

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



***Impactul factorilor materni și de mediu asupra creșterii
fetale în trimestrele 2 și 3 în populația generală***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. RADU VLĂDĂREANU

Student-doctorand:
TRĂISTARU VLAD ANDREI

2017

Domnului Profesor Doctor Radu Vlădăreanu,

cu deosebit respect și recunoștință

Cuprins

Introducere.....	5
I. Partea generală.....	7
1. Creșterea și dezvoltarea fetală	7
2. Estimarea ecografică a greutății fetale în trimestrele II și III.....	9
3. Curbe de creștere fetală.....	10
II. Studiu clinic.....	11
4. Ipoteza de lucru și obiectivele studiului.....	11
5. Material și metodă.....	12
6. Rezultate.....	13
7. Discuții	14
7.1 Curbe de creștere fetală.....	14
7.2 Comparatie între CC măsurată ecografic și CC măsurată post partum.....	18
7.3 Influența statusului ponderal matern asupra greutății fetale.....	19
7.4 Influența vârstei materne asupra greutății fetale.....	20
7.5 Influența fumatului asupra greutății fetale.....	20
7.6 Influența parității asupra greutății fetale.....	21
7.7 Influența localizării placentei asupra greutății fetale.....	22
7.8 Influența sexului fetal asupra greutății fetale.....	23
8. Concluzii.....	24
Bibliografie selectivă.....	26
Lista lucrărilor științifice publicate în cadrul studiilor doctorale.....	28

Cuprinsul tezei

Lista lucrărilor științifice publicate în cadrul studiilor doctorale.....	4
Lista abrevierilor.....	5
Introducere.....	7
I. Partea generală.....	9
1. Creșterea și dezvoltarea fetală	10
1.1 Introducere.....	10

1.2 Rolul placentei în creșterea și dezvoltarea fetală – aspecte anatomice și structurale.....	11
1.3 Rolul placentei în creșterea și dezvoltarea fetală – endocrinologia placentei.....	14
1.3.1 Estrogenul.....	15
1.3.2 Progesteronul.....	16
1.3.3 Gonadotropina corionică umană.....	16
1.3.4 Hormonul lactogen placentar.....	17
1.3.5 Factorii de creștere similari insulinei.....	18
1.4 Eficiența unității placentare.....	24
2. Estimarea ecografică a greutății fetale în trimestrele II și III.....	26
2.1 Introducere.....	26
2.2 Datarea sarcinii în trimestrul întâi.....	26
2.3 Datarea sarcinii în trimestrul al doilea.....	28
2.4 Estimarea ecografică a greutății fetale.....	32
3. Curbe de creștere fetală.....	41
II. Studiu clinic.....	44
4. Ipoteza de lucru și obiectivele studiului.....	45
5. Material și metodă.....	46
5.1 Criterii de includere.....	47
5.2 Criterii de excludere.....	47
5.3 Modul de lucru.....	47
5.4 Analiza statistică a datelor.....	48
6. Rezultate.....	54
6.1 Trimestrul al doilea de sarcină.....	54
6.2 Trimestrul al treilea de sarcină.....	87
6.3 Calcularea formulei de estimare a greutății fetale.....	123
7. Discuții	166
7.1 Curbe de creștere fetală.....	166
7.2 Comparație între CC măsurată ecografic și CC măsurată post partum.....	170
7.3 Influența statusului ponderal matern asupra greutății fetale.....	171
7.4 Influența vârstei materne asupra greutății fetale.....	172

7.5 Influența fumatului asupra greutateii fetale.....	172
7.6 Influența parității asupra greutateii fetale.....	173
7.7 Influența localizării placentei asupra greutateii fetale.....	174
7.8 Influența sexului fetal asupra greutateii fetale.....	175
8. Concluzii.....	176
Bibliografie.....	178
Anexe.....	183

Introducere

Greutatea fetală la naștere este un factor de predicție pentru riscul de apariție a unor afecțiuni cum ar fi hipertensiunea arterială, bolile metabolice și diabetul zaharat, ulterior în viața adultă. Una din ipotezele cele mai noi ce explică această legătură este teoria epigenetică. (Silvia Sookoian, 2013) Factorii epigenetici pot duce la modificarea fenotipului unui organism, fără să inducă modificări asupra genelor ci numai asupra modului în care este tradusă informația genetică (prin activarea anumitor gene și prin inactivarea altora) în sinteză proteică. Aceste modificări epigenetice pot fi uneori transmise de la o generație la alta, fiind modul în care mediul modifică caracteristicile organismelor vii. Cele mai frecvent întâlnite modificări epigenetice sunt metilarea ADN-ului și remodelarea cromatinei prin modificarea histonelor.

Un aport nutrițional fetal inadecvat în perioada de dezvoltare intrauterină, poate duce la modificarea programării metabolice fetale prin modularea comutatorului acetilare-deacetilare a histonelor, modificări la nivelul celulelor stem, modificări în diferențierea celulară, modificări ale resturilor de citozină. Legătura dintre greutatea fetală modificată și afecțiunile apărute la adult a fost făcută inițial în cazul feților mici pentru vârsta gestațională, ulterior fiind descrisă și în cazul feților cu greutate mare la naștere. Explicația fiziopatologică a acestui fenomen este modificarea metabolismului fetal ca răspuns la mediul intrauterin inadecvat din punct de vedere nutrițional. Astfel, în organismul fetal, apar modificări în expresia genică, ce afectează diferențierea celulară, pluripotența celulelor stem, switch-ului de acetilare-deacetilare a histonelor, elemente ce pot determina apariția anumitor afecțiuni la vârsta adultă.

Creșterea fetală anormală, se asociază frecvent cu un prognostic fetal rezervat. În cazul restricției de creștere intrauterină cu greutate mică la naștere, acest lucru se datorează anumitor factori cum ar fi anomaliiile congenitale și hipoxia cronică intrauterină. În cazul feților cu greutate la naștere mai mare decât standardul, riscurile includ traumatisme la naștere, distocia de umăr, lezarea plexului brahial, hiperbilirubinemia, hipoglicemia, policitemia.

La nivel mondial, aproximativ 60% din decesele neonatale sunt asociate cu o greutate redusă la naștere ca urmare a restricției de creștere intrauterină sau a prematurității. Din acest motiv, stabilirea cu exactitate a vârstei gestaționale și identificarea cât mai precoce în timpul sarcinii a feților cu un ritm de creștere anormal, reprezintă obiective importante ce pot duce

în viitor la reducerea ratei mortalității infantile. Modalitatea prin care se poate realiza acest deziderat, este reprezentată de examinarea ecografică fetală, metodă de diagnostic din ce în ce mai des folosită, inclusiv în țările mai slab dezvoltate unde se înregistrează cel mai mare număr de sarcini cu risc crescut din punct de vedere a greutății anormale la naștere.

În anul 2002, o comisie de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății, reunită pentru a analiza standardele de creștere fetală și de greutate la naștere de la momentul respectiv, a concluzionat că este nevoie de noi standarde ce pot fi folosite la nivel internațional. Pornind de la premisa că în condiții ideale (status socioeconomic stabil, status ponderal matern normal, lipsa afecțiunilor medicale cronice materne, nutriție echilibrată) ritmul de creștere și dezvoltare este același pentru toți feții indiferent de etnie, naționalitate, localizare geografică, OMS a prezentat noile standarde de creștere fetală în 2006. (WHO, 2006; Suppl: 76-85) Aceste noi standarde au fost evaluate în mai multe țări europene și au fost comparate cu standardele de creștere naționale. În Belgia și Norvegia, după utilizarea standardelor OMS, un procent destul de mare din populația neonatală normală a fost încadrată în afara limitelor. (Juliussen P, 2011) Diferențe semnificative între standardele naționale și cele ale OMS, au fost identificate și în Cehia, Danemarca, Germania, Olanda, Suedia și Elveția. (Christensen H, 2016) Drept urmare, în 2014 au fost trasate noi direcții de cercetare pentru dezvoltarea curbelor de creștere fetală, cu rezultate publicate anul curent. (Kiserud T, 2017)

Recomandările OMS privind utilizarea curbelor de creștere internaționale, includ ajustarea acestora în funcție de populația locală, cu scopul de a crește capacitatea de diagnostic și acuratețea în identificarea cazurilor cu risc crescut.

În lumina acestor evenimente, studiul de față propune cercetarea influenței factorilor materni și de mediu asupra greutății fetale în trimestrele 2 și 3 de sarcină, precum și elaborarea unei formule de estimare a greutății fetale adaptată populației din regiunea noastră geografică.

În urma cercetărilor efectuate, aceste obiective au fost atinse, urmând ca în viitorul apropiat să verificăm rezultatele obținute prin efectuarea unui studiu prospectiv ce va testa acuratețea noii formule de estimare a greutății fetale, prin comparație cu formulele utilizate în mod curent în practică în cadrul Clinicii.

1. Creșterea și dezvoltarea fetală

Sarcina la specia umana are o durată de 280 de zile calculând de la prima zi a ultimei menstruații sau de 266 de zile din momentul fecundației. În primul caz putem vorbi despre vârstă gestațională exprimată cel mai frecvent în săptămâni de amenoree, iar în al doilea caz despre vârstă embrionară. Având în vedere faptul că momentul la care se produce fecundația poate fi decalat cu până la 5-6 zile de la momentul contactului sexual, datarea sarcinii prin această metodă nu este foarte precisă, cel mai frecvent utilizându-se ca reper data ultimei menstruații. Durata sarcinii poate fi împărțită în două perioade distincte dacă ne referim strict la creșterea și dezvoltarea produsului de concepție. Prima perioadă este perioada embrionară, se întinde din săptămâna 3 de amenoree, până la 11 săptămâni de amenoree, și este etapa în care are loc dezvoltarea și diferențierea țesuturilor și organelor, având ca și rezultat formarea embrionului (organogeneza). Cea de-a doua perioadă, ce se întinde de la 11 săptămâni de amenoree (sau 8 săptămâni de la momentul fertilizării) și până la naștere, este faza de creștere fetală (produsul de concepție este numit făt), etapă în care fătul crește în dimensiuni și greutate, atingând în apropierea termenului aproximativ 50 cm și 3200-3400 grame. (Sadler, 2012)

Greutatea fetală la naștere variază destul de mult, fiind influențată de mai mulți factori, dintre care amintim factorii materni, fetali, constituționali, genetici, nutriționali și de mediu. Creșterea și dezvoltarea fetală depinde în mare măsură de placentă, aceasta fiind organul prin intermediul căruia se produc schimburile de substanțe nutritive și gaze între mamă și făt.

În cadrul sistemului de reproducere de la om, placenta ocupa un rol central. Aceasta provine din trofoblast, strat celular embrionar ce începe să se dezvolte din stadiul embrionar de morulă. Celulele trofoblastice vor înconjura embrionul, și sunt responsabile pentru invazivitatea necesară procesului de implantare, vor avea rol în nutriția și schimburile de substanțe chimice și gaze dintre organismul matern și făt, fiind responsabile și de funcția endocrină a viitoare placente. (Cunningham, 2010)

Rolul placentei în creșterea și dezvoltarea fetală, este îndeplinit în mare parte prin intermediul hormonilor, prin urmare placenta are o funcție la fel de importantă ca și cea de organ de schimb, și anume cea de organ endocrin.

Fătul este un organism dependent de schimburile de substanțe nutritive și metaboliți cu organismul matern. Cu toate acestea, fătul poate să își modifice parametrii mediului intrauterin, precum și propriul proces de creștere și dezvoltare în mare parte prin intermediul hormonilor. (Fritz & Speroff, 2011)

Pe parcursul sarcinii, placenta este implicată alături de organismul fetal și de cel matern în sinteza și secreția unui număr mare de hormoni steroidieni (progesteron, estrogeni), hormoni proteici (hormonul de eliberare a gonadotropinelor, hormonul eliberator al corticotropinei, hormonul eliberator al tiotropinei, somatostatina, gonadotropina corionică umană, somatomamotropina corionică umană, tiotropina corionică umană, adrenocorticotropina corionică umană, hormonul de creștere, hormonul de eliberare a hormonului de creștere, alfa-fetoproteina, relaxina, prolactina, citokine și factori de creștere, inhibina, activina, folistatina, substanțe opiacee, peptidul natriuretic atrial) precum și de prostaglandine și tromboxani.

2. Estimarea ecografică a greutății fetale în trimestrele II și III de sarcină

Estimarea vârstei gestaționale poate fi efectuată utilizând criterii clinice cum ar fi estimarea dimensiunilor uterului gravid, utilizarea ultimei menstruații sau criterii ecografice. Utilizarea ultimei menstruații ca și reper, implică un grad destul de mare de eroare, având în vedere faptul că unele gravide nu își mai amintesc cu exactitate momentul ultimei menstruații sau faptul că durata ciclului menstrual nu este în toate cazurile de 28 de zile. Folosirea examinării fizice pentru estimarea vârstei gestaționale generează rezultate și mai inexacte, deoarece mărimea uterului gravid este influențată de mai mulți factori cum ar fi înălțimea pacientei, prezența unor eventuale tumori abdominale sau fibroame uterine. (Mary E. Norton, 2017)

Pentru obținerea greutății fetale estimative, este necesară utilizarea unor formule de calcul, în care intră parametri biometrici fetal, măsurați ecografic. Aceste formule de calcul, au fost obținute în urma unor studii ce au constatat în efectuarea unor măsurători ecografice fetale la un moment cât mai apropiat de momentul nașterii, după care datele ecografice au fost comparate cu greutatea neonatală măsurată. De-a lungul timpului au fost dezvoltate un număr mare de formule de calcul ce returnează greutatea estimativă fetală în funcție de anumiți parametri măsurați ecografic.

Cele mai precise formule de calcul a greutății fetale estimative, au fost cele ce se bazează pe măsurarea celor patru parametri ecografici, dar rezultatele au fost foarte apropiate de cele în care sunt luați în calcul trei parametri. Elementul nou pe care l-a introdus Hadlock (Frank P. Hadlock, 1984) a fost introducerea lungimii femurului în formula de calcul a greutății fetale, demonstrând faptul că utilizarea unei formule de calcul ce conține doar LF și CA în situația în care ceilalți parametri nu se pot măsura, poate da rezultate comparabile. Ecuația pe care Hadlock o propune în 1984 ca fiind cu acuratețea cea mai bună este:

$$\text{Log}_{10} (\text{Greutatea fetală}) = 1,5662 - 0,0108(\text{CC}) + 0,0468(\text{CA}) + 0,171(\text{LF}) + 0,00034(\text{CC})^2 - 0,003685(\text{CA} \times \text{LF}) \quad (\text{Frank P. Hadlock, 1984})$$

3. Curbe de creștere fetală

Importanța evaluării cât mai exacte a greutateii fetale prin ecografia obstetricală este evidentă, iar motivele au fost descrise în detaliu anterior. La fel de importantă este evaluarea ecografică a creșterii fetale prin compararea parametrilor fetalii mășurați cu standarde biometrice stabilite pentru vârsta gestatională. De-a lungul timpului au existat mai multe încercări regionale de a stabili curbe de creștere pentru toți parametrii biometrici fetalii, în ultimii ani existând o reală preocupare a profesioniștilor din acest domeniu pentru stabilirea unor standarde internaționale, valabile în orice teritoriu.

4. Ipoteza de lucru și obiectivele studiului

Studiul clinic a fost efectuat în perioada Mai 2016 – Septembrie 2017 în cadrul Spitalului Universitar de Urgență Elias București, în cadrul Clinicii de Obstetrică Ginecologie și Neonatologie. Scopul acestui studiu a fost elaborarea unor curbe de creștere fetală adaptate populației din România, precum și evaluarea influenței factorilor de mediu și materni asupra greutateii fetale.

Curbele de creștere obținute în cadrul studiului au fost comparate cu curbele internaționale de creștere fetală disponibile la momentul de față în literatura de specialitate, precum și cu cele utilizate în algoritmul de calcul a greutateii fetale de către aparatele de ultrasonografie cu care s-au efectuat examinările.

Având în vedere faptul că examinarea ecografică fetală reprezintă o modalitate de diagnostic indispensabilă la momentul actual, iar evaluarea greutateii fetale ajută la identificarea nou-născuților cu diverse anomalii sau la risc pentru dezvoltarea anumitor patologii ulterior în timpul vieții, consider utilă efectuarea acestui studiu ce permite identificarea anumitor particularități legate de creșterea și dezvoltarea fetală din țara noastră comparativ cu standardele internaționale.

5. Material și metodă

Pornind de la datele deja existente în literatura de specialitate, am elaborat un studiu clinic retrospectiv ce a fost efectuat în cadrul Clinicii de Obstetrică, Ginecologie și Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias, București. Scopul studiului a fost realizarea unei curbe de creștere fetală adaptată populației de gravide ce se adresează Spitalului Elias în vederea asigurării asistenței medicale, precum și analiza influenței factorilor materni și de mediu asupra greutateii fetale.

Pacientele ce au format baza de date au fost reprezentate de femei însărcinate între 18 și 41 de săptămâni de amenoree ce s-au prezentat în cadrul Clinicii pentru evaluarea ecografică obstetricală periodică și pentru naștere în perioada Ianuarie 2011 – Martie 2017. Baza de date este alcătuită din trei loturi de paciente. Primul lot este format din 2531 de paciente gravide, cu vârsta gestațională cuprinsă între 18 și 24 de săptămâni de amenoree, examinate ecografic de rutină, în trimestrul al doilea de sarcină. Din cele 2531 de paciente ce s-au prezentat pentru ecografia de sarcină în trimestrul al doilea, 722 au fost examinate și în trimestrul întâi de sarcină, informațiile legate de starea de sănătate a acestor paciente fiind mai detaliate (modalitatea de concepție a sarcinii, statutul de fumător sau nefumător, indicele de masă corporală, paritate), la care se adaugă informațiile ecografice și de biochimie maternă incluse în cadrul screening-ului de trimestrul I. În celelalte cazuri, avem doar informațiile legate de rezultatul examinării ecografice de trimestrul al doilea (parametrii de biometrie fetală, greutatea estimată ecografic). Al doilea lot este format din 865 de paciente gravide cu vârsta gestațională între 28 și 35 de săptămâni, supuse unei examinări ecografice de rutină pentru estimarea greutateii fetale în trimestrul al treilea de sarcină. Din acestea, 278 de gravide au mai fost examinate și în primele două trimestre de sarcină tot în cadrul Clinicii, din acest motiv datele medicale ale acestor paciente fiind mai bine cunoscute. Al treilea lot este format din 311 paciente gravide, cu vârsta gestațională cuprinsă între 34 și 41 de săptămâni, ce au fost examinate ecografic cu 24-72 de ore înainte de naștere și au născut în cadrul Clinicii de Obstetrică Ginecologie și Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias în perioada 01 Iulie 2016 – 27 Martie 2017.

6. Rezultate

Având în vedere faptul că la nivel internațional utilizarea unor curbe de creștere fetală universal valabile începe să piardă teren în favoarea unor curbe de creștere fetale standardizate pentru fiecare regiune, am utilizat regresia multivariată pentru a găsi ecuația greutății fetale estimative adaptată lotului de 311 cazuri pe care le-am analizat.

Am folosit ca parametri DBP, CC, CA și LF toate măsurate în milimetri și greutatea neonatală, obținută după naștere, măsurată în grame. Ecuația obținută arată astfel:

$$\text{Greutatea fetală (g)} = -3697 + 14.15822 \cdot \text{DBP(mm)} + 0.31116 \cdot \text{CC(mm)} + 12.49886 \cdot \text{CA(mm)} + 17.78187 \cdot \text{LF(mm)}$$

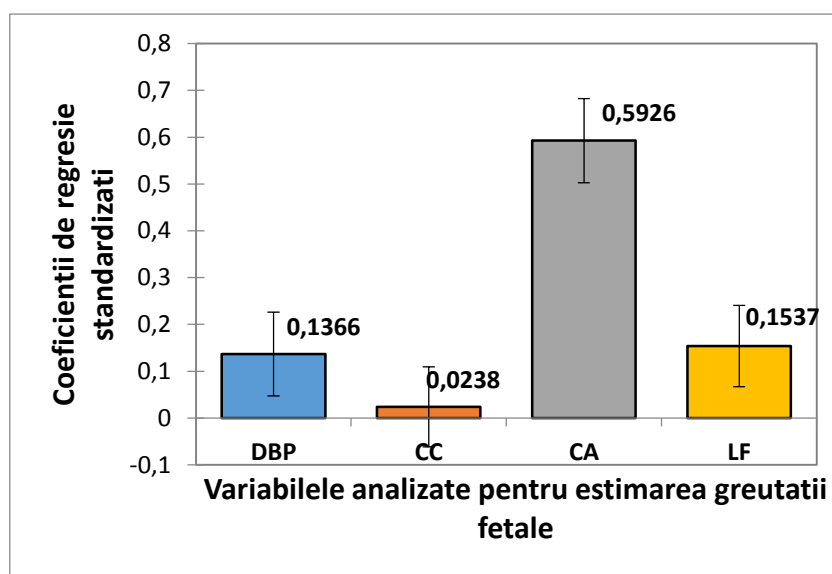


Figura 6.1 Reprezentarea grafică a coeficienților de determinare pentru variabilele folosite

Pentru modelul de regresie multivariată utilizat, coeficientul R^2 a fost de 0,5080, iar coeficientul R^2 ajustat a fost de 0,5009.

Rezultatele analizei curbelor obținute pentru estimarea greutății fetale, precum și influența factorilor materni asupra greutății fetale sunt prezentate la capitolul ”Discuții”.

7. Discuții

7.1 Curbe de creștere fetală

În Ianuarie 2017 au fost publicate curbele de creștere fetală ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (Kiserud T, 2017), obținute într-un studiu prospectiv longitudinal multinațional, derulat în zece țări (Argentina, Brazilia, Republica Democrată Congo, Danemarca, Egipt, Franța, Germania, India, Norvegia, Tailanda) ce a inclus 1387 paciente însărcinate, urmarite ecografic pe întreg parcursul sarcinii.

Am comparat graficul greutateii fetale estimate obținut în prezentul studiu prin analiza datelor celor trei loturi de paciente, cu graficul greutateii fetale OMS, considerat ca standard la momentul actual.

Corespunzător vârstei gestaționale de 20 de săptămâni de amenoree, valoarea greutateii fetale pentru percentila 5 în standardul OMS a fost de 271 g, comparativ cu 317 g în studiul personal. Pentru percentila 95, valoarea OMS a greutateii fetale a fost de 399 g, față de 421 g în studiul personal.

În grupa de vârstă gestațională de 21 de săptămâni de amenoree, greutatea fetală pentru percentila 5 în standardul OMS a fost de 327 g, comparativ cu 376 g în studiul personal, iar pentru percentila 95, valorile greutateii fetale au fost de 481 g în standardul OMS și 499g în studiul actual. La 22 de săptămâni de amenoree, valoarea greutateii fetale corespunzătoare percentilei 5 în standardul OMS este de 392 g comparativ cu 446 g în studiul personal, iar pentru percentila 95, greutatea fetală estimată este de 575 g în standardul OMS, față de 579 g în studiul personal.

În grupa de vârstă gestațională corespunzătoare gravidelor de 23 de săptămâni, greutatea fetală pentru percentila 5 în standardul OMS este de 465 g, iar în studiul personal 507 g, în timp ce pentru percentila 95, greutatea fetală în standardul OMS a fost de 682 g, iar în studiul personal 665 g. Pentru 24 de săptămâni de amenoree, valoarea greutateii fetale corespunzătoare percentilei 5 în standardul OMS a fost de 548 g, iar în studiul personal a fost de 595 g, în timp ce pentru percentila 95, valorile au fost de 803 g în standardul OMS față de 784 g în studiul personal.

La 30 de săptămâni de amenoree, greutatea fetală corespunzătoare percentilei 5 este de 1247 g în standardul OMS, comparativ cu 1452 g în studiul personal, iar pentru percentila 95, valorile au fost de 1828 g în standardul OMS față de 2501 g în studiul personal. În grupa de vârstă gestațională de 31 de săptămâni de amenoree, greutatea fetală estimată corespunzătoare percentilei 5 este de 1394 g în standardul OMS, comparativ cu 1326 g în

studiul personal, iar pentru percentila 95, standardul OMS indică o valoare de 2046 g, față de 2497 g în studiul personal.

Pentru 32 de săptămâni de amenoree, standardul OMS indică o valoare de 1548 g pentru percentila 5, față de 1151 g în studiul personal, iar pentru percentila 95, standardul OMS indică 2276 g, comparativ cu 2435 g în studiul personal. Valoarea greutateii fetale corespunzătoare percentilei 5 în standardul OMS la 33 de săptămâni de amenoree este de 1708 g, comparativ cu 1176 g în studiul personal, iar pentru percentila 95, valoarea indicată de standardul OMS este de 2516 g, față de 2360 g în studiul personal.

La 38 de săptămâni de amenoree, greutatea fetală corespunzătoare percentilei 5 în standardul OMS este de 2536 g, comparativ cu 2659 g în studiul personal, iar valoarea corespunzătoare percentilei 95, este de 3799 g în standardul OMS, față de 3905 g în studiul personal. Greutatea fetală corespunzătoare percentilei 5 în standardul OMS pentru 39 de săptămâni de gestație este de 2696 g, iar în studiul personal a fost de 2743 g. Pentru percentila 95, standardul OMS stabilește valoarea de 4058 g, iar în studiul personal valoarea identificată a fost de 3928 g. Pentru vârsta gestațională de 40 de săptămâni, valoarea greutateii fetale corespunzătoare percentilei 5 în standardul OMS a fost de 2849 g, comparativ cu 2970 g în studiul personal, iar pentru percentila 95 valorile au fost de 4312 g în standardul OMS, respectiv 3790 g în studiul personal.

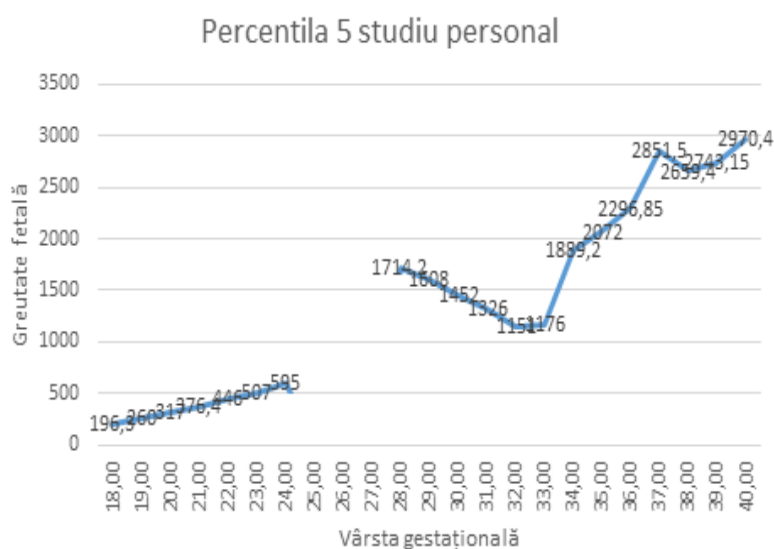
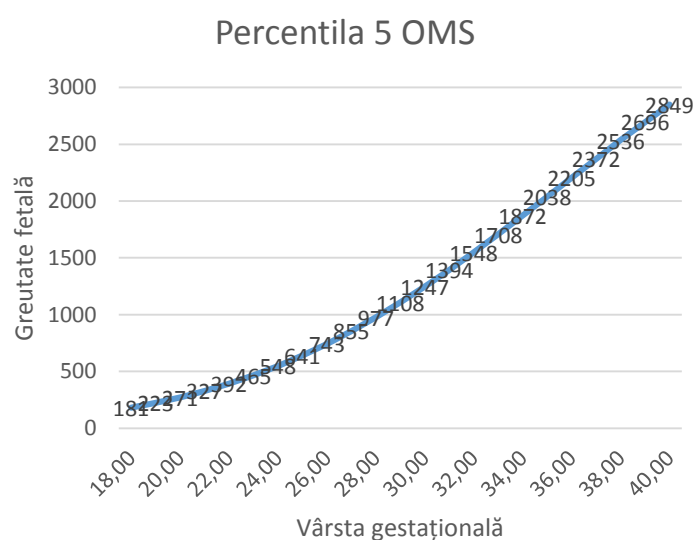


Figura 7.1 Comparație între reprezentarea grafică a greutateii fetale corespunzătoare percentilei 5 în standardul OMS (stânga) și cea obținută în studiul personal (dreapta)

După cum se poate observa în figura 7.1, aspectul graficului greutateii fetale corespunzătoare percentilei 5 în studiul personal este asemănător graficului OMS în intervalul 18-24 de săptămâni, având în vedere numărul mare de paciente incluse în primul lot de studiu (lotul corespunzător trimestrului al doilea de sarcină).

Pentru intervalul 24-28 de săptămâni au fost incluse sub 50 de cazuri pentru fiecare săptămână de vârstă gestațională și din acest motiv această secțiune a fost exclusă din analiza rezultatelor. Pentru 28, 29 și 30 de săptămâni rezultatul obținut este atipic, cu valori mult mai mari față de standardul OMS, pentru că numărul pacientelor ce s-au prezentat pentru ecografie la aceste vârste gestaționale, nu a fost suficient de mare încât să reflecte valori mai apropiate de medie, situându-se în zona feților cu greutate peste medie. Ultima parte a graficului, în intervalul 32-40 de săptămâni, are un aspect similar graficului OMS.

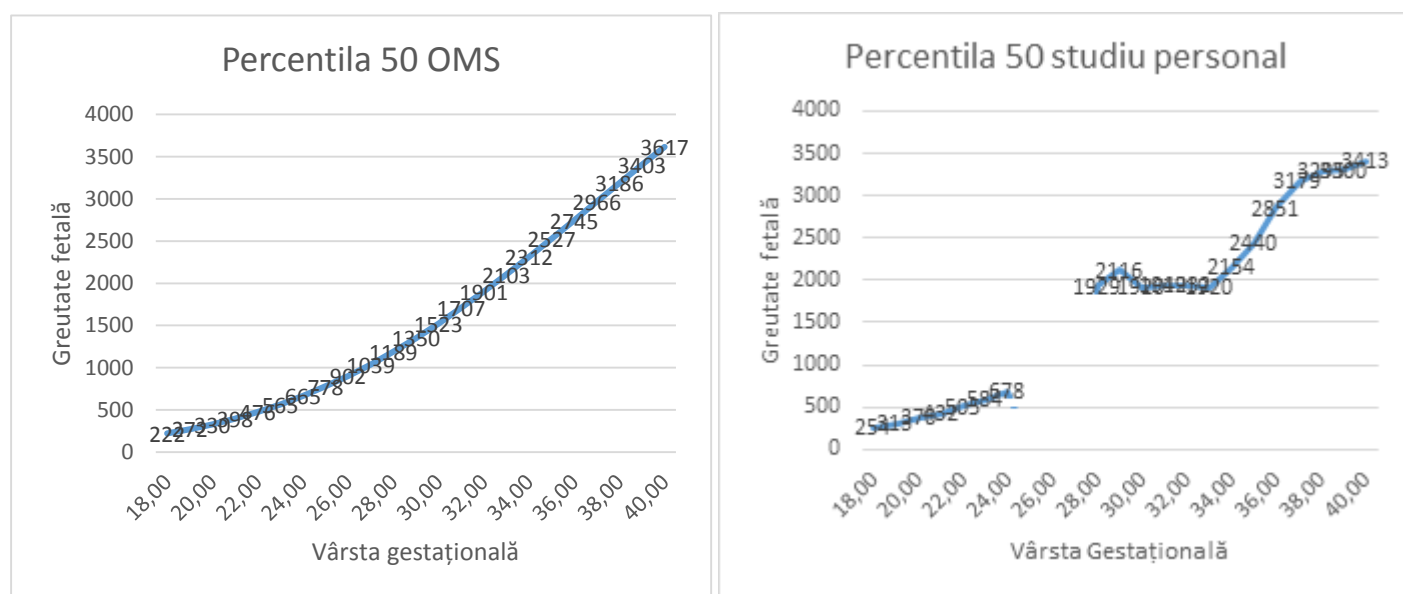


Figura 7.2 Comparație între reprezentarea grafică a greutateii fetale corespunzătoare percentilei 50 în standardul OMS (stânga) și cea obținută în studiul personal (dreapta)

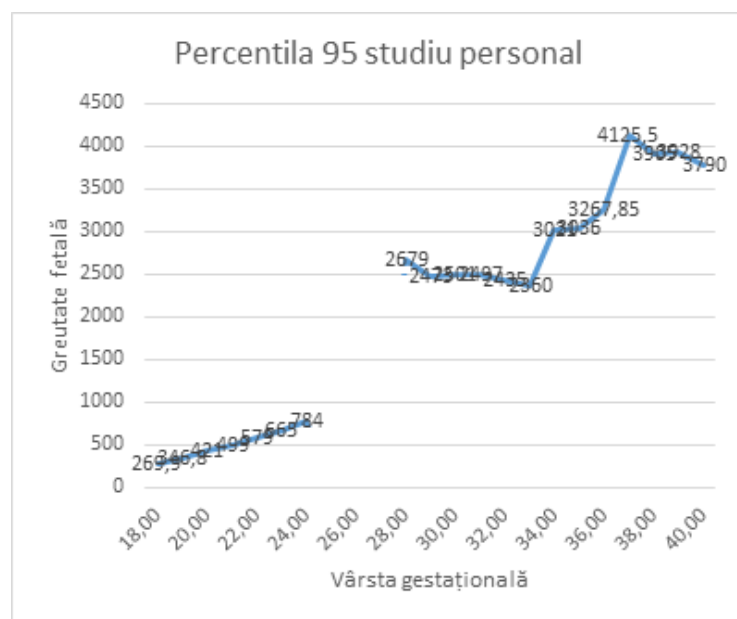
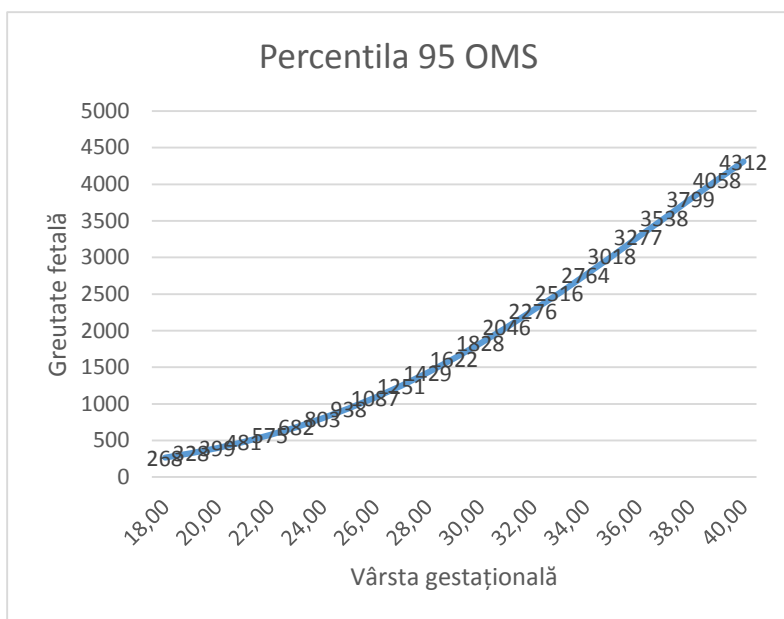


Figura 7.3 Comparație între reprezentarea grafică a greutății fetale corespunzătoare percentilei 95 în standardul OMS (stânga) și cea obținută în studiul personal (dreapta)

Graficul greutății fetale corespunzător percentilei 95 are un aspect asemănător celui pentru percentila 5 și 50 (figura 7.3) În mod similar, în intervalele de vârstă gestațională 18-24 și 32-40 de săptămâni de amenoree, curba greutății fetale este apropiată ca și aspect de cea din standardul OMS.

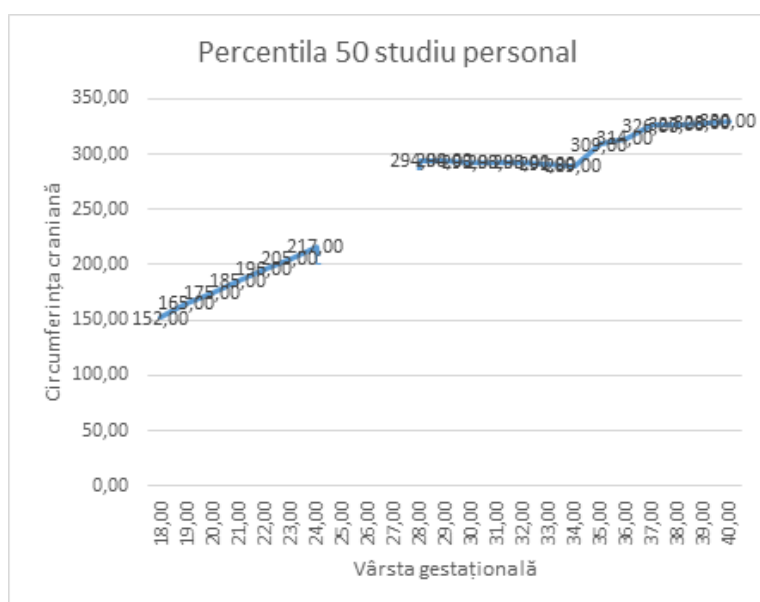
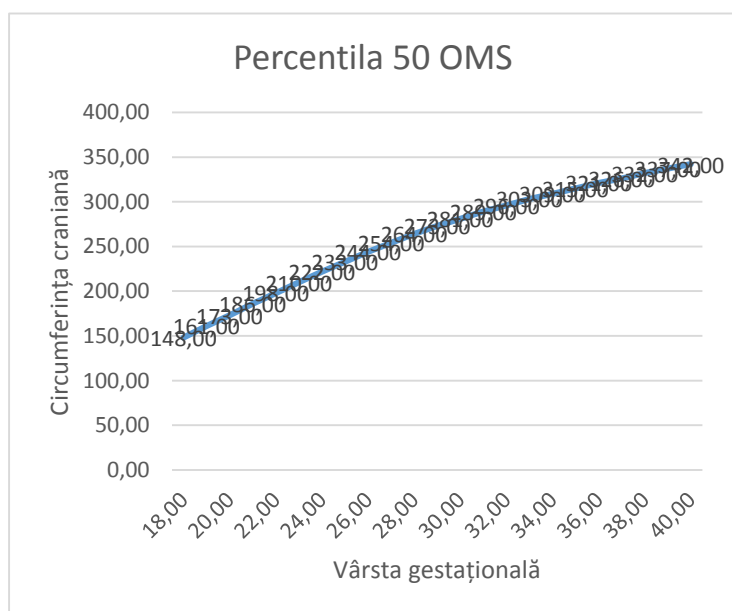


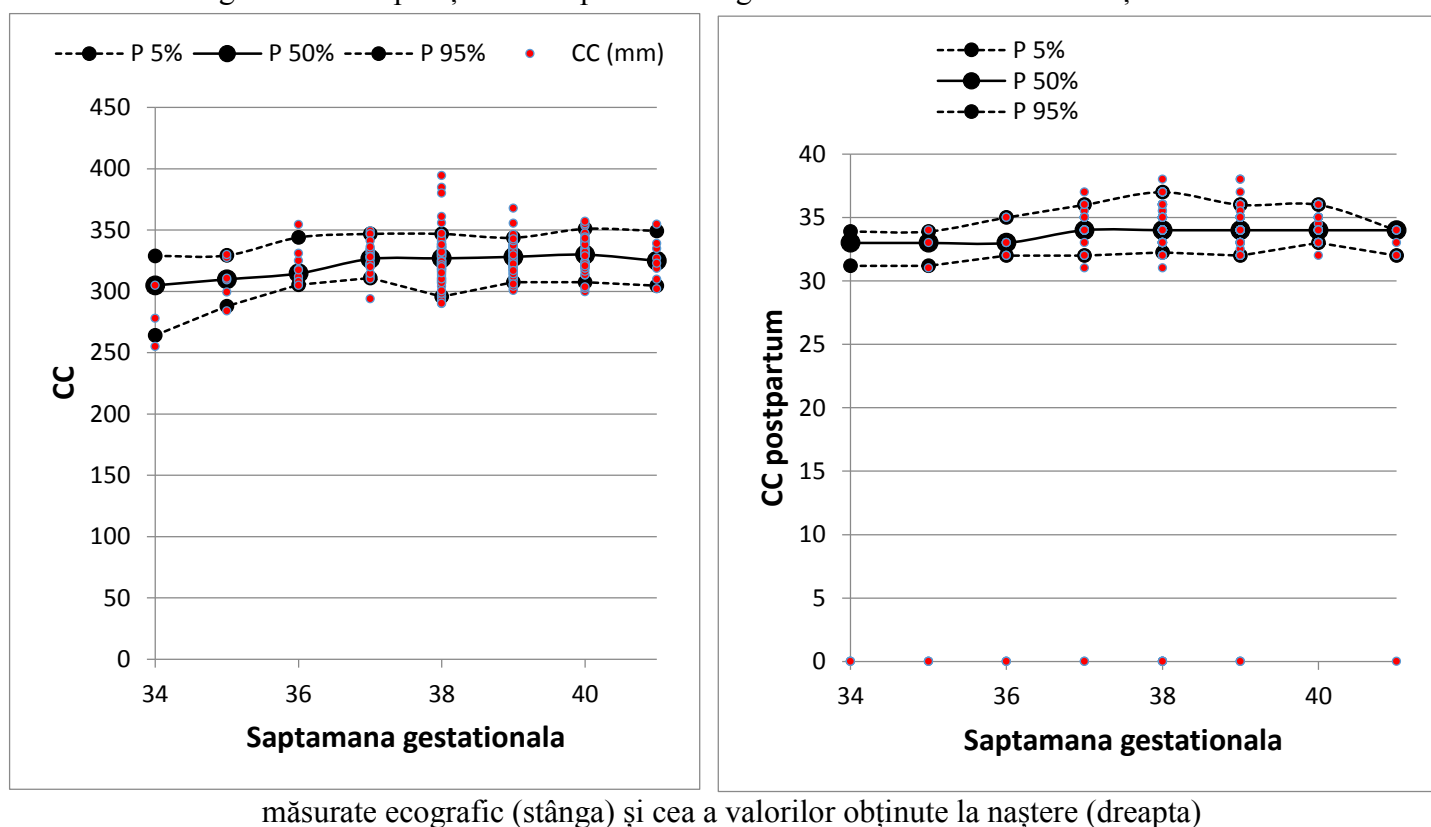
Figura 7.4 Comparație între reprezentarea grafică a circumferinței craniene corespunzătoare percentilei 50 în standardul OMS (stânga) și cea obținută în studiul personal

7.2 Comparație între CC măsurată ecografic și CC măsurată post partum

Măsurarea circumferinței craniene la momentul nașterii, se face într-un plan al craniului fetal foarte apropiat de planul utilizat de medicul obstetrician în trimestrul al treilea de sarcină pentru măsurarea ecografică a circumferinței craniene fetale.

Diferențele majore constau în faptul că dacă ecografic măsurătoarea se face adiacent structurii osoase, la naștere acest lucru nu este posibil, fiind luat în calcul și țesutul celular subcutanat împreună cu tegumentul. Din acest motiv, valorile măsurate ecografic, vor fi întotdeauna puțin mai mici decât valorile reale. Cu toate acestea, comparația între cele două valori, obținute la un interval mai mic de 24 de ore, poate reprezenta un marker de calitate pentru evaluarea ultrasonografiei fetale.

Figura 7.3 Comparație între reprezentarea grafică a valorilor circumferinței craniene



măsurate ecografic (stânga) și cea a valorilor obținute la naștere (dreapta)

Diferența dintre valoarea medie a CC neonatale și cea a CC fetale măsurate înainte de naștere, a fost de 16,57 mm (5%) la 35 de săptămâni, 14,24 mm (4%) la 36 de săptămâni, 16,81 mm (5%) la 37 de săptămâni, 23,15 mm (7%) la 38 de săptămâni, 14,76 mm (4%) la 39 de săptămâni și 14,36 mm (4%) la 40 de săptămâni de amenoree. Toate valorile măsurate la naștere au fost mai mari decât cele măsurate intrauterin, iar diferența s-a încadrat în intervalul 4-7%.

7.3 Influența statusului ponderal matern asupra greutateii fetale

Este cunoscut faptul că atât statusul ponderal matern preconcepțional cât și câștigul ponderal în sarcină au un impact asupra greutateii nou-născutului. Un nou-născut cu o greutate mai mare sau mai mică decât normal, are un risc crescut pentru a dezvolta mai târziu în timpul vieții boli cardiovasculare, diabet zaharat sau boli metabolice. (Fraser A, 2010) (Hochner H, 2012)

Cea mai recentă și mai extinsă metaanaliză efectuată până la momentul actual (5354 studii, cu peste 1,3 milioane de cazuri) legată de influența câștigului ponderal matern din timpul sarcinii asupra greutateii neonatale a dovedit faptul că gravidele cu un câștig ponderal mic au un risc de 1,53 ori mai mare față de populația generală de a naște un copil cu greutate mică (SGA) și un risc de 1,7 ori mai mare de a naște prematur. Gravidele cu un câștig ponderal în exces în timpul sarcinii, au avut un risc de 1,85 ori mai mare față de populația generală de a naște un copil cu greutate mare (LGA) și un risc de 1,95 ori mai mare de a naște un făt macrosom. (Goldstein RF, 2017)

În primul lot de studiu (paciente însărcinate în al doilea trimestru de sarcină), am identificat dintr-un total de 722 de paciente, 29 de gravide (4,02%) subponderale, 515 (71,33%) normoponderale, 125 (17,31%) supraponderale și 53 de paciente (7,34%) obeze. Cu toate că diferențele de greutate fetală nu au fost semnificative statistic, feții cu greutatea cea mai mare au fost identificați în grupurile pacientelor supraponderale și obeze.

În mod similar, rezultatele studiului celui de-al doilea lot de paciente (gravide aflate în trimestrul al treilea de sarcină) au arătat faptul că diferențele dintre valorile greutateii fetale pe diferite grupe de greutate maternă, nu sunt semnificative statistic, dar cele mai mari valori ale greutateii fetale s-au înregistrat la gravidele supraponderale și obeze.

Al treilea lot de studiu a cuprins 311 gravide în ultimul trimestru de sarcină urmărite până la naștere. Din acestea, 110 (35,37%) au fost normoponderale, 135 (43,41%) au fost supraponderale, și 66 (21,22%) au fost obeze. Câștigul ponderal în sarcină a fost mai mic de 10kg în 59 de cazuri (18,97%), între 10 și 19 kg în 208 cazuri (66,88%) și mai mare de 20 de kg în 44 din cazuri (14,15%). Valorile cele mai mari ale greutateii fetale au fost obținute în loturile de gravide obeze și supraponderale.

7.4 Influența vârstei materne asupra greutateii fetale

Datele existente în literatura de specialitate despre influența vârstei materne asupra greutateii fetale sunt neconcludente. Un studiu efectuat pe un lot de 6619 sarcini din 2004 până în 2007, a studiat impactul vârstei materne avansate (vârsta mai mare de 35 de ani) asupra prognosticului fetal (naștere prematură, greutate mică la naștere, preeclampsie, diabet gestațional, decolare de placentă). (Wang Y, 2011) Rezultatele nu au arătat diferențe semnificative între greutățile fetale la naștere în lotul gravidelor cu vârsta mai mare de 35 de ani, și în lotul celor cu vârsta mai mică de 35 de ani.

Un studiu din New York, efectuat pe un lot de aproximativ 36 000 de nașteri, a evaluat greutatea la naștere în funcție de vârsta maternă și de paritate. (MacLeod S, 1988) Rezultatele au arătat o ușoară tendință de creștere a greutateii fetale la naștere (cu aproximativ 28 g pentru fiecare interval de 5 ani de vârstă maternă) odată cu vârsta maternă în grupele de vârstă 18-20, 21-25, 26-30, și 31-35 de ani. În grupa de vârstă de peste 35 de ani, s-a observat o ușoară scădere a greutateii fetale la naștere.

În studiul de față, primul lot de paciente cuprinde 508 gravide (20,07%) cu vârsta mai mare de 35 de ani, în al doilea lot există 224 gravide (25,9%) în aceeași grupă de vârstă, și 64 de gravide (20,58%) în cel de-al treilea lot de paciente.

În primul lot de paciente, am observat o ușoară creștere a greutateii fetale în grupul gravidelor cu vârsta mai mare de 35 de ani, în patru (19, 20, 22 și 23 de săptămâni de amenoree) din cele șapte grupe de vârstă gestațională, dar diferența a fost nesemnificativă statistic.

În trimestrul al treilea de sarcină (al doilea lot de studiu) în 5 (29, 30, 31, 34, 35 săptămâni de amenoree) din cele 8 grupe de vârstă gestațională, greutatea fetală a fost mai mare în cazul gravidelor cu vârsta mai mare de 35 de ani, dar diferența nu a fost semnificativă statistic.

În lotul de studiu care a inclus gravidele urmărite până la naștere, greutatea fetală a fost mai mare la pacientele cu vârsta mai mare de 35 de ani, în 3 (36, 37, 40 de săptămâni de amenoree) din cele 8 grupe de vârstă gestațională, dar diferența nu a fost semnificativă statistic.

7.5 Influența fumatului asupra greutateii fetale

Datele actuale legate de efectul fumatului asupra greutateii fetale, arată că în funcție de numărul de țigarete consumate pe zi, și momentul expunerii, deficitul ponderal fetal este între 100 și 300 de grame la momentul nașterii. (Rodriguez-Thompson, 2017) Fumatul

matern continuu în timpul sarcinii sub 10 țigarete pe zi, duce la o scădere în greutatea fetală la naștere de aproximativ 220 g, în timp ce consumul continuu a mai mult de 10 țigarete pe zi, duce la o scădere a greutateii fetale la naștere de aproximativ 300 g. S-a observat faptul că gravidele care au crescut progresiv numărul de țigarete consumate pe zi pe parcursul sarcinii, astfel încât de la un consum ușor (mai puțin de 10 țigarete pe zi) la începutul sarcinii, au ajuns să consume mai mult de 10 țigarete pe zi în trimestrul al treilea, au născut copii cu greutate mai mică decât în cazul gravidelor care au scăzut progresiv numărul de țigarete consumate pe parcursul sarcinii. Prin urmare, efectul cel mai important al consumului de țigarete matern asupra greutateii fetale, se manifestă în trimestrul al treilea de sarcină. (Juarez SP, 2013)

Gravidele fumătoare au un risc de 1,5 până la 3,5 ori mai mare de a naște un copil cu greutatea mai mică de 2500 g, față de gravidele nefumătoare, iar riscul crește cu numărul de țigarete consumate pe zi. Deși fumatul crește ușor riscul de naștere prematură, greutatea mică la naștere observată la gravidele fumătoare nu se datorează prematurității.

În studiul de față, greutatea fetală estimată în trimestrul al doilea de sarcină, a fost mai mare în cazul gravidelor nefumătoare în 4 (19, 20, 21 și 24 de săptămâni de amenoree) din cele 6 grupe de vârstă gestațională, cu o medie de 13,5 g, dar diferența nu a fost semnificativă statistic.

În trimestrul al treilea de sarcină, greutatea fetală a fost mai mare în cazul gravidelor fumătoare la 30, 31 și 33 de săptămâni de amenoree, cu diferență medie de 210 g, nesemnificativă statistic. Rezultatul se datorează cel mai probabil lotului mic de gravide fumătoare, în acest lot de studiu fiind incluse doar 36 de paciente. În ultimul lot studiat, din 311 paciente, numai 2 au fost fumătoare. Prima pacientă în vârstă de 20 de ani, primipară a născut spontan un făt cu greutatea de 3350 g, iar a doua pacientă, tot primipară a născut spontan un făt cu greutatea de 3500 g.

Menționez că în cazul pacientelor fumătoare din studiul de față, nu am avut date disponibile despre numărul de țigarete consumate pe zi sau perioada consumului.

7.6 Influența parității asupra greutateii fetale

Majoritatea studiilor clinice ce au evaluat influența parității asupra greutateii fetale, au concluzionat faptul că femeile multipare dau naștere unor feți cu greutate mai mare. Unul dintre cele mai importante studii din literatură, cu 6530 de cazuri, a evaluat diferența de greutate între feții din prima și a doua sarcină la aceleași paciente. (Wilcox MA, 1996) Studiul a fost retrospectiv longitudinal, dar evaluarea a fost mai exactă datorită design-ului

studiului (investigarea primelor două sarcini ale pacientelor înregistrate). Greutatea medie la naștere pentru prima sarcină a fost de 3281 g, în timp ce la a doua naștere a fost de 3399 g cu o diferență de 118 g.

Am identificat în primul lot studiat, 461 de gravide primipare, care au avut o greutate fetală medie de 476 g și 241 de gravide multipare cu o greutate medie fetală de 484 g. Diferența de 8 g, este nesemnificativă statistic, dar confirmă datele din literatura de specialitate.

În al doilea lot de studiu, greutatea medie fetală pentru gravidele primipare a fost de 2013 g, iar pentru gravidele multipare de 2127 g, cu o diferență de 114 g, nesemnificativă statistic. Pentru grupa de vârstă de 30 de săptămâni de amenoree, diferența de greutate medie fetală între cele două grupe a fost de 288 g, semnificativă statistic ($p=0,027$)

În cazul pacientelor care au fost urmărite până la naștere, greutatea medie fetală a fost mai mare în cazul gravidelor multipare (3041g), față de gravidele primipare (3003g), cu o diferență de 38 g, nesemnificativă statistic.

7.7 Influența localizării placentei asupra greutății fetale

Aportul sanguin miometrial provine din arterele uterine, ce se ramifică în multiple artere arcuate anterioare și posterioare, ce irigă circumferențial peretele uterin, anastomozându-se pe linia mediană. Ramurile terminale ale acestor artere miometriale dau naștere plexurilor capilare miometriale și endometriale. Deși vascularizația peretelui miometrial este teoretic uniformă, este posibil ca zonele anterioare și posterioare, corespunzătoare zonelor de anastomoză să primească mai puțin sânge decât zona fundică. Pornind de la această ipoteză, și cunoscând faptul că dezvoltarea fetală depinde în primul rând de dezvoltarea normală a placentei și de vascularizația acesteia, am evaluat influența localizării placentei asupra greutății fetale. (Standring S, 2008) Anumite studii nu au descoperit vreo asociere semnificativă între greutatea mică la naștere și localizarea placentei. (Liberati M, 1997) (Magann EF, 2007) (Belogolovkin V, 2007) (Devarajan K, 2012)

În primul lot de studiu, am identificat 1259 paciente (49,74%) cu placenta localizată anterior, și 1272 gravide (50,26%) cu placenta localizată posterior. Nu au existat diferențe între valorile greutății fetale medii pentru cele două grupe (448,57 g în primul lot și 448 g în cel de-al doilea).

Al doilea lot de studiu a cuprins 393 paciente (45,43%) cu placenta localizată posterior și 472 paciente (54,57%) cu placenta localizată anterior. Greutatea medie fetală a

fost mai mare în cel de-al doilea grup de paciente, cu 78 g (2005 g față de 1927 g), dar diferența a fost nesemnificativă statistic.

7.8 Influența sexului fetal asupra greutății fetale

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, greutatea medie la naștere pentru feții de sex feminin este de 3232g, cu 2532g pentru percentila 5 și 4041g pentru percentila 95, (WHO, 2009) iar pentru sexul masculin este de 3346 g, cu 2604 g pentru percentila 5, și 4215g pentru percentila 95. (WHO, 2009)

În lotul pacientelor ce au fost urmărite până la naștere, raportul fetal pe sexe a fost de 1:1 (155 de feți de sex masculin și 156 de feți de sex feminin). Am identificat o greutate medie fetală la naștere de 3014g pentru feții de sex feminin, și 2984g pentru feții de sex masculin, cu o diferență de 30 g, nesemnificativă statistic. Cu toate acestea, în grupa de vârstă de 37 de săptămâni de amenoree, am identificat o greutate medie fetală de 3429 g pentru feții de sex masculin și 3131 g pentru cei de sex feminin, cu o diferență de 298 g, semnificativă statistic ($p=0,021$).

8. Concluzii

Greutatea la naștere influențează mortalitatea și morbiditatea perinatală, dar și riscul individual de a dezvolta diverse afecțiuni ulterior pe parcursul vieții. La momentul de față, estimarea ecografică prenatală a greutății fetale este un gest medical extrem de util în identificarea și managementul sarcinilor cu risc crescut, și este aplicat în majoritatea clinicilor de obstetrică-ginecologie din țara noastră, datorită numărului mare de specialiști precum și datorită existenței aparaturii necesare. O aproximare cât mai apropiată de valoarea reală a greutății fetale va duce la creșterea calității actului medical printr-o mai bună identificare a sarcinilor cu risc crescut, iar acest lucru se poate realiza numai prin utilizarea unor valori de referință optimizate. Față de standardele de creștere fetală utilizate până acum de OMS, noile standarde adoptate anul curent, sunt bazate pe analiza unei populații multinaționale, din 10 țări, îndeplinind în acest fel dezideratul identificării unor standarde internaționale, general valabile, ce pot fi utilizate oriunde în lume.

Cu toate acestea, ritmul de creștere și dezvoltare fetală, precum și greutatea la naștere variază destul de mult de la o țară la alta, și este influențată printre altele de greutatea și înălțimea maternă, sexul fetal, statusul socio-economic, vârsta maternă, paritatea. Din acest motiv, deși scopul inițial a fost identificarea unor standarde de creștere fetală internaționale, utilizabile oriunde în lume, recomandările actuale sunt pentru ajustarea standardelor OMS în funcție de populația locală, pentru a crește puterea diagnostică și acuratețea estimării greutății fetale. Diferențele semnificative ce apar între ritmurile de creștere fetală și greutatea fetală la naștere în diferite zone geografice chiar și după ce s-a încercat uniformizarea loturilor de studiu (studiul multinațional derulat pentru obținerea noilor standarde de creștere fetală, a presupus includerea pacientelor din aceeași grupă de vârstă, cu un statut socio-economic asemănător, fără afecțiuni medicale cronice, ce locuiesc la aceeași altitudine, indicele de masă corporală în limite normale) nu se poate explica decât prin faptul că la momentul actual nu se cunosc toți factorii implicați în determinarea ritmului de creștere fetală și a greutății fetale la naștere.

În acest context, contribuția originală a studiului de față este reprezentată de încercarea de a identifica ecuația de estimare a greutății fetale adaptată pentru populația din România, precum și de cercetarea influenței diverșilor factori materni și de mediu asupra ritmului de creștere și dezvoltare fetală, și a greutății la naștere. Acest scop a fost atins, prin analiza a trei loturi de paciente, primul lot incluzând 2531 de paciente examinate în al doilea trimestru

de sarcină cu o vârstă medie de 31 de ani, al doilea lot de 865 de paciente examinate în trimestrul al treilea de sarcină, cu o vârstă medie de 32 de ani, iar al treilea lot de 311 paciente, urmarite până la nașter, cu o vârstă medie de 30 de ani. În total, au fost 3707 de examinări ecografice fetale, ce au permis o analiză atentă a evoluției greutății fetale în funcție de diverși factori materni și de mediu.

Contribuția prezentului studiu la creșterea gradului de acuratețe în estimarea ecografică a greutății fetale trebuie completată prin verificarea eficienței noii formule de calcul printr-un studiu prospectiv efectuat pe un lot de paciente însărcinate ce vor fi urmărite până la momentul nașterii. Fiecare pacientă va beneficia cu 24-48 de ore înainte de momentul nașterii de măsurarea ecografică a parametrilor de biometrie fetală, iar greutatea fetală va fi calculată după noua formulă. Ulterior, această valoare, poate fi comparată atât cu greutatea reală, de la naștere, cât și cu valoarea greutății estimative fetale calculată automat de programul ecografului. În acest fel, se poate stabili acuratețea formulei, se pot calcula erorile, și se poate stabili precizia formulei în estimarea greutății fetale comparativ cu alte formule.

Bibliografie selectivă

- Belogolovkin V, E. S. F. L. E. K. S. J., 2007. Does sonographic determination of placental location predict fetal birth weight in diamniotic-dichorionic twins?. *J ultrasound Med*, Issue 26, pp. 187-191.
- Christensen H, P. B. P. E. P. I. J. P., 2016. Short stature: comparison of WHO and national growth standards/references for height.. *PLoS ONE*, 6(11), p. e0157277.
- Cunningham, F. G., 2010. *Williams Obstetrics*. s.l.:McGraw-Hill.
- Devarajan K, K. S. R. J., 2012. Placental Location and Newborn Weight. *J Obstet Gynaecol Can*, 4(34), pp. 325-329.
- Frank P. Hadlock, R. B. H. R. J. C. R. L. D. S. K. P., 1984. Sonographic Estimation of Fetal Weight. *Radiology*, 150(2).
- Fraser A, T. K. M.-W. C., 2010. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*, Volume 121, p. 2557.
- Fritz, M. A. & Speroff, L., 2011. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. s.l.:Lippincott Williams & Wilkins.
- Goldstein RF, A. S. R. S., 2017. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes. *JAMA*, 21(317), pp. 2207-2225.
- Hochner H, F. Y. C.-M. R., 2012. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*, Volume 125, p. 1381.
- Juarez SP, M. J., 2013. Revisiting the Effect of Maternal Smoking during Pregnancy on Offspring Birthweight: A Quasi-Experimental Sibling Analysis in Sweden. *PLoS ONE*, April, 8(4), p. e61734.
- Juliusson P, R. M. H. K. H. R. B. R., 2011. Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: prevalence below -2 and above +2 SD and the effect of breastfeeding.. *Arch Dis Child*, 10(96), pp. 916-921.
- Kiserud T, P. G. C. G. W. M. C. J. N. J. L. e. a., 2017. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight.. *PLoS Med*, Volume 14, pp. 1-36.
- Liberati M, R. Z. P. P. S. C. C. T. G., 1997. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with lateral placentas. *J Perinat Med*, Issue 25, pp. 133-138.

- MacLeod S, K. J., 1988. The effects of maternal age and parity on birthweight: a population-based study in New York City. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, Issue 26, pp. 11-19.
- Magann EF, D. D. T. K. L. G. M. J. N. J., 2007. Second trimester placental location as a predictor of an adverse prernancy outcome. *J Perinatol*, Issue 27, pp. 9-14.
- Mary E. Norton, L. M. S. V. A. F., 2017. *CALLEN'S ULTRASONOGRAPHY IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, SIXTH EDITION*. Philadelphia: ELSEVIER.
- Rodriguez-Thompson, 2017. *Cigarette smoking: impact on pregnancy and the neonate*. [Online]
[Accessed 2017].
- Sadler, T., 2012. *Medical Embryology*. ?: LWW.
- Silvia Sookoian, T. F. G. A. L. B. C. J. P., 2013. Fetal metabolic programming and epigenetic modifications: a systems biology approach. *Pediatric Research*, 73(4).
- Standring S, B. N. C. P. C. A. G. M. H. J. J. D. M. V. N. R., 2008. Upper Genital Tract. In: S. Standring, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. s.l.:Elsevier, pp. 1290-1291.
- Wang Y, T. T. A. T. H. T., 2011. The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations. *Arch Gynecol Obstet*, Issue 284, pp. 31-37.
- WHO, 2009. *Child growth standards*. [Online]
Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/wfa_girls_p_exp.txt
[Accessed 2017].
- WHO, 2009. *Child growth standards*. [Online]
Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/wfa_boys_p_exp.txt
[Accessed 2017].
- WHO, M. G. R. S. G., 2006; Suppl: 76-85. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica*.
- Wilcox MA, C. A. J. I., 1996. The effects of parity on birthweight using successive pregnancies. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, Volume 75, pp. 459-463.

Lista lucrărilor științifice publicate în cadrul studiilor doctorale

1.**Trăistaru A**, Vlădăreanu R, Vlădăreanu S, 2016. Is it time to reconsider fetal growth charts?, Gineco.eu, Scopus CiteScore 0.12, 12(4), pp. 187-189, DOI: [10.18643/gieu.2016.187](https://doi.org/10.18643/gieu.2016.187) , <http://gineco.eu/index.php/arhiv/74314>

2.**Trăistaru A**, Vlădăreanu S, Vlădăreanu R, 2017. The influence of placental hormones and insulin-like growth factors in fetal growth and development. Gineco.eu, Scopus CiteScore 0.12, 13(2), pp. 82-84, DOI: [10.18643/gieu.2017.82](https://doi.org/10.18643/gieu.2017.82) , <http://gineco.eu/index.php/arhiv/74340>