preterm delivery
deVries et al. ¹⁰⁷	Uncontrolled study	62	Non-hypertensive women with history of : - placental abruption - IUGR - fetal demise	Hyperhomocysteinemia prevalence - 24% vs 2–3% expected for general population
Leeda et al. ¹⁰⁸	Case-control study	207	History of : - preeclampsia - IUGR	- 17.7% of preeclamptic women (n = 181) - 19.2% of women with a history of IUGR (n = 26) <i>In a subsequent pregnancy</i> (n = 14) with supplementation (folic acid, vitamin B6, and aspirin): - birth weight increased from 1088 ± 570 to 2867 ± 648 g - pregnancy length increased from 29.5 ± 3.7 to 36.7 ± 2.2 wk The proportion with preeclampsia decreased from 78.6% to 50% (no statistical testing).
Frelut et al. ¹⁰⁹	Case-control study	21	13 cases with IUGR	Positive correlation (week 32) between maternal folate and infant birth weight
Malinow et al. ¹¹⁰	Observational study	35	-	High maternal homocysteine correlated negatively with : - low infant birth weight - short pregnancy duration High maternal serum folate correlated positively with: - increased birth weight - Pregnancy duration
Rondo et al. ¹¹¹	Case-control study	356	IUGR	25.7% growth-restricted infants than 19.9% from the control group had abnormally low folate in cord blood.
Iyengar et al. ¹¹²	Nonrandomized trial	189	-	Folic acid group had increased: - infant birth weight (~200 g) - placental weight (~ 61g).
Rolschau et al. ¹¹³	Trial		-	Among folic acid group subjects: - infant birth weight was increased by ≥ 400 g - placental weight was greater by ≈ 50 g
Czeizel et al. ¹¹⁴	Randomized controlled trial		-	The folic acid group had : - more multiple pregnancies (3.8% compared with 2.7%) A significant excess of LBW infants among - folic acid-supplemented subjects (5.8%) compared with - Trace mineral group (4.2%) Among singleton pregnancies, rate of LBW was : - 4.3% (folic acid group) - 3.5% (trace mineral group)

Modificat dupa Scholl, Theresa O., and William G. Johnson. "Folic acid: influence on the outcome of pregnancy." *The American journal of clinical nutrition* 71.5 (2000): 1295s-1303s.

Acidul folic are un rol important în sinteza ADN și replicarea celulelor, sugerând că deficitul său ar putea influența durata sarcinii și creșterea fetală. Deficitul de folat interferează, de asemenea, cu eritropoieza maternă, cu creșterea uterului și a glandei mamare și cu creșterea placentei ¹¹⁵

Toate studiile au arătat că scăderea aportului de acid folic din alimente sau suplimente a fost asociată cu caracteristicile materne care reflectă un statut nutrițional scăzut, incluzând un aport scăzut de energie, o creștere insuficientă a sarcinii și o incidență crescută a anemiei macrocitare. Absorbția scăzută a acidului folic (<240ng/zi) a fost asociată cu un risc de trei ori mai mare la sugarii cu o greutate mică la naștere sau naștere prematură, după ce au fost verificați mai mulți factori implicați: vârsta maternă, paritatea, fumatul, etnia, alți nutrienți (fier, zinc, vitamine).

Fierul este un alt micronutrient mobilizat din depozitul matern în timpul sarcinii, rezervele de fier tinzând să rămână scăzute la câteva luni după naștere¹¹⁶. Anemia prin deficit de fier este o problemă obișnuită, în special în rândul femeilor gravide adolescente¹¹⁷ și este adesea asociată cu nașterea prematură și greutatea scăzută la naștere. Rata excesivă de naștere prematură la femeile cu un interval scurt între nașteri poate fi cauzată nevoilor crescute în cazul adolescentelor¹¹⁶.

Anemia prin deficit de fier este larg răspândită la nivel global, fiind estimată la 40-50% la femeile de vârstă reproductivă. Studiile anterioare au adus dovezi neconcludente cu privire la asocierea dintre anemia maternă prin deficit de fier și restricția de creștere intrauterină. Există mai multe mecanisme biologice plauzibile care leagă anemia maternă de restricția de creștere intrauterină. Nivelurile scăzute de hemoglobină restricționează circulația oxigenului, ducând la o hipoxie cronică, creând astfel un mediu propice pentru stresul oxidativ ulterior, care poate determina o restricție a creșterii fetale. Un alt mecanism posibil de implicare a anemiei materne este creșterea producției de norepinefrină stimulată de nivelurile scăzute de fier, ceea ce duce ulterior la creșterea nivelului de hormon de eliberare a corticotropinei (CRH), aparent implicat în limitarea creșterii fetale¹¹⁸.

Literatura rămâne neconcludentă în legătură cu asocierea anemiei materne cu deficiență de fier și a mortalității și morbidității materne și fetale. O meta-analiză efectuată de Stoltzfus și colab. a estimat un risc de mortalitate perinatală cu 28% mai mic, cu fiecare creștere de 10 g/l la nivelul hemoglobinei [RR = 0,72 (95% CI: 0,62-0,89)]^{119,120}. Cu toate acestea, Zhang Q și colab. nu au identificat nici o relație între cei doi factori, într-un studiu amplu realizat pe o cohortă de 163.313 nașteri¹²¹. Numeroase studii au raportat o relație de formă "U" între hemoglobina maternă și nașterea prematură sau nașterea de feți cu greutate mică la naștere¹²². O altă meta-analiză efectuată de Xiong și colab. a relevat o asociere semnificativă între anemie, determinată în primele 2 trimestre ale sarcinii și riscul de apariție al nasterii premature [OR = 1,32 (95% CI: 1,01-1,74)], dar nu a găsit nicio legătură între nivelul hemoglobinei <100-110 g/L și restricția de creștere fetaleă.¹²³

Deficitul de zinc la animalele de laborator gravide duce la o limitare a creșterii fetale și dacă este severă, poate avea chiar efecte teratogene. Deși studiile la om nu sunt numeroase, rezultate similare au fost observate la femeile cu rezerve reduse de zinc. Se pare că deficitul de zinc sever are efecte periculoase asupra sarcinii.

Mecanismul prin care deficitul de zinc duce la defecte severe în dezvoltarea fetală nu este pe deplin cunoscut, totuși se pare că sunt implicate o serie de modificări ale proceselor metabolice. Sinteza anormală a acizilor nucleici și a proteinelor, afectarea morfogenezei și a creșterii celulare, defectele cromozomiale, polimerizarea anormală a tubulinei cu motilitate modificată și creșterea celulară, apoptoza excesivă a celulelor și peroxidarea excesivă în membranele celulare, toate apar din cauza deficitului sever de zinc și par să provoace efecte teratogene.

Prima evaluare a statutului de zinc matern a fost raportată de Jameson în 1976¹²⁴. El a efectuat un studiu pe 316 de femei gravide și a constatat că 60% dintre femeile care au născut feți cu diferite anomalii congenitale au avut un nivel scăzut de zinc seric în primul trimestru. De asemenea, femeile care au născut prematur sau feți cu greutate mică la naștere au avut nivele scăzute de zinc

seric în al treilea trimestru. Ulterior, s-au efectuat mai multe studii pentru a demonstra legătura dintre nivelurile de zinc matern și prognosticul sarcinii.

Efectele negative asupra fătului includ anomalii congenitale, greutate mică la naștere și naștere prematură. Complicațiile materne includ hipertensiunea indusă de sarcină, preeclampsia, infecțiile, sângerarea intrapartum și travaliul prelungit.

Au fost efectuate mai multe studii pentru a evalua relația dintre nivelul de zinc matern și greutatea fetală. Între 1977 și 1994, au fost publicate un total de 41 de studii privind relația dintre statutul de zinc și greutatea la naștere. Studiile raportează o relație semnificativă între nivelul de zinc matern și incidența restricției de creștere intrauterină fetală ^{125,126}

Table 2. Maternal zinc status determinants during pregnancy ¹²⁵

Investigator	Number of subjects	Finding
<i>Crosby et al</i> ¹²⁷	182	Plasma Zn level in mid pregnancy correlated with birth weight
<i>Atinmo et al</i> ¹²⁸	50	Plasma Zn level correlated with birth weight
<i>Meadows et al</i> ¹²⁹	238	Leukocyte Zn level decreased in mothers with small for gestational age infants
<i>Meadows et al</i> ¹³⁰	90	Leukocyte Zn level decreased in mothers with intrauterine growth restriction infants
<i>Patrick et al</i> ¹³¹	13	Leukocyte Zn level correlated with birth weight
<i>Ghosh et al</i> ¹³²	437	Birth weight positively correlated with serum Zn level and negatively correlated with hair Zn level
<i>Simmer and Thompson</i> ¹³³	79	Leukocyte Zn level decreased in mothers with small for gestational age infants
<i>Mameesh et al</i> ¹³⁴	57	Serum Zn level correlated with birth weight, length, and head circumference
<i>Wells et al</i> ¹³⁵	70	Leukocyte Zn concentrations predicted LBW
<i>Singh et al</i> ¹³⁶	92	Decreased serum Zn level correlated with reduced birth weight and number of LBW infants
<i>Higashi et al</i> ¹³⁷	228	Decreased level of serum Zn in 3 rd trimester associated with more LBW infants
<i>Mbofung and Subbarau</i> ¹³⁸	22	Placental Zn level correlated with birth weight
<i>Neggert et al</i> ¹³⁹	476	Serum Zn level correlated with adjusted birth weights
<i>Yasodhara et al</i> ¹⁴⁰	176	Decreased serum Zn level and higher cord blood Zn level associated with larger birth weights
<i>Jeswani and Vani</i> ¹⁴¹	60	Decreased cord blood Zn level in small for gestational age and preterm infants
<i>Speich et al</i> ¹⁴²	66	Erythrocyte and plasma Zn levels predicted birth weight
<i>Kirksey et al</i> ¹⁴³	29	Serum Zn level in 2 nd trimester - 20% of variance in birth weight

Modificat după King, Janet C. "Determinants of maternal zinc status during pregnancy." *The American journal of clinical nutrition* 71.5 (2000): 1334s-1343s.

Deficitul de vitamina D continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică, în special în rândul femeilor de vârstă reproductivă¹⁴⁴. Vitamina D este unică printre micronutrienții esențiali, care pot fi produși de organism în țesutul subcutanat sub influența razelor ultraviolete UV. Receptorii de vitamina D au fost identificați în țesuturile răspândite în organism, pentru forma 1,25-dihidroxitamina D (1,25 (OH) 2D) a hormonului biologic activ. Deficiența maternă a vitaminei D este asociată cu o gamă largă de complicații ale sarcinii, inclusiv nașterea prematură, preeclampsia și restricția de creștere intrauterină¹⁴⁵.

Deficiența vitaminei D poate fi asociată cu restricție de creștere intrauterină prin modificarea metabolismului calciului și a creșterii osoase și de asemenea, modificarea funcției placentare.

Mecanismele biologice care leagă statutul matern de vitamina D și creșterea fătului sunt încă necunoscute. Un mecanism plauzibil pentru impactul vitaminei D materne asupra creșterii fetale este reprezentat de vascularizarea placentară care primește o atenție considerabilă în asociere cu creșterea fătului.

Mai multe studii observate au stabilit o legătură între concentrațiile serice de 25 (OH) D și riscul de restricție de creștere intrauterină. Majoritatea literaturii de specialitate se bazează pe studii observaționale, însă determinarea cauzalității acestei asocieri poate fi realizată numai prin studii clinice randomizate¹⁴⁶.

Concentrațiile circulante ale altor substanțe nutritive precum vitamina A, vitamina B6 și vitamina B12 scad, de asemenea, în timpul sarcinii, însă aceste concentrații de micronutrienți revin la normal la scurt timp după naștere, ceea ce sugerează că este mai puțin probabil că acestea să fie implicate în epuizarea maternă și fetală .

Intervalul scurt între nașteri sau apariția precoce a sarcinii (mai puțin de doi ani de la menarha) crește riscul nașterii premature sau al nașterii fetilor cu restricție de creștere intrauterină.

Sindromul de depleție maternă a fost propus ca o posibilă cauză a acestor patologii. Extensia maternă, energia proteică, care rezultă din intervale scurte de timp între sarcină sau sarcină timpurie,

duce la o modificare a stării nutriționale materne la concepție și la un prognostic modificat al rezultatului sarcinii. Împărțirea depozitelor de proteine și a energiei disponibile între compartimentele materne și fetale este influențată de gradul inițial al malnutriției materne.

Nivelurile scăzute ale nivelului matern de folat, fier și zinc au fost asociate cu o prevalență mai mare a prematurității și a restricției de creștere intrauterină, femeile expuse acestui risc fiind femeile care prezintă un interval scurt între sarcini și sarcini timpurii.

Maternal and foetal prognosis in women with Hepatitis B Infection **M. Moga**, D. Enache, N. Bîgiu, E.D. Evcî; Bulletin of the Transilvania University of Braşov • Vol. 3 (52) 2010 Series VI: Medical Sciences

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) este principala cauză a hepatitei acute virale din întreaga lume. Infecția cu VHB poate fi asimptomatică sau poate fi asociată cu simptome severe de hepatită acută.

S-a estimat că 40% din populația lumii a fost fie expusă, fie are forma cronică a infecției cu virusul hepatitei B. Aproape un milion de oameni mor în fiecare an datorită virusului HB. Prevalența VHB variază considerabil de la 0,1% și 20% în diferite părți ale lumii. Zonele cu prevalență scăzută (0,1-2%) sunt în Europa de Vest (arată diferențe consecvente pe continent), Statele Unite, Canada, Australia și Noua Zeelandă; zonele cu prevalență medie (3-5%) sunt țările mediteraneene, Japonia, Asia Centrală, Orientul Mijlociu, America Latină și America Centrală; zonele cu prevalență ridicată (10-20%) se află în Africa de Sud, Asia de Sud și China. Această diversitate ar putea fi efectul expunerii și infecției la vârste diferite. Vârsta infecției este legată de riscul de a se croniciza. Rata de progresie a VHB de la forma acută la cea cronică scade odată cu vârsta, fiind de 90% în cazul infecției perinatale și de aproximativ 5% sau mai puțin la adulți. Nou-născuții de la mame testate pozitiv pentru AgHB pot fi imunizate activ sau pasiv în 12 ore de la naștere. Imunizarea este foarte importantă deoarece transmisia verticală a VHB poate fi redusă de la 95% la 5%. La mamele cu viremie ridicată (peste 50 milioane UI/ml, terapia antivirală cu inhibitori ai polimerilor VHB poate fi administrată suplimentar), în cazul în care imunizarea este activă/pasivă, cezariana nu este obligatorie pentru naștere.

Virusul hepatitic este cea mai frecventă boală hepatică întâlnită la femeile gravide. Există cel puțin 5 tipuri distincte de hepatită virală. În toate aceste forme, simptomele pot precede icterul cu 1 sau 2 săptămâni. Infecția cu VHB este o sursă importantă pentru hepatita cronică, pentru carcinomul hepatocelular sau pentru ciroza hepatică. Evoluția infecției cu VHB nu este influențată de sarcină, cu

excepția probabil a creșterii numărului nașterilor premature. Transferul trans-placentar de la mamă la făt apare rareori. Infecția fătului poate apărea prin ingestie sau prin contact cu materiale contaminate la naștere. O parte dintre copii sunt asimptomatici, dar unii dezvoltă o formă supraacută. Screening-ul seric este recomandat tuturor femeilor însărcinate în timpul consultațiilor prenatale. Dacă este pozitiv, mai ales dacă antigenul a fost detectat, va fi administrată imunoglobulină și vaccinare. Necroza, inflamația activă și fibroză duc la ciroză și insuficiență hepatică, în majoritatea cazurilor datorită infecției cu virusul hepatitei B.

O altă sursă este hepatita cronică autoimună. Caracteristicile clasice ale bolii sunt debutul insidios, oboseală cronică, anorexie și febră persistentă sau icter persistent, iar progresia spre ciroză este o regulă. Efectele sarcinii asupra hepatitei cronice și efectele hepatitei asupra sarcinii depind în mare măsură de existența hipertensiunii portale și a insuficienței hepatice. Corticosteroidii au îmbunătățit fertilitatea și supraviețuirea la femeile cu hepatită cronică autoimună.

Hepatita B este identificată în aproximativ 12 din 1000 de sarcini, dintre care aproximativ 0,5% -1,5% sunt mame purtătoare cronice de VHB (AgHBs pozitiv). Transmiterea VHB de la mamă la făt în timpul sarcinii (frecvent intrapartum) este una dintre cele mai eficiente metode de transmitere și răspândire a virusului hepatitei B de obicei asociat cu consecințe de lungă durată, cum ar fi ciroza hepatică sau carcinomul hepatocelular.

Transmiterea de la mamă la făt poate să apară în patru moduri:

1. Transplacentar (rar)
2. Intrapartum
3. Postpartum
4. Laptele matern sau colostrul

Mai multe studii clinice au arătat că traseul predominant de transmitere a VHB perinatal este intrapartum prin expunere la sânge infectat, secreții genitale sau fecale. Aproximativ 80-90% din copiii ale căror mame au virusul hepatitei B în timpul celui de-al treilea trimestru al sarcinii vor

deveni purtători ai AgHBs. Când VHB este contactat la începutul sarcinii, numai 10% din cazuri vor transmite virusul la făt. Există valori biochimice și aspecte histopatologice anormale, dar de obicei aceste anomalii nu sunt severe. De asemenea, majoritatea nou-născuților și copiii infectați cu hepatită sunt asimptomatici sau au semne clinice minore ale bolii. Persistența AgHBs poate duce la hepatită cronică sau ciroză hepatică.

Table nr 1.

Clinic status	Transmission rate
Ag HBs+, Ag Hbe-	10-20%
Ag HBs+, Ag Hbe+	90%
Acute Hepatitis, in 1 st trimester	10%
Acute Hepatitis, in 3 rd trimester	80-90%

Studiile clinice au arătat că determinantul crucial al transmiterii verticale a VHB de la mamă la făt este prezența antigenului "e". Mamele HBe pozitive au o încărcătură virală mare. Aproximativ 70% din nou-născuții ale căror mame au AgHBe pozitiv au fost depistate cu AgHBs pozitiv până în a 5-a lună de viață.

În concluzie, aproape toți copiii născuți de mamele cu AgHBe pozitiv au fost infectați cu VHB în primul an de viață și aproximativ 85% dintre aceștia au devenit purtători cronici ai AgHBs. De asemenea, copiii ale căror mame au AgHBs pozitiv, dar cu AgHBe negativ, pot fi infectați cu VHB și pot dezvolta o hepatită acută severă sau chiar fatală, dar acestea sunt cazuri mult mai rare (aproximativ 5-10%). În SUA și în cele mai dezvoltate țări occidentale hepatita virală acută se găsește la aproape 10% din nou-născuții din mamele purtătoare de AgHBs. Cel mai mare risc de a dezvolta hepatită virală acută este la copiii născuți de mame cu Ag HBs+ și AgHBe pozitiv.

Studiul s-a bazat pe date obținute din foile de observație a pacientelor internate în perioada 2008-2009 și pe foile de observație a nou născuților din aceeași perioadă. În anul 2008 au fost înregistrate un total de 4593 nașteri, dintre care 1364 nașteri prin naștere cezariană, reprezentând

30% din totalul nașterilor, în anul 2009 numărul total al nașterilor a fost de 4737, din care 1592. În anul 2008 au fost identificate 12 cazuri de sarcină asociate cu hepatita virală B, reprezentând aproximativ 0,26% din totalul nașterilor înregistrate în același an și 15 cazuri în 2009 reprezentând 0,31%. Din cele 27 de nașteri incluse în analiză, 18 nașteri au avut loc prin naștere cezariană, iar 9 au fost nașteri naturale. Analizând factorii demografici și sociali, aspectele nivelului de pregătire al pacientelor, s-a concluzionat că majoritatea pacientelor provin din zonele urbane, au un nivel mediu de educație și au vârsta cuprinsă între 20 și 38 de ani.

Table nr 2.

Year	Number of cases of pregnant women with HBsAg +	Number of births by caesarea n section	The number of natural births	Total births	Percent
2008	12	8	4	4593	0,26%
2009	15	10	5	4737	0,31%

În ceea ce privește paritatea și perioada de sarcină, au fost identificate următoarele date:

Table nr 3.

Parity	Number of cases
primipare	17 parturient
secundipare	9 parturient
tertipare	o parturient

În ceea ce privește sarcina, s-a constatat că din 27 nașteri analizate, 22 au fost nașteri la vârste gestaționale de 39-40 săptămâni, respectiv 5 au fost nașteri premature la 33 și 34 săptămâni de sarcină. A fost identificată doar o singură sarcină gemelară. Analiza datelor biochimice și serologice din foile de observație a concluzionat că toate cele 27 de cazuri de sarcină asociate pacientelor cu hepatită B la internare au avut valori normale ale testelor biochimice (valori normale ale hemoglobinei, leucocitelor și trombocitelor și valorile normale ale transaminazelor).

Istoricul sarcinii arată că toate femeile însărcinate spitalizate în această perioadă știau că sunt purtători AgHBs. De asemenea, nu au existat spitalizări pentru semne clinice de hepatită B sau

modificări ale transaminazelor. Datele obținute au arătat doar câteva cazuri de internare în primul trimestru de sarcina pentru disgravidii emetizante sau amenințare de avort. Printre indicațiile pentru nașterea cezariană, pe lângă purtător AgHBs s-au identificat: uterul cicatricial, placenta praevia cu sângerare, prezentatia pelvinana la primipare, hipertensiune indusă de sarcină, restricție de creștere intrauterină, miopie. Toate cele 27 de nașteri au avut ca rezultat feți vii, cu greutate cuprinse între 1650 și 4700 de grame, scoruri Apgar între 8 și 10. Au fost în total 6 copii prematuri, dintre care 2 au fost prematuri Grad II, cu greutate între 1650 și 2100 de grame care au avut convulsii după naștere și sindrom de detresă respiratorie acută, însă cu un rezultat favorabil. Nu s-au identificat nou-născuți cu malformații.

Limitarea și corectarea performanțelor tratamentelor injectabile, transfuziilor, albuminei umane, gammaglobulinei, controlului virologic al donatorilor, screening-ului femeilor însărcinate și vaccinarea împotriva hepatitei B la nou-născuți în primele 24 de ore de la naștere au scăzut riscul epidemiologic. Vaccinarea se face în diferite scheme cu vaccinuri: Engerix B, RECOMBIVAX HB GENHEVAC B, 10 micrograme intramuscular 0-1-6 luni, 0-1-2 luni pentru sugari de mame pozitive AgHBs, 0-1-2-6 luni pentru acei cu deficiență imună. Imunoglobulinele anti-VHB specifice sunt utile la sugarii cu contaminare accidentală în faza replicativă a mamei HBs pozitive. Doza este de 0,05 până la 0,07 ml. /kg. Riscul de transmitere mamă-copil este mai mare pentru VHB și se menține la un nivel scăzut, chiar și cu vaccinare la naștere și este mult mai scăzut în hepatita VHC. Nu există dovezi că infecția cu VHB este o infecție obișnuită în timpul sarcinii. În țările dezvoltate, rata mortalității hepatitelor virale este scăzută. În cazul în care malnutriția reprezintă o problemă, există o rată mai mare a mortalității. Incidența avortului spontan în primul trimestru de sarcină la pacientele cu hepatită acută a crescut, așa cum a făcut și incidența nașterii premature atunci când hepatita este contractată în al treilea trimestru de sarcină. Cu toate acestea, incidența avorturilor spontane și a nașterilor premature este mai mare în cazurile de infecție cu hepatită decât în cazul altor afecțiuni febrile.

Deși diferite studii au sugerat că infecția cronică cu virusul hepatitei B este asociată cu complicații materne neonatale, informațiile din literatura de specialitate contradictorii.

În anul 2013 am publicat un studiu retrospectiv în încercarea de a identifica consecințele statusului de purtător AgHBs asupra sarcinii și evoluției neonatale (*Is maternal HBsAg carrier status associated with adverse pregnancy outcome? M. Moga, C. Anastasiu, N. Bagiu. Gineco. Eu, Vol. 9, No. 31 (1/2013), Pg. 8-10. ISSN 1841-4435*). Studiul retrospectiv a fost efectuat pe 2 loturi de studiu, 52 de femei gravide cu AgHBs pozitiv și 111 de femei gravide cu AgHBs negativ.

Principalul obiectiv a fost evaluarea efectului statusului de purtător AgHBs matern în ceea ce privește nașterea prematură, ruptura prematură a membranelor, ruptura precoce a membranelor, complicațiile hemoragice, greutatea și scorul Apgar al fătului. Nu a fost înregistrat niciun caz de transmisie verticală HBsAg, indiferent de modul de naștere. Nu s-a constatat o asociere semnificativă între statusul de purtător AgHbs și nașterea prematură (13,21% vs. 20,72%, $p = 1,24$), ruptura prematură a membranelor (7,69% vs. 9,91%, $p = 0,63$), ruptura precoce a membranelor (18,87% față de 23,42%, $p = 0,36$), hemoragie antepartum ($p = 0,51$), hemoragie postpartum ($p = 0,62$) și scor Apgar ($p = 0,72$). Conform rezultatelor noastre, nu a existat asociere între statusul femeilor gravide de purtător AgHBs și complicațiile materne sau fetale.

Maternal untreated syphilis infection and pregnancy outcome – an observational study . C. Anastasiu **M. Moga** A.M. Dull. Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series VI: Medical Sciences • Vol. 5 (54) No. 2 – 2012

Sifilisul congenital este consecința directă a îngrijirii antenatale și a controlului inadecvat infecțiilor cu transmitere sexuală. Poate fi prevenită dacă femeile infectate sunt identificate înainte de sarcină sau la începutul primului trimestru¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Mai mult de 1 milion de nou-născuți sunt infectați anual făcând sifilisul congenital o preocupare globală¹⁵⁹. În plus, sifilisul matern poate determina, de asemenea, alte efecte adverse grave ale sarcinii, cum ar fi avortul spontan sau nașterea cu făt mort, feții cu greutate mică la naștere sau infecții grave asociate cu un risc crescut de deces perinatal.

Cea mai mare prevalență a seropozitivității sifilisului se găsește în rândul femeilor însărcinate din Africa Subsahariană, 2,5-17%¹⁶⁰. În țările vestice, seroprevalența în timpul sarcinii variază de la 0,02% în Europa la 4,5% în unele regiuni ale SUA ¹⁶¹.

Conform estimărilor din 2008 ale OMS, aproximativ 1,9 milioane de femei însărcinate au avut sifilis activ¹⁶². În ciuda răspândirii sale uriașe la nivel mondial, puține dintre aceste infecții duc la sifilis congenital. În SUA, rata sifilisului congenital în 2008 a fost de 8,5 cazuri la 100 000 de născuți vii¹⁶³. În 2009, în România, s-au raportat rate ale seroprevalenței globale de 15 la 100.000 de populație, reprezentând cea mai mare rată din Europa¹⁶⁴.

Datorită costurilor scăzute ale testelor de sifilis, screening-ul tuturor femeilor însărcinate este fezabil, chiar și în țările cu resurse reduse. Acele femei gravide considerate cu risc trebuie să fie retestate în ultimul trimestru. Testele nontreponemale, cum ar fi testul VDRL sunt utilizate pentru screening-ul sifilisului. Datorită incidenței ridicate a rezultatelor fals pozitive, în principal în timpul sarcinii, este obligatoriu un test de confirmare. Confirmarea infecției se face prin teste treponemale, cum ar fi testul de hemaglutinare la *Treponema pallidum* (TPHA), FTA - ABS (anticorp fluorescent treponemal - Absorbție) și EIA (testul imunoenzimatic) care sunt diagnostice și rămân pozitive chiar și după tratament^{165,166}.

Treponema pallidum este transmisă pe cale verticală de la femeile infectate la nou născuți, fie prin cale transplacentară, fie prin contact direct cu leziunile infecțioase ale tractului genital. Transmiterea transplacentară este posibilă la sfârșitul primului trimestru, însă sifilisul congenital apare după 18 săptămâni când fătul devine imunocompetent¹⁶⁷. Riscul transmiterii este evaluat la 70% până la 100% la femeile cu sifilis primar sau secundar netratat și la 40% la cei cu sifilis latent inițial netratat^{168,169}. Aproximativ 66% dintre sugarii infectați cu sifilis congenital sunt asimptomatici la momentul nașterii și sunt identificați numai prin screening-ul prenatal de rutină. Semnele clinice apar în aproximativ 2/3 dintre sugarii afectați, de la 3 până la 8 săptămâni de viață și în majoritatea cazurilor cu vârsta de trei luni¹⁷³.

Unele complicații ale sifilisului congenital pot fi în general detectabile după a 24-a săptămână de gestație ecografică^{174,175}. Cele mai frecvente semne sunt hepatosplenomegalia, restricția de creștere intrauterină, calcificări intrahepatice, ascita, hidropsul fetal sau moartea fetală¹⁷⁶. În ciuda răspunsului general generat de infecția cu sifilis la penicilină G, se știe că tratamentul poate fi frecvent inefficient atunci când este aplicat în cel de-al treilea trimestru de sarcină. Pentru o reducere consecventă a ratelor sifilisului congenital, este obligatorie o monitorizare prenatală a femeilor însărcinate, cu teste serologice și examene ecografice¹⁷⁶.

Un studiu observațional retrospectiv a fost efectuat, începând cu ianuarie 2011 până în decembrie 2012, cu privire la infecția cu sifilis la femeile gravide internate la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie Brașov. Studiul a inclus 98 de cazuri cu test pozitiv serologic de screening pentru sifilis. Testele pozitive VDRL au fost confirmate cu teste TPHA. Grupul de studiu a fost identificat și selectat din registrele de naștere și rapoartele epidemiologice, utilizând criteriile de includere/excludere.

Criterii de includere

- Infecție cu sifilis documentată
- Caz nou identificat la naștere

- Sarcinile cu făt unic

Criterii de excludere

- O altă infecție simultană prezentă (HIV, VHB etc.)
- Sarcini multiple
- Alte afecțiuni patologice care pot afecta rezultatul sarcinii, cum ar fi placenta praevia, diabetul, hipertensiunea severă etc.

Pentru a evalua impactul seropozitivității materne pentru sifilis asupra rezultatelor sarcinii în ceea ce privește transmiterea materno-fetală a infecției, moartea fetală intrauterină, greutatea la naștere scăzută (nașterea prematură, restricția de creștere intrauterină) și complicațiile hemoragice au fost corelate cu titrurile materne ale VDRL.

Am descoperit 98 de cazuri noi de sifilis în cei doi ani de studiu. 59 de cazuri noi de sifilis au fost identificate în 2011 dintr-un total de 4325 nașteri (1,36%) și 39 de cazuri în 2012 la un număr de 4055 nașteri (0,96%). Rata este mai mică în 2012 (1,36% față de 0,98%). Deoarece aceste femei au fost diagnosticate cu sifilis la naștere, tratamentul cu Penicilina G a fost început după naștere, atât pentru mamă, cât și pentru copil. În grupul de studiu, vârsta medie a femeilor a fost de $27,97 \pm 6,29$ (14 - 41 ani).

Am constatat diferențe statistice semnificative în ceea ce privește nașterea feților morți în grupul cu titru VDRL ridicat față de grupul cu titru VDRL scăzut (5,01% față de 1,02%, $p = 0,005$),

Pregnancy outcome related to maternal VDRL titer $\leq 1/8$ and $VDRL > 1/8$ Table 2

Parameter	Value (VDRL $\leq 1/8$) n=24	Value (VDRL $> 1/8$) n=74	P value
Stillbirth	5,10%	1,02%	0,005
G ≤ 2500 g	6,12%	20,41%	0,79
GA ≤ 37 weeks	10,20%	31,63%	0,34
Apgar Score ≤ 7	7,14%	3,06%	0,01

rezultate care sunt în concordanță cu datele raportate în literatura de specialitate.

În schimb, nu am găsit o asociere semnificativă între titrul VDRL și vârsta gestațională la naștere sau greutate la naștere ($p = 0,34$ vs $0,79$), deși există multe rapoarte care sugerează acest lucru. Cu toate acestea, nu putem susține cu fermitate rezultatele noastre din cauza numărului relativ mic de cazuri incluse în studiul nostru.

Rezultatele noastre indică o asociere semnificativă între scorurile Apgar ≤ 7 și titrul VDRL matern ($p = 0,01$). Rata de transmitere a infecției cu sifilis de la mamă la făt a fost de 61,24%, în strânsă legătură cu titrul VDRL mai mare. Numai 37 de nou-născuți nu au fost diagnosticate cu sifilis congenital. În imaginea de mai jos este prezentată asocierea dintre greutatea la naștere și titrul VDRL matern. Se observă o rată mai mare a greutății scăzute la naștere în grupul de titru VDRL de vârstă maternă, dar nu s-a constatat o asociere semnificativă ($p = 0,79$). (Graficul nr.1)

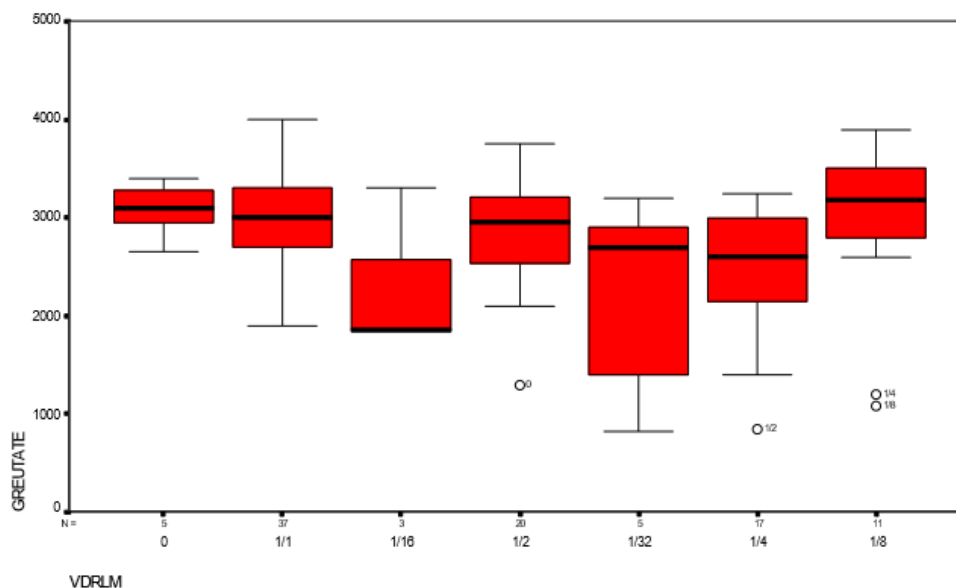


Chart no.1.

În ceea ce privește modul de naștere, 86,5% dintre femei au născut vaginal și 13,5% prin operație cezariană, fără o asociere semnificativă între modul de naștere și titrul VDRL al nou-născuților ($p = 0,83$).

Prevenirea sifilisului congenital este inefficientă, în principal datorită lipsei îngrijirii prenatale. Supravegherea prenatală riguroasă depinde de vârstă, statutul socio-economic și de starea civilă, reședința rurală sau urbană și nivelul de educație. Acțiunea cea mai benefică pentru reducerea sifilisului congenital este screening-ul prenatal¹⁷⁷. 10-35% din cazurile de sifilis congenital sunt nașteri cu fete morți, această condiție infecțioasă fiind una dintre cauzele principale de deces intrauterin fetal^{178,179}. Constatările noastre sunt în concordanță cu datele din literatură de specialitate, chiar dacă procentul total al nașterilor cu fete morți în studiul nostru este mai mic decât cel din literatură (9,2%). Riscul decesului intrauterin este puternic corelat cu titrurile VDRL mai mari (5,01% în titru > 8 grupuri față de 1,02% în grupul titru < 8). Deși majoritatea copiilor cu sifilis congenital (aproximativ două treimi)¹⁸⁰ sunt asimptomatici la naștere, rămâne o treime care prezintă deficiențe ale organelor care ar putea explica procentul ridicat de scoruri scăzute Apgar (<7) înregistrate în statisticile noastre, în special în grupul cu titruri VDRL mai mari (7,14%). Multe studii recente afirmă rolul sifilisului matern în patogeneza nașterii premature și a întârzierii creșterii intrauterine. Carles și colab. (2008) a studiat rezultatele obstetricale adverse la 85 de femei seropozitive și a găsit 18,8% nașteri premature și greutatea la naștere scăzută în 28,2% din cazuri¹⁸¹.

Gravett și colab. (2010) afirmă că sifilisul este un factor de risc atât pentru nașterea cu făt mort cât și pentru nașterea prematură¹⁸² iar Zhang RL et al. corelează titrurile înalte ale RPR materne (<1/8) cu mortalitate neonatală crescută și o rată crescută a nașterilor premature¹⁸³. Un studiu realizat în 2002 de către Watson-Jones și colab. a subliniat faptul că femeile cu sifilis activ la vârste înaintate au avut un risc de șase ori mai mare de naștere prematură și un risc de trei ori mai mare pentru feți cu greutate mică la naștere comparativ cu femeile seronegative.

Rezultatele noastre au arătat o incidență crescută a greutății scăzute la naștere în cazul femeilor seropozitive (27,55%) și o incidență extrem de ridicată a nașterii premature (41,84%), dar nu a fost demonstrată nicio asociere semnificativă cu titruri VDRL serice materne mai mari (p = 0,79). Aceste constatări ar putea fi influențate de numărul relativ mic de cazuri incluse în studiul

nostru. Studiile arată că titrurile VDRL ridicate sunt asociate semnificativ cu nașterea unui copil infectat^{184,185}. În consecință, rezultatele studiului nostru indică o rată de transmisie de 61,24% în strânsă asociere cu titruri VDRL ridicate.

Incidența sifilisului în spitalul nostru a scăzut de la 1,39% în 2011 la 0,96% în 2012. Rata de transmitere a infecției de la mamă la feaț în cazul sifilisului matern netratat a fost de 61,24% în strânsă legătură cu titrurile materne de VDRL mai mari. Scorurile scăzute ale scorului Apgar au apărut mai frecvent în grupul cu titru VDRL crescut ($p = 0,03$). Rezultatele noastre au arătat o incidență mai ridicată a greutății scăzute la naștere la femeile gravide seropozitive (27,55%) și o incidență extrem de ridicată a nașterii premature (41,84%), dar, spre deosebire de datele din literatură de specialitate, nu am găsit o asociere semnificativă între titrul VDRL și vârsta gestațională la naștere sau greutatea la naștere ($p = 0,34$ vs $0,79$).

Cercetările privind modul în care patologia maternă poate influența sarcina sau evoluția fătului s-au materializat prin publicarea numeroaselor articole pe această temă, dintre care cele mai importante:

- Ganglioneuroblastoma during pregnancy – A rare case report. **M.A. Moga**, A. Daniilidis, N.F. Bigiu, C. Andrei, K. Dinas, D.G. Festila. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. XLIII (43), n. 2, 2016, pg. 265-267. doi: 10.12891/ceog2054.2016
- Termination of pregnancy- related issues in congenital heart defects. L. Ples; R. M. Sima; **M. Moga**; C. Ionescu. Journal of Perinatal Medicine. 43:281, Oct 2015 ;Presented to the World Congress of Perinatal Medicine, 3-6 nov2015, Madrid, Spain;Proceedings of World Congress of Perinatal Medicine, 3-6 nov 2015, Madrid, Spain – pag.287
- Current issues regarding Hypothyroidism in pregnancy . **M. Moga.**, S. Banciu, O. Dimienescu, E. Rosculete, A. Pascu, P. Ifteni. Bulletin of Transilvania University of Brasov, Series VI: Medical sciences – Vol.7 (56) No.1 – 2014

- Scleroza multipla si sarcina. **M. Moga**, Adna Cosmuta, N. Bigiu, P. Ifteni, Victoria Burtea, Alina Pascu. Jurnalul Medical Brasovean No. 1, 2014. ISSN 1841-0782
- Beta cell dysfunction in gestational diabetes. **M.A.Moga**, Ioana Vasile, N. Bigiu, Oana Dimienescu, Alina Pascu, Diana Tint. *Archives of the Balkan Medical Union* 2014, vol. 49, no. 2, pp. 201-205.
- Postponement of pregnancies in women with tuberculosis. **M. Moga**, N. Bagiu, A. Pascu, O. Dimienescu. Buletinul Universitatii Transilvania of Brasov, Series VI - Medical Sciences - Vol. 6 (55), No.1, 2013 , pag. 49-58. ISSN 2065-2216

I.2.6. Restricția de creștere intrauterină – o problemă actuală a obstetricii

Genetic changes and their influence in the intrauterine growth restriction determinism. Oana Dimienescu, Alina Bichiș, **Marius Alexandru Moga**, Cristian Arvătescu, Nicușor Bîgiu, Laura Dracea. Jurnalul Medical Brașovean. nr. 2 – 2016; pg 4-9

Restricția de creștere intrauterină a fătului (RCIU), constituie, până în prezent, una dintre cele mai complexe probleme ale obstetricii, reprezentând o complicație frecventă a sarcinii, care poate fi definită ca eșecul fătului de a ajunge la dimensiunea la care este programat genetic ¹⁸⁸. Creșterea fetală este determinată în mare măsură de nutrienții alimentari, funcția placentară de transport și hormonii de creștere. Recent au fost descoperite mutații ale genelor precum și ale expresiei acestora cu rol important în restricția de creștere intrauterină. Restricția de creștere intrauterină afectează 6% din nașteri și a fost identificată la aproximativ jumătate din feții cu malformații cromozomiale încă din perioada prenatală ^{192,201,217}. Retardul de creștere intrauterină poate fi datorat unei tulburări de aport al produșilor necesari creșterii sau inabilității de a utiliza substanțele primite de la mamă ^{187,201}.

Deși genomul uman conține aproximativ 30.000 de gene, numai un mic număr dintre acestea sunt activate în interiorul unui țesut particular. Proliferarea și diferențierea celulară rezultă din abilitatea țesuturilor de a exprima diferite gene ale aceluiași set genetic de bază a cărei informație este stocată în ADN. Micul substrat de gene permite celulelor să producă proteine unice funcției lor.

Deși expresia genelor este controlată de modificările epigenetice, secvența genică reprezintă evident cea mai importantă funcție în proliferarea și diferențierea celulelor ²²³. Polimorfismul genetic, matern, placentar și fetal responsabil pentru codificarea proteinelor și hormonilor s-a demonstrat că influențează creșterea fetală. Printre cele mai cunoscute cauze genetice ale retardului de creștere intrauterină se regăsesc genele placentare, maternelle și fetale. Genele maternelle prezintă o influență majoră asupra creșterii fetale ²²⁴. Cauzele fetale includ o serie de factori precum

malformații congenitale, aberații cromozomiale, artera ombilicală unică, cauze infecțioase sau cauze toxice.

Placenta reprezintă principala sursă de nutrienți a fătului și joacă un rol important în dezvoltarea normală a acestuia. Anumite anomalii macroscopice (placenta extracorială, corio-angioame voluminoase sau multiple, inserție vilamentoasă), anomalii microscopice (necroză ischemică vilozitară extinsă, leziuni vasculare alanto-coriale, hipertrofie placentară) și anomalii cromozomiale (mozaicuri placentare) contribuie la retardul de creștere intrauterină ^{186,213}.

Au fost descrise o serie de gene placentare ce contribuie la retardul de creștere intrauterină printre care gena Homeobox cunoscută ca genă homeotică descoperită pentru prima dată la specia *Drosophila*. Aceste gene placentare conțin 180 de perechi de secvențe homeobox ce încorporează 60 de aminoacizi. Genele homeobox ce dețin un rol important în placenta umană sunt DLX3, DLX4, MSX2, GAX, ESX1L și HLX. Cele responsabile pentru afectarea placentară sunt descrise ca fiind HLX și ESX1L ¹⁸⁹. Polimorfismul nucleotid singular localizat în promoterul SERPINEI 3 al placentei este de asemenea asociat cu retardul de creștere intrauterină ^{194,213}.

Studii recente realizate de către Gremlich și colaboratorii au descris gena NEAT1 ca principalul component al unei structuri nucleare numită "paraspeckle" (compartiment de formă neregulată ce se găsește în nucleii celulelor din spațiul intercromatidian) responsabilă de retenția mRNA hipereditat în nucleu. Acest studiu a demonstrat că expresia mRNA este relativ crescută la nivelul vilozităților trofoblastice din retardul de creștere intrauterină. Pentru că aceste vilozități trofoblastice sunt cruciale în funcția de barieră a placentei, se poate explica disfuncția placentară din retardul de creștere fetală ^{194,214}.

Studii recente susțin faptul că disfuncția placentară implicată în retardul de creștere intrauterină este asociată cu dereglarea expresiei mai multor factori de creștere implicați în dezvoltarea vasculară placentară precum factorul de creștere al endoteliului (VEGF-A) și factorul de creștere placentar (PGF).

Un rol major în vasculogeneza și angiogeneza placentei umane îl joacă factorul de creștere placentar PIGF. Concentrațiile scăzute ale PIGF și concentrațiile crescute ale inhibitorului său Fms-like tyrosine kinase-1 sunt strâns corelate cu modificări ale angiogenezei ^{203,211}. De asemenea este relatată o alterare în activitatea și/sau expresia unor aminoacizi, nutrienți și ioni esențiali ai sistemului de transport placentar. Constancia și colaboratorii săi ¹⁹⁷ semnalează de altfel rolul IGH2, PEG1 și PEG 2 în inducerea retardului de creștere intrauterină ^{208,222}.

Börzsönyi ¹⁹⁰ relatează faptul că în sarcinile complicate cu retard de creștere fetală valorile ombilicale ale glucozei și insulinei sunt relativ scăzute. Totodată are loc o supraexpresie a IGF2, IGFBP, ceea ce reflectă rolul fiziopatologic în optimizarea energiei într-un mediu slab energetic. Factorul de creștere al insulinei reprezintă un factor cheie utilizat în reglementarea creșterii pre și postnatală. Acesta include insulina (INS), IGF1, IGF2 și receptorii corespunzători lor (IR, IGF1R, IGF2R) precum și șase proteine de legătură IGFBP1-6 ¹⁹¹.

Mai multe studii au demonstrat faptul că în restricția de creștere intrauterină, la nivelul circulației materne și compartimentului fetal se produc anumite modificări ale concentrației hormonilor de creștere placentari (hPGF), factorului de creștere al insulinei-1 (IGF-1) și IGFBPs ^{203,218}. Koutsaki et al ²⁰⁶ evaluând expresia genelor hPGF, IGF-1, IGFBP-1 și al IGFBP-3 din placenta umană la sarcinile cu RCIU de etiologie aparent neprecizată a observat o creștere semnificativă a expresiei lor în sarcinile complicate cu restricție de creștere fetală. Cu toate acestea, modificările relatate de către Koutsaki nu sunt cunoscute ca factori determinanți ai RCIU sau asociate cu alte mecanisme patogenice. Receptorul de tip 1 al IGF (IGF-1R) este larg exprimat în multe tipuri și țesuturi celulare fetale. Activarea acestui receptor promovează diferențierea și proliferarea celulară. Studiile de specialitate au semnalat o corelare între mutațiile genei IGF-1R și greutatea mică la naștere a fătului ²⁰⁶.

Choi et al ¹⁹⁶ au efectuat un studiu pe o familie care prezentau atât o mutație heterozigotă a genei IGF-1R cât și o deleție segmentară ce ține de întreaga genă IGF-1R cu rezistență la IGF-1 și

astfel determinând restricția de creștere intrauterină. Studiile realizate în vitro ale fibroblaștilor purtători de genă, demonstrează clar expresia scăzută a IGF-1R cu rezistență scăzută la IGF-1 așa cum este arătată prin fosforilarea IGF-1R. Acest lucru sugerează faptul că mutația IGF-1R ar trebui luată în considerare în diagnosticul diferențial al pacienților cu RCIU familială. Receptorul 2 al factorului de creștere al insulinei IGF2R este situat pe cromozomul 6q25.3 uman și este descris în 10% din expresiile materne placentare. Una din funcțiile sale majore este degradarea IGF2 ce acționează ca un supresor de creștere. IGF2 și H19 unul dintre cel mai intens studiat factor de inscripționare a genei de pe cromozomul 11p 15 uman ^{198,204}. Umbers et al ²²⁰ consideră că o anumită inflamație la nivelul patului placentar poate determina modificări ale expresiei IGF și induce retardul de creștere intrauterină.

Tabel.1 Principalele gene placentare

LOCUS	GENĂ	DESCRIERE	INFLUENȚA
7P12	IGFBP3	proteină transportoare pentru IGF1	Implicat în tumori
12Q23.2	IGF1	factor de creștere	RCIU pre și postnatală
15Q26.3	IGF1R	receptor IGF1 și IGF2	RCIU pre și postnatală
6Q25	IGF2R	clearance al IGF2	corelat cu lungimea cranio-caudală
11P15	H19	factor de creștere placentar și fetal	hipometilarea ICR1

Studiile de specialitate relatează prezența micro RNA trofoblastic în plasma maternă. Acestea sunt eliberate în circulație și cresc semnificativ în plasmă la sarcinile complicate cu probleme de creștere fetală. Borzsonyl et al ¹⁹¹ au realizat un studiu în care au semnalat o activitate redusă inhibitorie a genei Bcl-2 și o activitate crescută stimulatorie a genei Box în creșterea apoptozei observată în cadrul restricției de creștere intrauterină. Bcl-2 este un membru al familiei de gene antiapoptotice în timp ce Box este o genă proapoptotică. Un nivel scăzut al genei placentare al

factorului de creștere epidermal EGF explică parțial reducerea dimensiunilor și funcțiilor placentare din cadrul restricției de creștere intrauterină ^{191,220}.

Totodată RCIU a fost asociat cu o circulație placentară insuficientă ce poate rezulta din modificările patologice precum remodelarea anormală a arterelor spiralate și volumul sanguin matern redus. Morgan consideră că remodelarea arterelor spiralate poate fi corelată cu gena angiotensinogenului ²¹⁰. Genotipurile angiotensinogenului au fost divizate în trei grupuri: MM-homozigot pentru angiotensinogen Met235 alele, TT-homozigot pentru angiotensinogen Thr235 alele și MT-heterozigot. S-a demonstrat că genotipul matern și fetal al angiotensinogenului Thr235 este corelat cu risc crescut de restricție de creștere intrauterină ²²⁷. Alte studii au arătat că mutația genei Thr235 a angiotensinogenului este de asemenea un factor de risc pentru DPPNI și preeclampsie. Studiile realizate pe placentă umană au demonstrat că volumul vililor și aria capilară în restricția de creștere intrauterină sunt semnificativ reduse ^{225,226}.

Din cadrul genelor materne incluse în patologia restricției de creștere fetală face parte Visfatinul care este o adipocitokină viscerală specific fetală cu o greutate moleculară de 52 kd. Malamitsi Puchner a evaluat nivelele circulante de visfatin perinatal și a găsit un nivel crescut semnificativ în cadrul restricției de creștere intrauterină ²⁰⁷. Grandone și colaboratorii săi ²⁰⁰ într-un studiu retrospectiv au observat corelația dintre greutatea la naștere a nou născuților și prezența factorului V G1691A și mutațiile factorului II A 20210 la mame.

Genele fetale implicate în restricția de creștere intrauterină relevă un nivel crescut al proteinei S100B în urina nou născuților cu RCIU; Florio et al ¹⁹⁹ au raportat metoda ca având 95% sensibilitate cu 99,1% specificitate în predicția patologiei neurologice la nou născuți. Deleția genetică a Igfl (factorul de creștere al insulinei) și genei SHOX a fost raportată într-un studiu realizat de către Caliebe pe un grup de 6 cazuri cu RCIU ¹⁹⁶. Totodată Kawashima ²⁰⁵ a relatat influența mutației genetice în Igflr (receptor al factorului de creștere intrauterină) asupra retardului de creștere fetală. Această mutație duce la scăderea diviziunii celulare și diminuează efectele IGF ^{204,205}.

Inversia pericentrică a cromozomului 6 cu insuficiența haploidă a genei CDK19 determină microcefalie, falduri bilaterale falciforme congenitale, nistagmus și retard mental ²¹². Sindromul de deleție al cromozomului 1p32-p31 și haploinsuficiența genei NFIA poate determina ventriculomegalie, hipogenezia corpului calos, organe genitale anormale și restricție de creștere intrauterină în trimestrul doi de sarcină ¹⁹⁵. Smigiel a descris cazul a doi frați afectați de dermopatie restrictivă ce au murit în perioada neonatală ²¹⁸. Au fost efectuate analize moleculare de la cel de-al doilea făt, al cărui material genetic era disponibil precum și de la ambii părinți. Mutații heterozigote modificatoare de cadru au fost identificate în exonul 1 (c50delA) și exonul 5(c584_585delAT) ale genei 24ZMPSTE. Moștenirea autozomal recesivă a fost confirmată prin analiza genomică a ambilor părinți. S-a constatat că pierderea parțială a funcției *Ascl2* afectează toate cele trei straturi ale placentei mature și determină restricție de creștere intrauterină. Materialul genetic are un rol funcțional în dezvoltarea și funcționarea placentei și a fost implicat într-o varietate de disfuncții a factorului de creștere fetală ^{209,215,216}.

Înțelegerea mecanismului și patogenezei restricției de creștere intrauterină necesită identificarea factorilor genetici responsabili de creșterea fetală. Aceste modificări genetice ne pot ajuta să înțelegem anumite complicații, mai mult sau mai puțin severe ale sarcinii, cum ar fi restricția de creștere fetală și ne pot oferi un potențial mai precis de monitorizare al acesteia.

Factorii genetici au cel mai mare impact în prima perioadă a gestației, de creștere rapidă celulară. Toți feții cu caracteristici ale retardului de creștere intrauterină necesită o examinare atentă pentru a identifica principalele caracteristici ale anomaliilor cromozomiale, infecțiilor din cadrul complexului TORCH și malformațiilor lor.

Retardul de creștere intrauterină rămâne încă o provocare atât pentru obstetricieni cât și pentru neonatologi. Întârzierea creșterii intrauterine sub un nivel optim de dezvoltare se asociază cu o rată crescută a morbidității și mortalității, precum și un risc crescut de boli de la vârsta adultă. Recunoașterea factorilor genetici asociați cu creșterea fetală ar putea constitui un instrument de

diagnosticare eficient în identificarea și anticiparea limitei de creștere, ceea ce ar oferi beneficii enorme pentru sănătatea pe termen scurt și lung atât mamei cât și copilului.

Având în vedere că restricția de creștere intrauterină este o problemă actuală a obstetricii moderne, dar și o predispoziție pentru DZ, obezitate, HTA ale vârstei adulte, am fost interesat în investigarea diferiților factori implicați în aceasta, cercetările materializându-se prin diverse lucrări științifice:

- Doppler velocimetry screening at 35 weeks of gestational age in symmetrically growth restricted fetuses (type III Carrera) – predictive indicators. **Marius Moga**, F. Gliga, C. Anastasiu, Maria Mihalache (1401/poster) In Proceedings (Book of Abstracts) : Abstracts of 11th World Congress of Perinatal Medicine. Moscow, June 19-22, 2013 Published in Journal of Perinatal Medicine 2013, vol.41, suppl.1 ISSN:0936-174X , DOI 10.1515/jpm-2013-2002
- The predictive value of unilateral protodiastolic notch on uterine arteries Doppler waveform at mid-trimester screening and the obstetrical outcome. **Marius Moga**, C. Anastasiu, AM Dull, N. Bigiu (1400/poster); In Proceedings (Book of Abstracts) : Abstracts of 11th World Congress of Perinatal Medicine. Moscow, June 19-22, 2013 Published in Journal of Perinatal Medicine 2013, vol.41, suppl.1 ISSN:0936-174X , DOI 10.1515/jpm-2013-2002
- Assessment of the differences between ph and lactate in combined samples of fetal scalp blood. **Marius, Moga.**; Cristian, Arvatescu.; Costin, Anastasiu; Diana, Ungureanu; Aurel, Mironescu; Alina, 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. 673
- Renal and middle adrenal artery doppler velocimetry - predictive markers to intrauterine growth restriction in high risk pregnancies. **Marius, Moga**; Cristian, Arvatescu; Costin, Anastasiu; Liana, Ples; Nicusor, Bigiu.; Alina, 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. 397

- Predictive markers of intrauterine growth restriction. **M. Moga**, Maria Mihalache, C. Arvatescu, Alina Pascu, Diana Tint, Victoria Burtea, C. Anastasiu, N. Bigiu. *Gineco. eu* , Vol. 10 Issue 2 , 2014. ISSN 1841-4435

Capitolul II. Evoluție și realizări profesionale

II.1. Dezvoltarea carierei profesionale

În privința parcursului profesional, am debutat în domeniul medical în anul 1989, după absolvirea Facultății de Medicină Generală din cadrul Institutului de Medicină și Farmacie Cluj Napoca și am devenit medic stagiar la Spitalul Județean Brașov și apoi la Spitalul Clinic Județean Cluj Napoca până în anul 1991. În anul 1992 am devenit medic secundar până în anul 1995 în cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” București. Am devenit medic specialist în specializarea Obstetrică Ginecologie în anul 1994 și medic primar Obstetrica Ginecologie în anul 1999. Din anul 2007 sunt medic șef secție clinică Obstetrică Ginecologie IV în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie “Dr.I.A.Sbârcea” Brașov.

Educația medicală continuă ce a însemnat perfecționarea mea permanentă în cadrul cursurilor și modulelor practice a fost finalizată periodic prin obținerea următoarelor atestate de studii complementare: ecografie obstetricală și ginecologică, colposcopie și citodiagnostic, chirurgie laparoscopică, supra-specializare în Medicină materno-fetală, supra-specializare în Ginecooncologie, Planificare familială și contracepție, Management sanitar.

Am urmat deasemenea numeroase cursuri de perfecționare dintre care menționez: stagiu de pregătire în Bulgaria în probleme de SIDA-BTS (boli cu transmitere sexuală), cursuri de Ecografie, curs de Colposcopie; curs de Oncologie Ginecologică la I.O.B.; curs de “Prevenire, depistare, diagnostic și tratament al cancerului de col uterin”; curs de tehnici de Chirurgie Vaginală la Spitalul Militar Central; curs de Laparoscopie la Spitalul Sf. Ioan București; curs de Chirurgie Laparoscopică, la Spitalul Sf. Ioan București; curs de Tratament Chirurgical al IUE SMC București; curs de Managementul Cancerului, Cluj-Napoca; curs de Planificare Familială, Clinica Bucur,

București; curs de Laparoscopie Diagnostică și Operatorie, Clinica Giulești, București; curs de Laparoscopie Diagnostică și Operatorie, Clinica Giulești, București; curs de Psiho-Pedagogie, Univ. Transilvania Brașov; Programul “Diagnostic precoce și tratament în cancerul de col uterin”, București.

II.2. Teza de doctorat și proiecte de cercetare și educaționale

Studiul doctoral s-a desfășurat sub coordonarea Acad. Prof. Dr.V.Luca., în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, cercetările fiind centrate pe efectele osteoporozei atât în menopauza naturală cât și cea artificială, un domeniu nu foarte cercetat în la momentul respectiv. Sunt doctor în medicină din anul 2004, când mi-am susținut teza de doctorat cu titlul “Osteoporoza în menopauza naturală și artificială “.

Activitatea de cercetare am desfășurat-o în cadrul mai multor contracte câștigate prin competiții naționale și internaționale. Am demonstrat capacitatea de a conduce proiecte de cercetare-dezvoltare prin coordonarea cu succes a 4 contracte de cercetare dezvoltare sau educaționale, naționale și internaționale, în care am avut calitatea de coordonator/manager de proiect. În plus, capacitatea de conducere și organizare este susținută de câștigarea prin competiție (ANCS) a altor 3 proiecte naționale pentru organizare/finanțare manifestări științifice, în care am avut calitatea de director de proiect. Am fost membru în echipa în cadrul altor 14 proiecte, demonstrând, în egală măsură, capacitatea mea de a lucra în echipă și eficiența colaborărilor științifice. Acestea din urmă sunt materializate în numeroasele articolele publicate în colaborare cu specialiști de marcă din țară și din străinătate, în reviste internaționale. Sunt de menționat experiența colaborării cu specialiști de vârf la nivel internațional în cadrul unor proiecte de cercetare dezvoltare de anvergură, la nivel european, precum proiectul de tip FP7 PLANT food supplements: Levels of Intake, Benefit and Risk

Assessment (PLANTLIBRA), alături de coordonarea unei rețele academice europene Central European Exchange Programme for University Studies (CEEPUS).

În cele continuare sunt descrise proiectele de cercetare și cele educaționale în care am fost implicat pe parcursul carierei profesionale.

Am condus ca director de proiect următoarele proiecte de cercetare:

- ✓ Research Project funded by Balkan Environmental Association (B.EN.A.)
 - COSMOTE nr. 51/2008.
 - “Setting-out and validation of patterns of normality and abnormality în premature birth imminence through advanced analysis of acoustical signals”
 - *Perioada : Aprilie-Noiembrie 2008*
 - http://www.benaweb.gr/projects-scholarships/2008_Projects%20BENA-TUBORG-COSMOTE.pdf
- ✓ Research Project funded by Balkan Environmental Association (B.EN.A.)
 - COSMOTE nr. 53/2008.
 - “Setting-out and validation of patterns of normality and abnormality în premature birth imminence through advanced analysis of acoustical signals”.
 - *Perioada : Noiembrie 2008-februarie 2009*
- ✓ Grant de Cercetare Științifică în Domeniu Medical.
 - “Investigarea geografică a determinismului methemoglobinei materne, cauza a complicațiilor acute materno-fetale”
 - Data intrării în vigoare: 28.07.2014.
 - Finalizat 2016
 - <https://www.medlife.ro/grant-cercetare>

Deasemenea am fost membru în numeroase proiecte, după cum urmează:

- ✓ ROM/98/016/A/01/99 Support to the HIV/AIDS strategic planning în România and pilot projects on HIV prevention among vulnerable groups. 1998-1999
- ✓ RO/98/05620/PI/II. 1, 1, c/CONT Cervix cancer monitoring trough education and screening - SUCCES1998
- ✓ “Iodine deficit în pregnant women” – multicentric study regarding the iodine deficit during the pregnancy, în both rural and urban hospitals (870 women național wide enrolled). Național coordinator: Dr. Michaela Nanu for IOMC Bucharest 2003-2004
- ✓ “Morpho-functional correlations în the histogenesis of the human abdominal muscles” – The Romanian Academy of Medical Sciences, VIASAN Programme, organised by the Ministry of Education and Research - embriological study. Code: 339. Project Manager: Prof. Dr. med. Onisâi Lazăr. 2004-2006
- ✓ “Elaborating a strategic plan regarding nurse curriculum regarding UE and UȘA standards” - Project No. 5/2005; Coordinator: Transilvania University of Brașov (Manager: Assoc. Prof. Dr. Rogozea L.) 2005-2006
- ✓ Național Research Project PN II -PNCDI 2008 -‘BIOMEG – Bioacumularea metalelor grele în lanțul sol-legume-om- BIOMEG (Bioaccumulation of heavy metals în the soil-vegetables-man strâng) (nr. CNMP 2386) Coordinator Assoc Prof Dr. Camelia Vargă, Universitatea de Nord, Baia Mare; 2009-2011
- ✓ Studiul fitoestrogenilor si a altor extracte din plante utilizate in menopauza si in tulburarile asociate acesteia .DACIA PLANT nr ctr: 16830/23.12.2004.Perioada 2014-2016
- ✓ Membru în Proiectul FP7 PlantLIBRA (Plant Food Supplements: Level of Intake, Benefit and Risk Assessment) – EC nr 245199; coordinator proiect Patrizia Restani (Universita degli Studi di Milano, Italia); coordinator local Universitatea Transilvania din Brașov – conf dr Mihaela Badea; October 2013-May 2014. Member of UTBV team of FP7 PlantLIBRA, an

EU project PlantLIBRA (n.245199), Universita Degli Studi Di Milano, between October 2013-May 2014

În ceea ce privesc proiectele educaționale și de formare continuă, am fost director de proiect în 2 și membru în alte 7 proiecte.

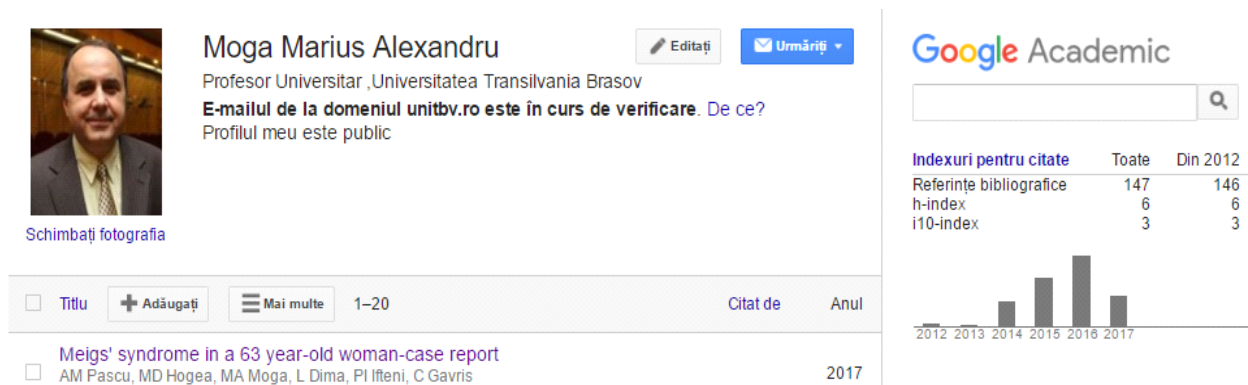
- ✓ Proiect educațional European “Balkan Basic Training în Minimal Invasive Gynaecological Surgery, BTMIGS, COD: 13-EIP-RO Brasov01”. **Director proiect** (Conf. Dr. M. Moga). Proiect câștigat prin competiție. Contract financiar pentru “Programul Sectorial ERASMUS Acțiunea Programe Intensive” în cadrul “Programului de învățare pe tot parcursul vieții (LLP)”, Contract nr. 9/30.08.2013, COD: 13-EIP-RO Brasov01, pentru perioada 1 septembrie 2013 – 31 august 2014
- ✓ Proiect educațional European CEEPUS 2008-2014-in continuare. **Director de Proiect** (Assoc. Prof. Dr. med. M. Moga). Network: CII-Ro-0313-01-0809. Proiect câștigat prin competiție. Project “Developing a network for monitoring the impact of environmental and nutritional factors on fertility and neonatal health”, a multinational and multi-institutional experiences în research and didactical programs, courses, summerschool, laboratory work, lectures. Network: CII-Ro-0313-01-0809
- ✓ Membru în Proiect educațional Erasmus IP (**membru în Proiect**): 2012-2013 – ERASMUS Intensive Programme “Telemonitoring and Telediagnostic for Life Sciences” 12-EIP-RO BRASOV01-BIS, nr.6/31/08.2012 (Director de Proiect: Conf. Dr. Mihaela Badea)
- ✓ Membru în Proiect educațional Erasmus IP (**membru în Proiect**): Erasmus Intensive Programme “Classic and Modern Methods for Molecular Diagnostics în Human Pathology” 10-EIP-RO BRAȘOV 01. Coordinator: Lecturer dr. Antonella Chesca, Transilvania University of Brașov, 2010-2011
- ✓ Membru în Proiect educațional Erasmus (**membru în Proiect**): 51388-IC-1-2003-1-RO-ERASMUS-DISSUC-2 “Bioanalytical Methods – Linking Environmental Protection and

- Public Health”. Project coordinator- Assoc Prof. Mihaela Badea, Transilvania University of Braşov, 2004-2005
- ✓ Membru în Proiect educațional Erasmus (**membru în Proiect**): Erasmus Intensive Programme “Telemonitoring and Telediagnostic for Life Sciences” 12-EIP-RO BRASOV01-BIS, nr.6/31/08.2012, Coordinator – Universitatea Transilvania din Braşov, Assoc Prof Dr Mihaela Badea. 2012-2013
 - ✓ Erasmus Intensive Programme “Classic and Modern Methods for Molecular Diagnostics în Human Pathology”. (**membru în Proiect**) 10-EIP-RO BRAŞOV 01. Coordinator: Lecturer dr. Antonella Chesca, Transilvania University of Braşov. 2011
 - ✓ Membru în Proiect educațional European CEEPUS (**membru în Proiect**) - Project CEEPUS - PL-130-05/06 – “Education în separation and identification of organic xenobiotics în environmental samples and food product” - CII-PL-0004-04-0809 Coordinator: Prof. Dr Boguslaw Buszewski, 'Nicolaus Copernicus' University în Torun; Department of Environmental Chemistry and Bioanalytics; Academic European Project, 2008-2011.
 - ✓ Proiect educațional European CEEPUS (**membru în Proiect**) Project CEEPUS - CII-HR-0045-04-0809- “New technologies în the undergraduate and postgraduate education of medical biochemists” - Didactic Project. Coordinator Prof. Karmela Barišic; Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, Croația. 2008-2009

II.3. Dezvoltare profesională și recunoașterea internațională

În ceea ce privește relevanța și impactul rezultatelor științifice, temele de cercetare asumate sunt pe mai multe direcții și sunt concretizate în cărțile și articolele publicate, care dovedesc capacitatea de sinteză, încadrarea în conceptul științific, precum și nivelul științific.

Am publicat un număr de 29 articole ca autor principal sau în colaborare cu alți cercetători, în reviste științifice cotate ISI cu factor de impact și peste 40 de articole în reviste științifice cotate BDI. Am prezentat un număr important de lucrări la simpozioane, conferințe naționale cu participare internațională și manifestări științifice internaționale. Am organizat deasemenea numeroase manifestări științifice naționale și internaționale.



Indexuri pentru citate	Toate	Din 2012
Referințe bibliografice	147	146
h-index	6	6
i10-index	3	3



Anul	Citat de
2017	Meigs' syndrome in a 63 year-old woman-case report AM Pascu, MD Hoge, MA Moga, L Dima, PI Ifteni, C Gavris

Publicațiile din diverse Jurnale și Reviste Internaționale cu impact științific au acumulat un număr de 146 de citări și un h-index 6 în baza de date Google Academic, după cum se poate observa în figură de mai jos.

Deasemenea sunt recenzor și membru în colectivele de redacție pentru reviste și manifestări științifice naționale și internaționale indexate ISI/BDI printre care menționez: Gineco.eu, Buletinul Universității Transilvania Brașov – seria Medicină, Jurnalul Medical Brașovean, Hippokratia (Grecia), Journal of Translațional Medicine.

În cursul carierei, am fost membru în numeroase comitete științifice și am participat la organizarea de manifestări științifice naționale și internaționale.

Sunt membru al Societății Române de Obstetrică-Ginecologie, al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică, al Asociației Române de Medicină Perinatală, al Societății Române de Ginecologie Oncologică, al Societății Române de Chirurgie Minim Invazivă în Ginecologie și membru al societăților științifice

internaționale: Societății Europene de Ginecologie Oncologică, Societății Europeene Ultrasonografie, Societății Europene de Endoscopie Ginecologică, BENA - Balkan Environmental Association, Union Medicale Balkanique. Sunt membru ales al Consiliului Județean al Colegiului Medicilor Brașov și Președintele Consiliului Etic al Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Brașov.

Experiența profesională acumulată în alte instituții decât instituția la care lucrez a contribuit la dezvoltarea mea atât punct de vedere didactic, cât și al cercetării: stagii de predare Erasmus sau CEEPUS în Universități din Spania, Grecia, Polonia, Bulgaria, Republica Moldova, Turcia, Croația, schimb de experiență la Institutul de Genetică și Epigenetica Babraham din Cambridge, Marea Britanie în anul 2010, cursuri de perfecționare de chirurgie minim invazivă la Guilford, Marea Britanie, 2014 și Louvain, Belgia în 2015.

II.4. Experiența de management și conducere

Între anii 2004 -2012 am fost Șef în Departamente ale Facultății de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov iar din anul 2012 sunt Decanul Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania Brașov.

Din anul 2008 sunt medic primar șef secție Clinică Obstetrică Ginecologie în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie “Dr.I.A.Sbârcea” Brașov.

Sunt membru ales al Consiliului Județean al Colegiului Medicilor Brașov și Președintele Consiliului Etic al Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Brașov.

Capitolul III. Evoluție și realizări academice

Preocupările în sfera didactică și competențele didactice sunt dovedite prin întreaga activitate desfășurată, prezentată pe scurt în continuare.

În calitate de lector-profesor, am predat Obstetrică la școlile post-liceale sanitare din Brașov și București în anii școlari 1990 –1994: Școala postliceală sanitară Brașov, Școala postliceală sanitară “Carol Davila” București. Între 1992-1993 am fost asistent universitar asociat la disciplină Chirurgie a Facultății de Medicină din Universitatea Ecologică București. În septembrie 2000 am participat în calitate de expert – lector – în cadrul atelierului de lucru internațional vizând programul european de formare profesională “Supravegherea cancerului de col uterin prin educație și screening”.

Dezvoltarea concomitentă a carierei mele universitare s-a făcut prin parcurgerea următoarelor etape promovate prin concurs, la Facultatea de Medicină Brașov, din cadrul Universității Transilvania: Asistent Universitar în perioada 1998-2000, Șef lucrări Catedra specialități chirurgicale între anii 2001-2004, devenind astfel șeful Disciplinei Obstetrică-Ginecologie a Facultății de Medicină, Conferențiar universitar în perioada 2005-2011 și Profesor Universitar din anul 2014 până în prezent.

Între anii 2004 – 2005 am ocupat funcția de Șef Catedra Specialități Chirurgicale, în perioada 2005-2011 Șef Catedra Specialități Morfologice și Chirurgicale, între anii 2011-2012 Director Departament Specialități Medicale și Chirurgicale, iar din anul 2012 până în prezent sunt Decanul Facultății de Medicină din Cadrul Universității Transilvania din Brașov.

În prezent sunt cadru didactic al Facultății de Medicină din cadrul Universității Transilvania din Brașov, titular al cursurilor și al lucrărilor practice de Obstetrică - Ginecologie la studenții

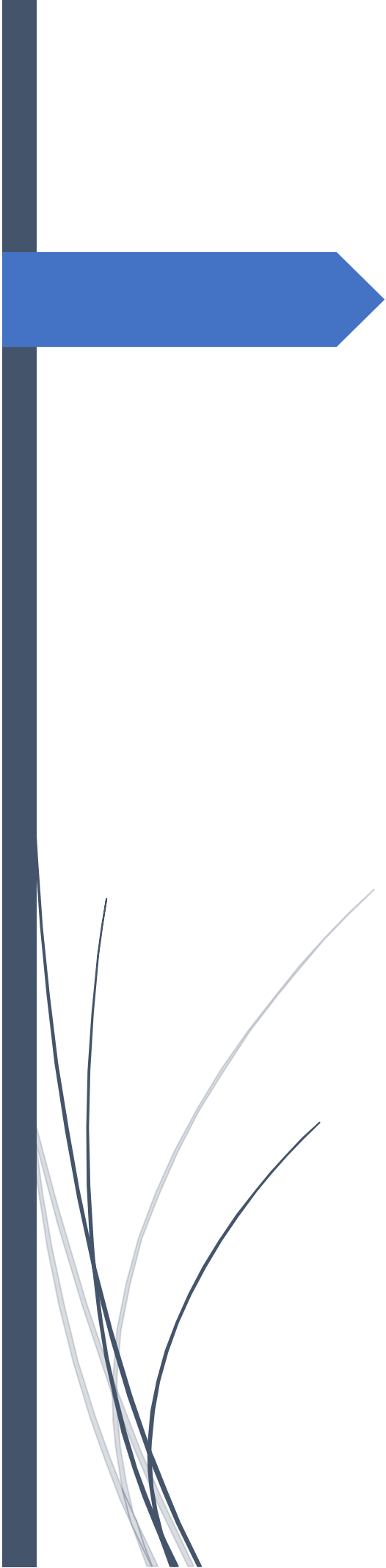
programelor de studii cu licență: Facultatea de Medicină, Asistență Medicală Generală, Balneofiziokinetoterapie și Recuperare. Sunt coordonator de program de pregătire în rezidențiat în specialitatea Obstetrică – Ginecologie și predau cursul de Obstetrica Ginecologie rezidenților promovați la concursul național de rezidențiat.

Activitățile didactice pe care le-am desfășurat au fost apreciate de către studenții diferitelor programe de studii din cadrul Universității Transilvania din Brașov. Am coordonat numeroase proiecte de diplomă ale studenților din cadrul Facultății de medicină și Asistența Medicală Generală și am îndrumat activitatea de practică a studenților.

Am participat deasemenea în numeroase comisii de examene pentru ocupare de posturi în cadrul medical, membru al comisiilor pentru obținerea titlurilor de medic specialist sau medic primar, membru în comisii de concurs pentru ocupare posturi universitare sau membru referent specialist al comisiilor de doctorat pentru susținerea tezelor în vederea obținerii titlului științific de doctor în științe medicale.

Pe parcursul activității universitare, activitatea editorială a fost reprezentată de publicarea a 3 cărți de specialitate în calitate de prim autor, în țară (“Obstetrică-Ginecologie”. Moga M. Editura Universității Transilvania, Brașov în anul 2010, “Ghid practic de diagnostic și conduită în obstetrică”. Moga M.; Ed. C2 Design, Brașov în anul 2000, “Obstetrică”. Moga M., D. Nanu, L. Șamanschi; Ed. Știință și Tehnică, București în anul 1994). În calitate de co-autor am participat deasemenea la publicarea a 3 cărți în domeniul Obstetrica Ginecologie (“Nașterea prematură. Cauze. Prevenție. Conduită”. C. Anastasiu, Moga M. Editura Universității Transilvania, Brașov, 2012, “Obstetrică”. Nanu D., Marinescu B., Moga M., Editura Universității Carol Davila, București, 2005, “Urgențe în Obstetrică”. Luca V., Moga M. Editura Universității Transilvania, Brașov, 2006). Am elaborate deasemenea împreună cu colegii mei 3 capitole de cărți la nivel național și 9 la nivel internațional.

M-am implicat în modernizarea și adaptarea activităților didactice în conformitate cu cerințele actuale și modelele internaționale. În cadrul disciplinei O-G, am dezvoltat o bază didactică utilă studenților și medicilor rezidenți formată din caiete de documentare didactică, videotecă ce conține elementele de bază ale practicii de specialitate, set de casete audio înregistrate (util studenților în deprinderea relației cu bolnav), film cu caracter didactic, piese operatorii demonstrative conservate în formol. Aceste materiale didactice foarte variate au scopul de a veni în ajutorul exemplificării în cadrul procesului didactic, de a ajuta studentul în înțelegerea unor manevre sau tehnici chirurgicale, de a favoriza obișnuirea viitorilor medici cu algoritmul de abordare a elementelor de patogenie.



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

1. Plan de dezvoltare a carierei profesionale

Abilitarea în domeniul Medicină îmi oferă posibilitatea de a îmi continua preocupările și aptitudine dobândite în acești ani. Planurile de dezvoltare profesională pleacă și se bazează pe argumentele enumerate mai sus cu mențiunea că, după susținerea tezei de abilitare și obținerea dreptului de coordonare de doctorate, voi accede la Școala Doctorală din cadrul Universității Transilvania din Brașov din dorința de a face parte din echipe mixte de cercetare și de proiecte, continuându-mi astfel preocupările academice. În scopul atingerii obiectivelor de cercetare propuse și în urma analizei activității profesionale desfășurate până în prezent, am elaborat următorul plan de evoluție și dezvoltare carierei. Domeniile de cercetare în care m-am implicat până acum, vor constitui și în continuare o prioritate.

Pentru dezvoltarea în viitor a carierei profesionale voi urmări cu precădere următoarele obiective:

- ✓ Dobândirea de noi aptitudini, cunoștințe și competențe cu privire la activitatea de cercetare și cea didactică în cadrul departamentului și al școlii doctorale printr-o instruire permanentă;
- ✓ Aplicarea, testarea, adaptarea și consolidarea prin experiență a aptitudinilor și cunoștințelor dobândite;
- ✓ Asigurarea permanentă a corelației dintre activitatea didactică și cea de cercetare;
- ✓ Continuarea cercetărilor în care sunt în prezent implicat în calitate de coordonator sau membru în echipă

- ✓ Publicarea rezultatelor obținute în urma cercetărilor în reviste internaționale cotate ISI, cu factor de impact ridicat
- ✓ Participarea la competiții pentru obținerea de granturi internaționale în calitate de coordonator de proiect
- ✓ Organizarea, participarea și susținerea de prezentări la conferințe naționale și internaționale pentru diseminarea rezultatelor cercetărilor din domeniile; participarea constantă la altfel de manifestări științifice reprezintă o modalitate de perfecționare permanentă, de colaborare, dar și de construire și creștere a prestigiului științific personal și al instituției.

2. Plan de dezvoltare al activității didactice

Dezvoltarea activității didactice se bazează pe continuarea îmbunătățirii metodologiei de predare, pe sprijinirea și implicarea studenților în procesul de învățare și cercetare și pe asigurarea unui schimb de informație la nivel național și internațional.

În scopul menținerii aspectelor pozitive, a autoperfecționării și a atingerii obiectivelor didactice propuse, în urma analizei efectuate am elaborat următorul plan de dezvoltare a activității educaționale.

	Obiectiv	Strategii propuse
OBIECTIV NR.1.	Orientarea axiologică a procesului de învățământ	✓ promovarea unui sistem educațional modern bazat pe activități didactice interactive și aplicative care să asigure formarea competențelor
		✓ implicarea în problemele didactice și educaționale ale departamentului/facultății/universității
OBIECTIV NR.2	Evaluarea eficienței activității desfășurate	✓ adaptarea metodelor didactice de predare la nevoile studenților, centrate pe nivelul de dezvoltare al acestora,
		✓ Diversificarea tehnicilor de evaluare cu orientare pe performanța studentului și pe competențele formate
		✓ creșterea ponderii activităților de tip proiecte/referate individuale și proiecte de grup pe parcursul semestrului în aprecierea finală
		✓ asigurarea feed-back-ului referitor la competențele oferite în cadrul disciplinelor predate
OBIECTIV NR.3	Reglarea continuă a procesului educațional	✓ actualizarea/conceperea de materiale didactice pentru disciplinele la care sunt titular;
		✓ trecerea la utilizarea intensivă a tehnologiilor educaționale moderne
		✓ formularea de teme pentru lucrările de licență/disertație/doctorat în concordanță

OBIECTIV NR.4	Implicarea studenților/masteranzilor/doctoranzilor în activitatea de cercetare	✓ publicarea rezultatelor cercetării întreprinse cu studenții/masteranzii/doctoranzii
		✓ continuarea coordonării studenților/masteranzilor/medicilor rezidenți/doctoranzilor în vederea participării la conferințe naționale și internaționale;
		✓ Integrarea permanentă a noutăților din domeniu în conținutul cursurilor/activităților practice

Corelarea activității de cercetare și a celei didactice se va baza pe activități ca:

- Publicarea împreună cu studenții, doctoranzii și medicii rezidenți ce dovedesc aptitudini pentru cercetare, în publicații internaționale;
- Publicarea periodică a rezultatelor cercetărilor studenților, doctoranzilor și medicilor rezidenți atât a cercetărilor din cadrul proiectelor de realizat la disciplinele la care sunt titular cât și a celor rezultate ca urmare a realizării lucrării de licență/dizertație/doctorat cu scopul diseminării rezultatelor cercetării
- Actualizarea periodică a materialelor didactice cu rezultatele științifice proprii, ale studenților/masteranzilor/doctoranzilor și cele din literatura românească de specialitate;
- Coordonarea de lucrări de licență/dizertație/doctorat

3. Plan de dezvoltare pentru activitatea de cercetare

Deoarece opinia personală vizavi de importanța activității de cercetare în dezvoltarea unei instituții de învățământ superior și implicit în dezvoltarea carierei cadrelor universitare este primordială, am acordat și voi acorda o importanță majoră acestui domeniu și mai ales coroborării sale cu activitatea didactică.

Principalele direcții de cercetare, pe care mi le propun împreună cu studenții/masteranzii/doctoranzii prin dezvoltarea de noi teme de cercetare, ca:

1. *Medicina materno-fetală*

- Protocol pentru utilizarea investigațiilor neinvazive și invazive care să ajute la un diagnostic cât mai precoce al malformațiilor fetale. Pe măsură ce tehnologia avansează, din ce în ce mai multe teste de screening prenatal vor fi disponibile. Aceste teste vor fi mult mai detaliate și vor include investigarea genelor pentru o varietate mai mare de patologii fetale. Doresc să evaluez comparative testele de screening prenatal disponibile în acest moment în România și nu numai pentru a identifica investigația care are cea mai ridicată sensibilitate și specificitate.
- Protocol pentru utilizarea ultrasonografiei în sarcinile cu risc. Ultrasonografia este indispensabilă în specialitatea Obstetrică, de aceea îmi doresc să implementez un protocol de urmărire ecografică a gravidelor cu risc crescut, în funcție de fiecare patologie în parte. De exemplu, cercetarea valorii ratei sistolic/diastolice (S/D), Indicelui de rezistență (RI), indicelui de pulsilitate (PI) a arterelor uterine, arterei și venei ombilicale și impactul asupra fătului în cazul pacientelor cu hipertensiune indusă de sarcină etc.

- Elaborarea unei metodologii pentru evaluarea pacientelor cu risc de a dezvolta preeclampsie. Estimarea riscului de preeclampsie poate fi efectuat prin combinarea unor caracteristici materne și istoricului medical cu valorile: MoM, valoarea medie a presiunii arteriale (MAP), indicele de pulsilitate al arterei uterine, PIGF și sFlt-1. Combinarea acestor factori pot clasifica femeile cu risc pentru a dezvolta preeclampsie în cursul sarcinii, în risc scăzut, mediu sau înalt. Cunoscându-se riscul în care se încadrează sarcina, managementul poate fi diferit și astfel se pot evita anumite complicații materne sau fetale.
 - Elaborarea unei metodologii pentru evaluarea complicațiilor restricției de creștere intrauterină, cu ajutorul ultrasonografiei Doppler color. Predicția complicațiilor fetale prin măsurarea prin ultrasonografie Doppler a indicilor arterei cerebrale medii (MCA) și a arterei ombilicale (UA), precum și managementul sarcinilor în cazul în care ești indici sunt alterați.
2. *Realizarea de studii extinse asupra modului de diagnostic și tratament al cancerelor ginecologice*
 3. *Implicațiile sociale, economice, psihologice și medicale ale infertilității cuplului*
 4. *Noi investigații în endocrinologia ginecologică*
 5. *Utilizarea compușilor naturali în profilaxia și tratarea patologiilor obstetricale sau ginecologice.*

Obiectivele propuse în viitor pentru susținerea activității de cercetare sunt:

Obiectiv 1	✓ Valorificarea rezultatelor cercetării teoretice și aplicative prin publicarea de lucrări științifice în fluxul principal internațional, incluzând reviste cotate ISI Web of Science, indexate BDI, cărți/volume colective/capitole de cărți publicate la edituri de prestigiu național și de prestigiu internațional
Obiectiv 2	✓ Implicarea continuă și susținută în creșterea reputației științifice a departamentului/facultății/universității;
Obiectiv 3	✓ Creșterea impactului științific a departamentului/facultății/universității;
Obiectiv 4	✓ Participare la competiții naționale și internaționale de proiecte de cercetare și atragerea de fonduri pentru cercetare.



(B-iii) Bibliografie

1. Newsholme, A. (2015). *Evolution of Preventive Medicine (Routledge Revivals)*. Routledge.
2. Jamouille, M. (2015). Quaternary prevention: first, do not harm-Editorial. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 10(35), 1-3.
3. Gomes, L., Gusso, G., & Jamouille, M. (2015). Learning and teaching quaternary prevention. *Revista Brasileira de Medicina Familiar e Comunitária*.
4. Weeks, J. (2017). Five Eras and 125 Milestones in The Rise of Integrative Health and Medicine... plus more. *Integrative Medicine*, 16(1), 26.
5. Hu, X. Y., Lorenc, A., Kemper, K., Liu, J. P., Adams, J., & Robinson, N. (2015). Defining integrative medicine in narrative and systematic reviews: a suggested checklist for reporting. *European Journal of Integrative Medicine*, 7(1), 76-84.
6. Creasy, R. K., Resnik, R., & Iams, J. D. (2004). *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. Gulf Professional Publishing.
7. Kurjak, Asim; Chervenak, Frank (2006). *Textbook of Perinatal Medicine* (2nd ed.). CRC Press. ISBN 978-1-4398-1469-7
8. Albert William Liley (1929-1983) | The Embryo Project Encyclopedia". *embryo.asu.edu*. Retrieved 2016-04-12.
9. Abi-Nader, Khalil N.; Rodeck, Charles H.; David, Anna L. (2009). "Prenatal Gene Therapy for the Early Treatment of Genetic Disorders". *Expert Review of Obstetrics and Gynecology*. 4 (1): 25–44. doi:10.1586/17474108.4.1.25
10. Hanley FL (1994). "Fetal Cardiac Surgery". *Adv Card Surg*. 5: 47–74
11. European Social Statistics - Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2013 (<http://europa.eu>).
12. G. Retegan-Șerbu: Evolutia fertilitatii populatiei feminine din România în perioada 1900-1960. *Revista de statistica*. 1962. nr 4
13. Institutul National de Statistica - Evolutia natalitatii și fertilitatii în România, 2012 - <http://www.insse.ro/cms/files/publicatii>
14. D.J. Van De Kaa: Europe's second demographic transition. *Popul Bull*. 1987. 42(1):1-59
15. J.J. Thomson: O pledoarie pentru avort. In: *Etica aplicata*, ed. Miroiu Adrian, Bucuresti: Ed. Alternative, 1991: 25-26
16. Decret nr. 770 din 29 septembrie 1966, în „Buletinul Oficial“, II, nr. 60, partea I, 1 octombrie 1966
17. M.S. Teitelbaum: Fertility effects of the abolition of legal abortion in Romania. *Population Studies: A journal of demography*. 1972; 26 (3): 405-417
18. Prof. Dr. D. A. Grimes, J. Benson, S. Singh, M. Romero, B. Ganatra, Prof. F. E. Okonofua, I. H. Shah: Unsafe abortion: the preventable pandemic. *The Lancet* 2006; 368 (9550): 1908-1919 9.
19. P. Stephenson, M. Wagner, M. Badea, F. Serbanescu. Commentary: the public health consequences of restricted induced abortion-lesson from Romania. *American Journal of Public Health*. 1992. 82 (10): 1328-1331
20. C. Hord, H. P. David, F. Donnay, M. Wolf. Reproductive health in Romania: reversing the Ceausescu legacy. *Studies in family planning*. 1991. 22(4); 231-240.
21. WEINHOLD, Bob. Environmental factors in birth defects: what we need to know. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117.10: A440
22. S. A. GESCHWIND, J. A. J. STOLWIJK, M. BRACKEN, E. FITZGERALD, A. STARK, C. OLSEN, J. MELIUS: Risk of Congenital Malformations Associated with Proximity to Hazardous Waste Sites. *Am. J. Epidemiol.*, 135, 1197 (1992).
23. G. M. SHAW, C. R. WASSERMAN, C. D. O'MALLEY, V. NELSON, R. J. JACKSON: Maternal Pesticide Exposure from Multiple Sources and Selected Congenital Anomalies. *Epidemiology*, 10, 60 (1999).
24. A. M. GARCIA: Occupational Exposure to Pesticides and Congenital Malformations: A Review of Mechanisms, Methods, and Results. *Am. J. Ind. Med.*, 33, 232 (1998).
25. J. SHERMAN: Chlorpyrifos (Dursban) Associated Birth Defects: A Proposed Syndrome, Report of Four Cases and Discussion of the Toxicology. *Int. J. Occur. Med. Toxicol.*, 4, 1 (1995)
26. M. SANBORN, D. COLE, K. KERR, C. VAKIL, L. H. SANIN, K. BASSIL: Systematic Review of Pesticide Human Health Effects. Ontario College of Family Physicians, Toronto, Canada, 2004.
27. G. PAGANETTO, F. CAMPI, K. VARANI, A. PIFFANELLI, G. GIOVANNINI, P. A. BOREA: Endocrine-disrupting Agents on Healthy Human Tissues. *Pharmacol. Toxicol.*, 86, 24 (2000).

28. E. Carne, H. Dolk, M. Loane, and P. A. Boyd, "EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies," *Journal of Medical Screening*, vol. 17, no. 2, pp. 97–98, 2010
29. A. Syngelaki, T. Chelemen, T. Dagklis, L. Allan, and K. H. Nicolaidis, "Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks," *Prenatal Diagnosis*, vol. 31, no. 1, pp. 90–102, 2011
30. R. Becker, L. Schmitz, S. Kilavuz, M. Stumm, R.-D. Wegner, and U. Bittner, "'Normal' nuchal translucency: a justification to refrain from detailed scan? Analysis of 6858 cases with special reference to ethical aspects," *Prenatal Diagnosis*, vol. 32, no. 6, pp. 550–556, 2012
31. Fotis, L., Burns, A. J. et al. *Gastrointestinal tract: congenital abnormalities*. eLS,(2012). url: <http://www.els.net> , accessed 23.03.2017
32. Vaos G, Misiakos EP. *Congenital anomalies of the gastrointestinal tract diagnosed in adulthood--diagnosis and management*. In: *J Gastrointest Surg.* (2010) , Vol. 14 (5): p. 916-25
33. Bianchi DW, Crombleholme TM, et al.: *Duodenal atresia*. In: *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient*, 2000 , New York: McGraw-Hill , p. 495–501
34. Okuyama, H. *Intestinal Atresia and Stenosis*. In: *Operative General Surgery in Neonates and Infants*. Springer Japan, (2016) , p. 199-205
35. Tulloh RM, Tansey SP, et al.: *Echocardiographic screening in neonates undergoing surgery for selected gastrointestinal malformations*. In: *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (1994); Vol. 70: p. F206–8
36. Sun, G., Xu, Z. et al. *Twelve-year prevalence of common neonatal congenital malformations in Zhejiang Province, China*. In : *World journal of pediatrics* (2011) , Vol. 7(4) : p. 331-336
37. EUROCAT – *European Surveillance of Congenital Anomalies. Final activity report*. March 2004–August 2007 ,p. 163
38. Carne E, Dolk H, et al.: *EUROCAT website data on prenatal detection rates of congenital anomalies*. In: *J. Med. Screen.* (2010) , Vol. 17: p. 97 – 98
39. Alpers, D. H., Kalloo, A. N. et al. *Textbook of gastroenterology*. John Wiley & Sons, 2011
40. Ledbetter, D.J. *Congenital abdominal wall defects and reconstruction in pediatric surgery: gastroschisis and omphalocele*. *Surgical Clinics of North America*, (2012) , Vol. 92(3) : p. 713-727
41. Tárnok, A., Méhes, K. , *Gastrointestinal Malformations, Associated Congenital Abnormalities, and Intrauterine Growth*. In: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2002), Vol. 34: p. 406–409
42. Khoury M.J., Erickson J.D. et al., *Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study*. In: *Pediatrics* (1988) , Vol. 82: p. 83–90
43. Institutul Național de Statistică. *Statistici regionale, mișcarea naturală a populației*; 2008 , URL: <http://www.insse.ro/cms/> , accessed in 23.03.2017
44. Zavate L, Râjnovceanu A. et al., *Studiul prevalenței și al tipurilor de malformații congenitale la copiii din două regiuni de dezvoltare ale româniei: NV și SV* , *Acta Medica Transilvanica*, (2012) , p. 17
45. Shin D.H, Park W.H. et al.: *Clinical Review of Congenital Gastrointestinal Anomalies*. In: *Korean J Pediatr* (1993), Vol. 36(7) : p. 944-950
46. Jiang X, Xu G, Shen L, *Influential factors on congenital gastrointestinal malformation: a hospital-based case-control study*. In: *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* (2014) , Vol. 35(1): p. 81-4
47. Nicoletti, D., Appel, L. D. et al.: *Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis*. In: *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, (2014) , Vol. 30(12): p. 2491-2529
48. Pober B. Genetic aspects of human congenital diaphragmatic hernia. *Clin Genet.* 2008;74:1–15.
49. Pober BR, Lin A, Russell M, Ackerman KG, Chakravorty S, Strauss B, Westgate MN, Wilson J, Donahoe PK, Holmes LB. Infants with Bochdalek diaphragmatic hernia: sibling precurrence and monozygotic twin discordance in a hospital-based malformation surveillance program. *Am J Med Genet A.* 2005; 138A:81–8
50. Ackerman KG, Herron BJ, Vargas SO, Huang H, Tevosian SG, Kochilas L, Rao C, Pober BR, Babiuk RP, Epstein JA, Greer JJ, Beier DR. Fog2 is required for normal diaphragm and lung development in mice and humans. *PLoS Genet.* 2005;1:58–65
51. Bleyl SB, Moshrefi A, Shaw GM, Saijoh Y, Schoenwolf GC, Pennacchio LA, Slavotinek AM. Candidate genes for congenital diaphragmatic hernia from animal models: sequencing FOG2 and PDGFRalpha reveals rare variants in diaphragmatic hernia patients. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:950–958

52. Matsuoka S, Takeuchi K, Yamanaka Y, Kaji Y, Sugimura K, Maruo T. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in the prenatal diagnosis of congenital thoracic abnormalities. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18:447–53
53. Stege G, Fenton A, Jaffray B. Nihilism in the 1990s: the true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics*. 2003;112:532–5.
54. Tonks A, Wyldes M, Somerset DA, Dent K, Abhyankar A, Bagchi I, Lander A, Roberts E, Kilby MD. Congenital malformations of the diaphragm: findings of the West Midlands Congenital Anomaly Register 1995 to 2000. *Prenat Diagn*. 2004; 24:596–604.
55. Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, Jennings RW, Housley HT, Beech R, Farrell JA, Harrison MR. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 1997;32:1634–6
56. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M, Kitayama Y, Yagi M. Inhaled nitric oxide with early surgery improves the outcome of antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2002;37:1188–90.
57. Fauza DO, Hirschl RB, Wilson JM. Continuous intrapulmonary distension with perfluorocarbon accelerates lung growth in infants with congenital diaphragmatic hernia: initial experience. *J Pediatr Surg*. 2001;36:1237–40.
58. Hirschl RB, Philip WF, Glick L, Greenspan J, Smith K, Thompson A, Wilson J, Adzick NS. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2003;38:283–9
59. Turğal M, Özyüncü Ö, Yazıcıoğlu A, Önderoğlu LS. Integration of three-dimensional ultrasonography in the prenatal diagnosis of amniotic band syndrome: A case report. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014;15:56-59.
60. Moerman P, Fryns JP, Vandenberghe K, Lauweryns JM. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions *Med Ultrason* 2017; 19(2): 211-215 215 body wall complex: discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. *Am J Med Genet* 1992;42:470-479.
61. Sato M, Kanenishi K, Ito M, Tanaka H, Takemoto M, Hata T. Antenatal 3-D sonographic features of uterine synechia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:395-398.
62. Ahmadi F, Siahbazi S, Akhbari F, Eslami B, Vosough A. Hysterosalpingography finding in intra uterine adhesion (Asherman's Syndrome): a pictorial essay. *Int J Fertil Steril* 2013;7:155-160 .
63. Tan KB, Tan TY, Tan JV, Yan YL, Yeo GS. The amniotic sheet: a truly benign condition? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:639-643 .
64. Tuuli MG, Shanks A, Bernhard L, Odibo AO, Macones GA, Cahill A. Uterine synechiae and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2012;119:810-814.
65. Nelson LD, Grobman WA. Obstetric morbidity associated with amniotic sheets. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:324-327.
66. Ozkavukcu E, Haliloğlu N. Gray-scale and color Doppler US findings of amniotic sheets. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:298-302.
67. Özge K, Canan YT, Mert Y, et al. Amniotic sheet and amniotic band syndrome: pitfalls in distinguishing two cases. *Perinat J* 2014;22:53-56.
68. Siström CL, Ferguson JE. Abnormal membranes in obstetrical ultrasound: incidence and significance of amniotic sheets and circumvallate placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:249-255.
69. Torpin R, Faulkner A. Intrauterine amputation with the missing member found in the fetal membranes. *JAMA* 1966;198:185-187.
70. Proffitt E, Phillips M, DeMauro C, Conde K, Powell J. Ultrasonographic diagnosis of intrauterine fetal decapitation secondary to amniotic band sequence: a case report. *J Emerg Med* 2016;50:e129-e131.
71. Suzuki S. Clinical significance of pregnancies with circumvallate placenta. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:51–54.
72. Arlicot C, Herve P, Simon E, Perrotin F. Three-dimensional surface rendering of the chorionic placental plate: the “tire” sign for the diagnosis of a circumvallate placenta. *J Ultrasound Med* 2012;31:340-341.
73. Hata T, Fujiwara T, Ishibashi M, Kuwamura E, Tenkumo C, Ishihara G. Antenatal three-dimensional sonographic features of placental shelf. *J Med Ultrason* 2012;39:43- 44

74. AboEllail MA, Kanenishi K, Mori N, Kurobe A, Hata T. HDlive imaging of circumvallate placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:513-514
75. Bowman S, Kennedy AM. Sonographic appearance of the placenta. *Curr Prob Diagn Radiol* 2014;43:356-373.
76. Shen O, Golomb E, Lavie O, Goldberg Y, Eitan R, Rabinowitz RR. Placental shelf – a common, typically transient and benign finding on early second-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:192-194
77. Anyikam AL, Hull AD, Benke S, Trivedi N, LaCoursiere DY, Pretorius DH. Prenatal diagnosis of circumvallate placenta and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2014;123 Suppl 1:98S.
78. Gün İ, Muhçu M, Müngen E, Kiliç S, Atay V. Effect of an amniotic sheet on pregnancy outcomes. *J Ultrasound Med* 2013;32:807-81
79. Bombrys AE, Neiger R, Hawkins S. et al. Pregnancy outcome in isolate single umbilical artery. *Am J Perinatol* 2008, 25, 239-42.
80. Wiegand S, McKenna DS, Croom C, Ventolini G, Sonek JD, Neiger R. Serial sonographic growth assessment in pregnancies complicated by an isolated single umbilical artery. *Am J Perinatol* 2008, 25, 149-52.
81. Deshpande SA, Jog S, Watson H, Gomall A. Do babies with isolated single umbilical artery need routine postnatal renal ultrasonography? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009, 94(4), F265-7.
82. Doornebal N, de Vries TW, Bos AF. et al. Screening infants with an isolated single umbilical artery for renal anomalies: nonsense? *Early Human Dev* 2007, 83(9), 567-70.
83. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, et al. Does single umbilical artery (SUA) predict any type of congenital defect? Clinical-epidemiological analysis of a large consecutive series of malformed infants. *Am J Med Genet A* 2008, 1(146) 15-25.
84. Chow JS, Benson CB, Doubilet PM. Frequency and nature of structural anomalies in fetuses with single umbilical arteries. *J Ultrasound Med* 1998, 17, 7658.
85. Lyon FA. Fetal abnormalities associated with umbilical cords containing only one umbilical artery and one umbilical vein. *Obstet Gynecol* 1960, 16, 719-21.
86. Thummala MR, Raju TN, Langenberg P. Isolated single umbilical artery anomaly and the risk for congenital malformations: a meta-analysis. *J Pediatr Surg* 1998, 33, 580-5
87. Predanic M, Perni SC, Friedman A, Chervenak FA, Chasen ST. Fetal growth assessment and neonatal birth weight in fetuses with an isolated single umbilical artery. *Obstet Gynecol* 2005, 105, 1093-7
88. Csécsei K, Kovács T, Hinchliffe SA, Papp Z. Incidence and associations of single umbilical artery in prenatally diagnosed malformed, midtrimester fetuses: a review of 62 cases. *Am J Med Genet* 1992, 43(3), 524-30.
89. Burshtein S, Levy A, Holcberg G. Is single umbilical artery an independent risk factor for perinatal mortality? *Arch Gynecol Obstet* 2011, 283(2), 191-4.
90. Sepulveda W, Peek MJ, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996, 8, 236.
91. Sur M, Nayler SJ, Muc RS. Association Of Single Umbilical Artery With Common And Rare Congenital Malformations. *Internet J Pediatr Neonatol* 2004, 4(1).
92. Raio, L., Ghezzi, F., Di Naro, E., Cromi, A., Buttarelli, M., Sonnenschein, M. and Dürig, P. (2003), Ductus venosus blood flow velocity characteristics of fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22, 252-6.
93. Heifetz SA. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol* 1984, 8, 345-87.
94. Hua M, Odibo AO, Macones GA, Roehl KA, Crane JP, Cahill AG. Single umbilical artery and its associated findings. *Obstet Gynecol* 2010, 115(5), 930-4
95. Blache G, Garba A, Frairot P, Vancina S, Gaja R. Prognostic value of a single umbilical artery. 87 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1995, 24(5), 522-8.
96. Rayburn WF, Beynen A, Brinkman DL. Umbilical cord length and intrapartum complications. *Obstet Gynecol* 1981, 57(4), 450-2
97. Martinez-Frias ML, Bermejo-Sanchez E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto-Merino D, Grupo de Periferico del ECEMC. Characteristics of neonates with and without a single umbilical artery. Analysis of two consecutive series of neonates with and without congenital defects. *An Pediatr (Barc)* 2006, 65(6), 541-50.
98. Prucka S, Clemens M, Craven C, McPherson E. What does it mean for the fetus? A case-control analysis of pathologically ascertained cases. *Genet Med* 2004. 6:54-57;

99. Abuhamad AZ, Shaffer W, Mari G, Copel JA. Single umbilical artery: does it matter which artery is missing? *Am J Obstet Gynecol* 1995, 173(3 Pt 1), 728-32.
100. Cristina MP, Ana G, Inés T, Manuel GE, Enrique IG. Perinatal results following the prenatal ultrasound diagnosis of single umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005, 84(11), 1068-74.
101. Da Vanzo J, Habicht JP, Butz WP. Assessing socioeconomic correlates of birthweight in Peninsular Malaysia: ethnic differences and changes overtime. *Soc Sci Med* 1994, 18, 387-402.
102. Bao-Ping z et al. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *New England journal of medicine* 1990, 8, 589-94
103. DS. Inherited disorders of folate transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995, 3111-28.
104. Bakker RC, Brandjes DPM. Hyperhomocysteinaemia and associated disease. *Pharm World Sci* 1997, 19, 126-32
105. Scholl, Theresa O, William G. Johnson. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000, 5, 1295s-303s
106. TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL. Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1996, 63, 520-5.
107. de Vries JIP, Huijgens PC, Blomberg BME, Dekker GA, Jakobs C, van Geijn HP. Hyperhomocystenemia and protein S deficiency. *Br J Obstet Gynaecol* 1997, 104, 1248-54.
108. Leeda M, Riyazi N, de Vries JIP, Jakobs C, van Gijin HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 79, 135-9.
109. Frelut ML, de Courcy GP, Christides JP, Blot P, Navarro J. Relationship between maternal folate status and foetal hypotrophy in a population with a good socio-economical level. *Int J Vitam Nutr Res* 1995, 65, 267-71.
110. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178, 228-33.
111. Rondo PHC, Abbott R, Rodrigues LC, Tomkins AM. Vitamin A, folate, and iron concentrations in cord and maternal blood of intra-uterine growth retarded and appropriate birth weight babies. *Eur J Clin Nutr* 1995, 49, 391-9
112. Iyengar L, Rajalakshmi K. Effect of folic acid supplement on birth weights of infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 122, 332-6.
113. Rolschau J, Date J, Kristoffersen K. Folic acid supplement and intrauterine growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999, 58, 343-4
114. Czeizel AE, Metneki J, Dudas I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1994, 43, 175-84.
115. Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Institute of Medicine. *Nutrition during pregnancy*. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
116. Scholl, T. O. & (Reilly, T. 2000 Anemia, iron and pregnancy outcome) *J Nutr* 130, 443S-7S.
117. Story, M. & (Alton, I. 1995 Nutrition issues and adolescent pregnancy) *Nutr. Today* 30, 142-51
118. Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001, 131(2S-2), S581-9.
119. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med*. 2004, 19, 307-19.
120. Stoltzfus RJ, Mullany LC, Black RE. *Iron deficiency anemia, comparative quantification of health risks*. Geneva, WHO, 2004
121. Zhang Q, Ananth CV, Rhoads GG, Li. The impact of maternal anemia on perinatal mortality: a population-based, prospective cohort study in China. *Ann Epidemiol* 2009, 19, 793-9
122. Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of pregnancy and perinatal mortality? *J Nutr* 2001, 131(2S-2), S590-601.
123. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000, 17, 137-46.
124. Tamura T, Goldenberg RL. Zinc nutrition and pregnancy outcome. *Nutr Res* 1996, 16, 139-81.

125. King, Janet C. „Determinants of maternal zinc status during pregnancy. The American journal of clinical nutrition 2000, 71(5), 1334s-43s.
126. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. NCHS Data Brief 2011, 59, 1-8.
127. Crosby WM, Metcalf J, Costiloe JP. Fetal malnutrition: an appraisal of correlated factors. Am J Obstet Gynecol 1977, 128, 22-31.
128. Atinmo T, Mbofung C, Osinusi BO. Relationship of zinc and copper concentrations in maternal and cord blood and birth weight. Int J Gynaecol Obstet 1980, 18, 452
129. Meadows NJ, Smith MF, Keeling PWN et al. Zinc and small babies. Lancet 1981, 2, 1135-7.
130. Meadows N, Ruse W, Keeling PWN, Scopes JW, Thompson RPH. Peripheral blood leucocyte zinc depletion in babies with intrauterine growth retardation. Arch Dis Child 1983, 58, 807-9.
131. Patrick J, Dervish C, Gillieson M. Zinc and small babies. Lancet 1982, 1, 169-70 (letter).
132. Ghosh A, Fong LYY, Wan CW, Liang ST, Woo JSK, Wong V. Zinc deficiency is not a cause for abortion, congenital abnormality and Zinc and pregnancy outcome: small-for-gestational age infant in Chinese women. Br J Obstet Gynaecol 1985, 92, 886-91.
133. Simmer K, Thompson RPH. Maternal zinc and intrauterine growth retardation. Clin Sci 1985, 68, 395-9.
134. Mameesh MS, Hathout H, Safar MAAI, Mahfouz A, Al-Hassan JM. Maternal plasma proteins, magnesium, zinc and copper concentration at term associated with birth size in Kuwait. Acta Vitaminol Enzymol 1985, 7, 183-8.
135. Wells JL, James DK, Luxton R, Pennock CA. Maternal leucocyte zinc deficiency at start of third trimester as a predictor of fetal growth retardation. Br Med J 1987, 1, 1054-6
136. Singh PP, Khushlani K, Veerwal PC, Gupta RC. Maternal hypozincemia and low birth-weight infants. Clin Chem 1987, 33, 1950.
137. Mbofung CMF, Subbarau VV. Trace element (zinc, copper, iron and magnesium) concentrations in human placenta and their relationship to birth weight of babies. Nutr Res 1990, 10, 359-6.
138. Negggers YH, Cutter GR, Acton RT, et al. A positive association between maternal serum zinc concentration and birth weight. Am J Clin Nutr 1990, 51, 678-84
139. Yasodhara P, Ramaraju LA, Raman L. Trace minerals in pregnancy. 1. Copper and zinc. Nutr Res 1991, 11, 15-21
140. Jeswani RM, Vani SN. A study of serum zinc levels in cord blood of neonates and their mothers. Indian J Pediatr 1991, 58, 683-7
141. Speich M, Bousquet B, Auget JL, Gelot S, Laborde O. Association between magnesium, calcium, phosphorus, copper, and zinc in umbilical cord plasma and erythrocytes, and the gestational age and growth variables of full-term newborns. Clin Chem 1992, 38, 141-3
142. Kirksey A, Wachs TD, Yunis F, et al. Relation of maternal zinc nutrition to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. Am J Clin Nutr 1994, 60, 782-92
143. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. NCHS Data Brief 2011, (59), 1-8.
144. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2013, 346, f1169
145. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? Proc Nutr Soc 2012, 71 (1), 38-45
146. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer, et al. – 2009 . Hepatology 2009
147. Ascherio, A., Zhang, S.M., Hernan, M.A., Olek, M.J., Coplan, P.M., Brodovicz, K., and Walker, A.M. (2001). Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. N. Engl. J. Med
148. Coates, T., Wilson, R., Patrick, G., Andre, F., and Watson, V. (2001). Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines
149. DIENSTAG JL (ed): Viral hepatitis. Semin Liver Dis 11:73, 1991, DOBSON S. et al: Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. JAMA 274:1209, 1995
150. Hepatitele virale (Viral Hepatitis), 2008. Conf. Dr. Liana Gheorghe, Centru de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni

151. Hadziyannis, Vassilopoulos, *Hepatology* 2001
152. Lok, McMahon. *Hepatology* 2004
153. Harrison, ediția a II-a – cap. 295 Hepatite acute virale (Acute viral Hepatitis)
154. Richard L. Sweet, Ronald S. Gibbs – *Infectious Diseases of the Female Genitale Tract*, 2002 – cap. 9 Hepatitis B
155. *Curs de Obstetrică și Ginecologie* vol I, 2001 – Prof. Dr. Pricop Mihai
156. Tridapalli, E., et al.: Prenatal syphilis infection is a possible cause of preterm delivery among immigrant women from Eastern Europe. In: *Sex Transm Infect.*, 2007; 83 (2): 102-105.
157. Simms, I., Broutet, N.: Congenital syphilis re-emerging. In: *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, (2008), Volume 6, Issue 4, pp. 269–272
158. Walker, D.G. & Walker, G.J.: Prevention of congenital syphilis – time for action. In: *Bulletin of the World Health Organization* 82: 401; 2004.
159. Saloojee, et al.: The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. In: *Bulletin of World Health Organization*. June 2004.
160. Watson-Jones, D., Changalucha, J., Gumodoka, B., Weiss, H., Rusizoka, M., Ndeki, L., Whitehouse, A., Balira, R., Todd, J., Ngeleja, D.: Syphilis in pregnancy in Tanzania. I. Impact of maternal syphilis on outcome of pregnancy. In: *Infect Dis.* 2002; 186(7): 940–947
161. Genç, M., Ledger, W.J.: Syphilis in pregnancy. In: *Sex Transm Infect.* 2000 Apr; 76(2):73-9.
162. World Health Organization. Towards eliminating congenital syphilis. Progress Report, 2011.
163. CDC - 2011 Sexually Transmitted Diseases Surveillance Report
164. ECDC – Surveillance Report 2011.
165. Ghidul Serviciilor Medicale al laboratoarelor Synevo, Ediția a II-a.
166. Egglestone, S.I., Turner, A.J.L.: Serological diagnosis of syphilis. In *Commun Dos. Public Health* 2000, 3: 158-62.
167. Moga, M., Cristescu, G., Anastasiu, C., Podasca, C., Martinescu, A.: Syphilis infection during pregnancy. In: *Gineco.ro*, Iulie 2006, p.12
168. Finmare, N.J.: Syphilis in newborn children. In: *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18: 183-9.
169. Caddy, S.C., et al.: Pregnancy and neonatal outcomes of women with reactive syphilis serology in Alberta. In: *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 453-459.
170. Ingraham, N.R.: The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. In: *Acta Derm Venereol.* 1951; 31 (Suppl 24):60-88.
171. Berman, S.M.: Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. In: *Bulletin of the World Health Organization*, 2004; 82 433-8
172. Jevitz Patterson, M., Dele Davies, H.: Syphilis (*Treponema pallidum*). In: *Nelson: Textbook of Pediatrics*, 19th edition. Kliegman, R.M., Stanton, B.F., Schor, N.F., Geme, J.W.S., Behrman, R.E. (eds.), Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2012, p. 1264
173. Murali, M.V., Cherukuri Nirmala, and Jampana Venkateswara Rao: Symptomatic Early Congenital Syphilis: A Common but Forgotten Disease. *Case Rep Pediatr.* 2012; 2012: 934634
174. Simchen, M.J., et al.: Fetal hepatic calcifications: prenatal diagnosis and outcome. In: *Am. J. of Obstet Gynecol* 2002, vol. 187, no. 6, 1617-1622
175. Bontall, A., et al.: Diagnosis, etiology and outcome of fetal ascites in a South African Hospital. In: *Int. J. of Gyneco and Obstet.* 2011, vol 115, 148-152
176. Arango, E., et al.: Prenatal diagnosis of congenital syphilis using two and three – dimensional ultrasonography: Case report. *Case reports in Infections Disease*, Vol. 2012, article ID 478436
177. De Santis, M., De Luca, C., Mappa, I., Spagnuolo, T., Licameli, A., Straface, G., Scambia, G.: Syphilis Infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. In: *Infect Dis Obstet Gynecol.*, 2012
178. Ricci, J.M., Fojaco, R.M., O'Sullivan, M.J.: Congenital syphilis: the University of Miami/Jackson Memorial Medical Center experience, 1986- 1988. In: *Obstet Gynecol.* 1989 Nov; 74(5): 687-93
179. McFarlin, B.L., Bottoms, S.F., Dock, B.S., Isada, N.B.: Epidemic syphilis: maternal factors associated with congenital infection. In: *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Feb; 170(2):535-40
180. Jensen, H.B.: Congenital syphilis. In: *Semin Pediatr Infect Dis* 10:183- 194, 1999

181. Carles, G., Lochet, S., Youssef, M., El Guindi, W., Helou, G., Alassas, N., Lambert, V.: Syphilis and pregnancy. In: *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Jun; 37(4):353-7
182. Michael, G Gravett, Craig E Rubens, Toni M Nunes, and the GAPPS Review Group, Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science, *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010; 10(Suppl 1): S2
183. Zhang, R.L., Chen, Q.Y., Chen, L.P., Wang, X.Y., Zhang, L.P., Xiu, X.Y., Yang, N., Bao. X.Z.: Study on interventional methods and the pattern of maternal-fetal transmission of syphilis during pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2007 Jul;42(7):438-42
184. Sheffield, J.S., et al.: Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. In: *Am. J. Obstet Gynecol.*2002;186: 569-73.
185. Syphilis in Children: Congenital and Acquired Charles R. Woods, MD, *MS Semin Pediatr Infect Dis* 16:245-257.
186. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, et al. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol*. 2007. 110: 128-133
187. Anderson MS, Hay WW .Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn (5th edtn)* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.1999
188. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*. 1967, 71: 159-163
189. Boog G - Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 136: 9-15
190. Börzsönyi B, Demendi C, Nagy Z, Tóth K, Csanád M, Pajor A, et al. Gene expression patterns of insulin-like growth factor 1, insulinlike growth factor 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *Perinat Med*. 2011, 39:701- 707
191. Börzsönyi B, Demendi C, Rigó J Jr, Szentpéteri I, Rab A, et al. The regulation of apoptosis in intrauterine growth restriction: a study of Bcl-2 and Bax gene expression in human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013, 26: 347-350.
192. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J. Intensive Care Med*.2004. 19, 307-319
193. Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, et al. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr*. 2012, 77: 250-260.
194. Chelbi ST, Wilson ML, Veillard AC, Ingles SA, Zhang J, et al. Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association with placental diseases. *Hum Mol Genet*.2012 , 21: 1968- 1978
195. Chen CP, Su YN, Chen YY, Chern SR, Liu YP, Wu PC, Lee CC, Chen YT, Wang W. Chromosome 1p32-p31 deletion syndrome: prenatal diagnosis by array comparative genomic hybridization using uncultured amniocytes and association with NFIA haploinsufficiency, ventriculomegaly, corpus callosum hypogenesis, abnormal external genitalia, and intrauterine growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011; 50: 345-352
196. Choi JH, Kang M, Kim GH, Hong M, Jin HY, Lee BH, Park JY, Lee SM, Seo EJ, Yoo HW. Clinical and functional characteristics of a novel heterozygous mutation of the IGF1R gene and IGF1R haploinsufficiency due to terminal 15q26.2- & gt; qter deletion in patients with intrauterine growth retardation and postnatal catch-up growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E130-E134
197. Constancia, M., Hemberger, M., Hughes, J., Dean, W., Ferguson-Smith, A., Fundele, R., et al. Specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth. *Nature*. 2002, 417 (6892), 945-948.
198. Demetriou C et al. Paternally expressed, imprinted insulin-like growth factor-2 in chorionic villi correlates significantly with birth weight. *PLoS ONE* 9.2014, e85454.
199. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, et al Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth retarded newborns. *Pediatrics*. 2006, 118: e747-754.
200. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Pavone G, Paladini D, et al. Lower birthweight in neonates of mothers carrying factor VG1691A and factor II A(20210) mutations. *Haematologica*.2002 , 87: 177-181
201. Gudrun E. Moore The role and interaction of imprinted genes in human fetal growth. *Phil. Trans. R. Soc*. 2015, 370:20140074

202. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J. Anat.* 2009, 215, 60 – 68
203. Hromadnikova, Kotlabova K, Doucha J, Dlouha K, Krofta L. Absolute and relative quantification of placenta-specific micromas in maternal circulation with placental insufficiency-related complications. *J Mol Diagn.* 2012, 14: 160-167
204. Kawashima Y, Higaki K, Fukushima T, Hakuno F, Nagaishi J, et al. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012, 77: 246-254
205. Kawashima Y, Takahashi S, Kanzaki S. Familial short stature with IGF-I receptor gene anomaly. *Endocr J* 2012; 59: 179-185
206. Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, Koutroulakis D, Koukoura O, Spandidos DA. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Growth Horm IGF Res* 2011; 21: 31-36
207. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, et al. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics.* 2007, 119: e1314-1318.
208. Mate Tsatsaris, V., Goffin, F., Munaut, C., Brichant, J.F., Pignon, M.R., Noel, A., et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88 (11), 5555–5563 *Fetal Neonatal Med* 26: 995-1002
209. Monk D, Arnaud P, Apostolidou S, Hills FA, Kelsey G, Stanier P, Feil R, Moore GE. Limited evolutionary conservation of imprinting in the human placenta. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 103, 2006, 6623– 6628.
210. Morgan T, Craven C, Lalouel JM, Ward K. Angiotensinogen Thr235 variant is associated with abnormal physiologic change of the uterine spiral arteries in first-trimester decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 95-102
211. Mouillet JF, Chu T, Hubel CA, Nelson DM, Parks WT, et al. The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction. *Placenta.* 2010, 31: 781-784.
212. Mukhopadhyay A, Kramer JM, Merx G, Lugtenberg D, Smeets DF, Oortveld MA, Blokland EA, Agrawal J, Schenck A, van Bokhoven H, Huys E, Schoenmakers EF, van Kessel AG, van Nouhuys CE, Cremers FP. CDK19 is disrupted in a female patient with bilateral congenital retinal folds, microcephaly and mild mental retardation. *Hum Genet* 2010; 128: 281-291
213. Murki S and Sharma D Intrauterine Growth Retardation - A Review Article. *J Neonatal Biol.* 2014, 3: 135.
214. Murthi P, Doherty V, Said J, Donath S, Brennecke SP, et al. Homeobox gene HLX1 expression is decreased in idiopathic human fetal growth restriction. *Am J Pathol* 2006; 168: 511-518
215. Oh-McGinnis R, Bogutz AB, Lefebvre L. Partial loss of *Ascl2* function affects all three layers of the mature placenta and causes intrauterine growth restriction. *Dev Biol* 2011; 351: 277-286
216. Rab A, Szentpéteri I, Kornya L, Börzsönyi B, Demendi C, et al. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013 170:96-99
217. Shankar M, Navti O, Amu O, Konje JC. Assessment of stillbirth risk and associated risk factors in a tertiary hospital. *J. Obstet. Gynaecol.* 2002, 22, 34 –38.
218. Smigiel R, Jakubiak A, Esteves-Vieira V, Szela K, Halon A, Jurek T, Lévy N, De Sandre-Giovannoli A. Novel frameshifting mutations of the *ZMPSTE24* gene in two siblings affected with restrictive dermopathy and review of the mutations described in the literature. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 447-452
219. Street ME, Seghini P, Fieni S, Ziveri MA, Volta C, Martorana D, Viani I, Gramellini D, Bernasconi S. Changes in interleukin-6 and IGF system and their relationships in placenta and cord blood in newborns with fetal growth restriction compared with controls. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 567-574
220. Umbers AJ, Boeuf P, Clapham C, Stanisic DI, Baiwog F, Mueller I, Siba P, King CL, Beeson JG, Glazier J, Rogerson SJ. Placental malaria-associated inflammation disturbs the insulinlike growth factor axis of fetal growth regulation. *J Infect Dis* 2011; 203: 561-56
221. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgeret S, Alison M, Gaucherand P, Sibony O, Lévy-Marchal C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 605-612
222. Vrachnis, N. et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013, 26.10: 995-1002.
223. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 2:1

224. Xiu-Quan Zhang. Intrauterine growth restriction and genetic determinants -existing findings, problems, and further direction World J Obstet Gynecol 2012 October 10;1(3):20-2
225. Zhang X, Yan J, Hong S. The quantitative and morphological analysis of placenta and brain in rabbits with intrauterine fetal growth retardation. Zhonghua Fuchanke Zazhi 1995; 30: 724-727
226. Zhang XQ, Craven C, Nelson L, Varner MW, Ward KJ. Placental abruption is more frequent in women with the angiotensinogen Thr235 mutation. Placenta 2007; 28: 616-619 42
227. Zhang XQ, Varner M, Dizon-Townson D, Song F, Ward K. A molecular variant of angiotensinogen is associated with idiopathic intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol 2003; 101: 23

