

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL GENETICĂ MEDICALĂ**

**Optimizarea screening-ului genetic prenatal  
și a diagnosticului pozitiv  
al malformațiilor fetale**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Coordonator științific:**

**Prof. Univ. Dr. SEVERIN EMILIA**

**Doctorand:**

**VOICU (TUDOR) VIORICA**

**BUCUREȘTI**

**2018**

## Cuprinsul tezei de doctorat

1. Introducere.....	8
2. Stadiul actual al cunoașterii.....	11
2.1. Screening-ul de prim și al doilea trimestru.....	11
2.1.1. Screening-ul combinat de prim trimestru - Dublu test.....	12
2.1.1.1. Introducere.....	12
2.1.1.2. Istoric.....	12
2.1.1.3. Markerii biochimici.....	12
2.1.1.4. Sensibilitate și specificitate.....	15
2.1.1.5. Managementul rezultatelor screening-ului.....	17
2.1.2. Triplu și cvadruplu test.....	18
2.1.2.1. Introducere.....	18
2.1.2.2. Markerii biochimici.....	18
2.1.2.3. Concluzii.....	19
2.2. Testarea genetică prenatală non-invazivă prin ADN liber fetal (NIPT).....	20
2.2.1. Introducere.....	20
2.2.2. ADN-ul liber fetal.....	20
2.2.3. Tehnicile testării prenatale non-invazive.....	20
2.2.3.1. Secvențierea masivă paralelă cantitativă totală (shotgun) - MPSS.....	21
2.2.3.2. Secvențierea masivă paralelă cantitativă țintită (targeted).....	21
2.2.3.3. Polimorfismul singular de nucleotide (SNP).....	21
2.2.4. Sensibilitate și specificitate.....	22
2.2.5. Indicațiile NIPT.....	24
2.2.6. Limitările NIPT.....	26
2.3. Ecografia fetală.....	27
2.3.1. Introducere.....	27
2.3.2. Ecografia fetală de prim trimestru.....	27
2.3.3. Ecografia fetală de trimestrul II.....	32
2.3.4. Ecografia fetală de trimestrul III.....	35
2.4. Biopsia de vilozități coriale.....	36
2.4.1. Introducere.....	36
2.4.2. Indicații.....	36
2.4.3. Contraindicații.....	37

2.4.4.	Tehnica procedurii.....	37
2.4.5.	Tehnica procedurii în sarcina gemelară.....	38
2.4.6.	Recomandări postprocedurale.....	39
2.4.7.	Evaluarea genetică.....	40
2.4.8.	Complicații postprocedurale.....	40
2.5.	Amniocenteza.....	44
2.5.1.	Introducere.....	44
2.5.2.	Indicații.....	44
2.5.3.	Contraindicații.....	45
2.5.4.	Tehnica procedurii.....	45
2.5.4.1.	Evaluarea ecografică.....	45
2.5.4.2.	Reguli de asepsie.....	46
2.5.4.3.	Anestezia locală.....	46
2.5.4.4.	Puncția și extragerea lichidului.....	46
2.5.5.	Tehnica procedurii la sarcinile multiple.....	49
2.5.6.	Analiza genetică.....	50
2.5.7.	Recomandări postprocedurale.....	51
2.5.8.	Complicații.....	51
3.	Metodologia cercetării.....	53
3.1.	Justificarea alegerii temei.....	53
3.2.	Scopul și obiectivele lucrării.....	55
3.2.1.	Scopul lucrării.....	55
3.2.2.	Obiectivele lucrării.....	55
3.3.	Ipotezele cercetării.....	56
3.4.	Structura lotului.....	57
3.4.1.	Criterii de includere și excludere.....	58
3.4.2.	Limitări de culegere a datelor de la pacienți.....	58
3.5.	Metodele de cercetare.....	59
3.6.	Variabilele analizate.....	60
3.6.1.	Variabilele independente.....	60
3.6.2.	Variabilele dependente.....	61
4.	Prezentarea rezultatelor cercetării.....	62
4.1.	Analiza univariată a datelor.....	62
4.1.1.	Vârsta.....	62

4.1.2.	Numărul de nașteri.....	64
4.1.3.	Modalitatea de obținere a sarcinii.....	65
4.1.4.	Antecedentele heredocolaterale.....	66
4.1.5.	Antecedentele personale.....	67
4.1.6.	Educația.....	68
4.1.7.	Ocupația.....	69
4.1.8.	Mediul rezidențial.....	70
4.1.9.	Statusul matrimonial.....	71
4.1.10.	Religiozitatea.....	72
4.1.11.	Sursele de informare privind protocolul de urmărire a sarcinii.....	73
4.1.12.	Preocuparea față de riscul de naștere a unui copil cu malformații.....	74
4.1.13.	Evaluarea utilității identificării precoce a riscului de malformații.....	75
4.1.14.	Cunoașterea definerii sindromului Down.....	76
4.1.15.	Cunoașterea definerii malformației fetale.....	77
4.1.16.	Cunoașterea semnificației metodelor de screening al malformației.....	78
4.1.17.	Cunoașterea definerii amniocentezei.....	79
4.1.18.	Cunoașterea situațiilor care impun amniocenteza.....	80
4.1.19.	Cunoașterea ecografiei.....	81
4.1.20.	Ecografia: screening sau diagnostic?.....	82
4.1.21.	Cunoașterea tipurilor de investigații în sarcină.....	83
4.1.22.	Atitudinea la momentul unui diagnostic pozitiv.....	84
4.1.23.	Responsabilitatea în cazul nașterii unui copil cu malformații.....	85
4.1.24.	Factorii care influențează decizia continuării investigațiilor.....	86
4.1.25.	Calitatea informațiilor primite de la medic.....	87
4.1.26.	Momentul atașamentului fetal.....	88
4.1.27.	Opțiunea de întrerupere a sarcinii în cazul unui diagnostic pozitiv.....	89
4.1.28.	Factorii de influențare a opțiunii de întrerupere a sarcinii.....	90
4.1.29.	Informațiile necesare în cazul unui diagnostic pozitiv.....	91
4.1.30.	Utilitatea unui material informativ.....	92
4.2.	Analiza bivariată a datelor.....	93
4.2.1.	Cunoașterea definerii sindromului Down.....	94
4.2.2.	Cunoașterea definerii malformației fetale.....	96
4.2.3.	Cunoașterea metodelor de screening.....	98
4.2.4.	Cunoașterea amniocentezei.....	100

4.2.5.	Cunoașterea situațiilor în care este necesară amniocenteza.....	102
4.2.6.	Cunoașterea ecografiei fetale.....	104
4.2.7.	Ecografia: screening sau diagnostic?.....	106
4.2.8.	Cunoașterea tipurilor de investigații în sarcină.....	109
4.2.9.	Responsabilitatea în cazul nașterii unui copil cu malformații.....	114
4.2.10.	Factorii care influențează decizia continuării investigațiilor.....	120
4.2.11.	Calitatea informațiilor primite de la medic.....	126
4.2.12.	Momentul atașamentului fetal.....	128
4.2.13.	Opțiunea de întrerupere a sarcinii în cazul unui diagnostic pozitiv.....	132
4.2.14.	Factorii de influențare a opțiunii de întrerupere a sarcinii.....	135
4.2.15.	Informațiile necesare în cazul unui diagnostic pozitiv.....	139
4.2.16.	Utilitatea unui material informativ.....	149
5.	Sinteza și valorificarea cercetării.....	152
5.1.	Sinteza datelor.....	152
5.1.1.	Puterea de diferențiere a caracteristicilor analizate.....	152
5.1.1.1.	Puterea de diferențiere a caracteristicilor dependente.....	154
5.1.1.2.	Puterea de diferențiere a caracteristicilor independente.....	155
5.1.1.3.	Discuție.....	156
5.1.2.	Profilul pacientelor.....	159
5.1.2.1.	Profilul pacientei neinformate.....	161
5.1.2.2.	Profilul pacientei informate.....	163
5.2.	Valorificarea cercetării.....	166
5.2.1.	„Scorul”. Propunere de scor rapid de evaluare a nivelului de informare a pacientelor.....	166
5.2.2.	„Broșura”. Materialul realizat pentru atingerea obiectivelor studiului.....	167
6.	Concluzii.....	184
6.1.	Concluzii.....	184
6.2.	Planuri de viitor.....	188
7.	Bibliografie.....	189
8.	Anexe.....	200

## Introducere

Anomalia congenitală este definită ca orice defect structural observat la naștere. Aceste defecte pot fi cauzate de factori genetici sau post expunere la factori de mediu, totuși pentru majoritatea etiologia rămâne necunoscută.

Există termeni specifici ce descriu anomaliile congenitale:

- Malformațiile sunt defecte ale organelor sau părților corpului datorate unui proces intrinsec de dezvoltare anormal.
- Deformările sunt anomalii ale părților corpului datorate unor forțe mecanice extrinseci ce modifică intrauterin o structură corect formată.
- Displaziile se referă la anomalii ce rezultă din organizarea anormală a celulelor în țesuturi.
- Sindromul este definit ca o suită de anomalii ce se petrec împreună, prezentând semne și simptome specifice.

Malformațiile sunt defecte ale organelor sau părților corpului datorită unei dezvoltări defectuoase. În procesul dezvoltării, o structură nu este formată, este formată parțial sau este formată într-un mod anormal.

Cel mai des malformațiile sunt rezultatul unui defect în dezvoltarea embrionică. Așadar, majoritatea au loc înainte de 8 săptămâni post concepție. Există totuși și malformații ce apar după această perioadă, în organe care se dezvoltă sau continuă să se dezvolte, ca de exemplu sistemul nervos central, organele genitale interne și externe, dinții.

Principalii factori cauzatori de malformații fetale sunt genetici și factori de mediu teratogeni. Malformațiile cu etiologie necunoscută sunt cel mai probabil datorate unei condiții monogenice neidentificată încă, mutații somatice apărute la un stadiu precoce al dezvoltării, combinații de factori genetici, sau patologii multifactoriale ce rezultă din interacțiunea a multiple gene sau factori de mediu.

Malformațiile sunt clasificate ca majore și minore. Malformațiile majore sunt cele care au implicații medicale și sociale. Acestea pot fi incompatibile cu viața, să amenințe viața, să necesite operații chirurgicale complexe. Prevalența malformațiilor majore este de 2-4%, depinzând în funcție de populația interviuată și de metodele de diagnostic disponibile.

Malformațiile minore au în special semnificație cosmetică. Foarte rar au implicații medicale sau necesită rezolvare chirurgicală. Ele reprezintă o variație normală în populația generală. Malformațiile minore sunt comune, totuși prevalența acestora în populație variază foarte mult în studii.

Istoria screening-ului și diagnosticului antenetal debutează în 1958, o dată cu prima lucrare publicată despre ecografia antenatală, urmată în 1968 de primul diagnostic de trisomie 21 realizat antenetal. În 60 de ani, screening-ul și diagnosticul antenatal s-au dezvoltat continuu, ajungând să fie la momentul actual parte din rutina urmăririi prenatale. Îmbunătățirile tehnologice, ale tehnicilor de scanare ecografică și testelor diagnostice au condus la creșterea sensibilității și specificității metodelor de screening și diagnostic antenatal al malformațiilor fetale.

Principalele metode de screening antenatal al malformațiilor fetale utilizate actual se pot realiza încă din primul trimestru de sarcină cu ajutorul dublu testului. Trimestrul al doilea are ca și principală metodă triplul test. Multiple variante ale acestora, cu axare pe diverse combinații de hormoni și markeri specifici sarcinii au apărut, oferind rate mari de detecție a principalelor sindroame genetice (Sindrom Down, Edwards și Patau).

La limita dintre screening și diagnostic se află cea mai nouă variantă de testare – non-invazivă (NIPT). NIPT-ul se bazează pe investigarea ADN-ului liber fetal existent în circulația maternă, încă de la 9 săptămâni de sarcină. Lansat în 2011, acesta a prins în doar câțiva ani o mare amploare datorită ratelor mari de specificitate și sensibilitate relevate de studiile internaționale, fără posibilitatea unui consens asupra apartenenței la metodă de screening sau diagnostic.

Ecografia, metodă atât de screening cât și de diagnostic în funcție de defectele observate, se bucură de deschidere din partea pacienților datorită posibilității de interacțiune cu fătul pe care le-o oferă. Ecografia este și cel mai probabil va rămâne cea mai la îndemână metodă de urmărire a stării de bine a fătului datorită costurilor reduse pe care le implică. De asemenea, nu sunt de neglijat, toate studiile și descoperirile realizate în acest domeniu în fiecare an.

Diagnosticul antenatal cuprinde și el o paletă generoasă de metode de testare. Cea mai nou adăugată, oferită cuplurilor cu infertilitate ce apelează la metode artificiale de concepție (specific fertilizarea în vitro) este diagnosticul preimplanțat cu realizarea cariotipării produsului de concepție, încă dinaintea introducerii acestuia în uterul mamei. Celelalte

metode, consacrate în lumea obstetricii sunt biopsia de vilozități coriale și amniocenteza. Nici pe acestea nu le-a ocolit evoluția, un mare plus fiind adus prin scăderea marcabilă a ratelor de pierdere a sarcinii post procedură.

Scopul primar al screening-ului și diagnosticului antenatal al malformațiilor fetale este cel de prevenție în apariția malformațiilor fetale majore cu impact puternic medical, social și mai ales psihologic. Trebuie reținut și faptul că un diagnostic antenatal cert oferă posibilitatea unei pregătiri prealabile a unor posibile tratamente (chirurgicale și medicamentoase) spre un mai bun management al viitorului nou-născut.

Și atunci, având în față această multitudine de metode de screening și diagnostic antenatal cum putem noi să le optimizăm? ... Rezolvând una dintre problemele perpetuum existente în domeniul medicinei: INFORMAREA.

Într-o eră a tehnologiei, a multiplelor canale de informare disponibile, există totuși o pondere relativ mare de paciente ce nu cunosc principalele metode de screening și diagnostic antenatal al malformațiilor fetale, ce nu înțeleg importanța acestora, în special datorită unor surse de informare eronate sau incomplete.

Încă din 1800, s-a accentuat că pentru realizarea unui diagnostic corect și existența unei compliance crescute a pacientului față de tratament este necesară în primul rând o relație medic-pacient solidă. Timpul însă a trecut de atunci și a adus cu sine progresul, inclusiv în această sferă, discuții intense realizându-se pe tema momentului atașamentului mamei de sarcină și importanța acestuia în deciziile referitoare la sarcină, importanța gradului de religiozitate al pacientei și alte teme menite să influențeze relația medic-pacient. S-au tentat multiple abordări, cel mai nou trend îmbrățișând ideea că mama este liberă să ia decizii în ceea ce privește sarcina, fără influența medicului, dar cu o informare prealabilă pertinentă.

Concluzia celor de mai sus vine să sublinieze nevoia unui studiu extins care să sublinieze în partea generală stadiul actual al cunoașterii cu privire la principalele metode de screening și diagnostic al malformațiilor fetale, partea specială prezentând rezultatele unui studiu despre nivelul de cunoaștere și atitudinea pacientelor cu privire la metodele de screening și diagnostic antenatal și posibile scenarii despre acestea. Finalitatea studiului o prezintă broșura de informare ce vine în sprijinul atât al pacienților, prin limbajul ușor accesibil, eliminarea necesității de informare din surse secundare nesigure cât și în sprijinul medicilor prin apropierea de standardele de urmărire a sarcinii prezente internațional.



## Metodologia cercetării

### Justificarea alegerii temei

Tema aleasă are la bază constatarea în cursul practicii obstetricale a lipsei de informare a pacientelor cu privire la principalele metode de screening și diagnostic antenatal.

Trendul evoluționist continuu al medicinei face ca nevoia de informare a pacientelor să fie în continuă creștere. Având în vedere tendința pacientelor de a apela inițial la mediul virtual (internet), sursă nu întotdeauna de încredere, este imperios necesară realizarea unui protocol informativ pentru acestea.

La nivel mondial, accentul general se pune pe optimizarea relației medic – pacient cu scopul unei complianțe crescute a acestora atât față de metodele de diagnostic, cât și de tratament.

Implicațiile unui produs de concepție anormal genetic sau structural sunt complexe, acoperind atât planul socio-economic, cât poate mult mai important planul psihologic.

Tot acest cadru creează necesitatea unui studiu al nivelului de cunoștințe al pacientelor cu privire la principalele metode de screening și diagnostic antenatal, corelarea acestora cu principalele caracteristici demografice (vârstă, nivel de studii, mediu de proveniență, religie) și încercarea de a optimiza în funcție de rezultate relația medic – pacient.

În plus, Strategia Națională de Sănătate 2014-2020, ”Sănătate pentru prosperitate”, referindu-se la starea de sănătate a gravidei și copilului ca prioritate a sănătății publice, prevede ca măsură și direcție de acțiune:

*„e. Creșterea gradului de informare a populației generale și țintirea familiilor și copiilor cu risc crescut, vulnerabile, prin măsuri de intervenție la nivel de comunitate (outreach) pentru informare, educare și consiliere ajustate nevoilor. (4.1 Aria strategică de intervenție 1: Sănătate publică, OG.1. Îmbunătățirea stării de sănătate și nutriție a femeii și copilului”, Obiectivul Strategic 1.1. Îmbunătățirea stării de sănătate și nutriție a mamei și copilului și reducerea riscului de deces infantil și matern, Anexa 1, pag. 30 – 31).*

În acest context, Ministerul Sănătății va derula 5 programe naționale de screening cu finanțare europeană nerambursabile. Unul dintre aceste programe este dedicat Mamei și Copilului:

*”În primă etapă vor fi alocate 3 milioane de euro pentru dezvoltarea registrelor naționale pentru programele regionale de îngrijire a gravidei și copilului și pentru*

*organizarea programe de formare profesională specifică pentru personalul implicat în îngrijirea gravidei și copilului. Programele de formare vor putea include personal medical din toate cele 8 regiuni de dezvoltare ale României.*

*În cea de-a doua etapă vor fi implementate programe și servicii de sănătate de prevenție, depistare precoce, diagnostic și tratament precoce prenatal: consult medicina de familie, consult de specialitate obstetrică-ginecologie, analize laborator, analize prenatale: test combinat (trimestrul I): ecografie, biochimie și interpretarea rezultatului obținut, morfologia fetală de trimestrul II (ecografia morfologică), amniocenteza etc. Tot în contextul proiectelor vor putea fi achiziționate echipamente necesare activităților. Pentru etapa II vor fi alocate 16 milioane de euro (2 milioane de euro pentru fiecare regiune de dezvoltare). ”*

<http://www.ms.ro/2017/10/06/ministerul-sanatatii-va-demara-5-programe-nationale-de-screening-cu-finantare-europeana-nerambursabila/> [110]

Acestea sunt doar câteva dintre motivele care justifică alegerea temei studiului doctoral și interesul pentru creșterea gradului de informare a femeilor gravide. Prin educarea acestora se vizează responsabilizarea lor și implicarea lor în luarea deciziilor legate de propria sănătate (gravidele pot lua decizii despre sănătatea lor în cunoștință de cauză, dacă sunt în măsură să acceseze toate informațiile relevante necesare, într-un format ușor de înțeles).

## **Scopul și obiectivele lucrării**

### **Scopul lucrării**

Utilizarea optimă a metodelor de screening și diagnostic prenatal prin creșterea gradului de informare și educare a pacientelor cu privire la detectarea unui risc potențial de anomalie congenitală / detectarea prezenței sau absenței anomaliei congenitale prin tehnici invazive sau neinvazive

### **Obiectivele lucrării**

1. Certificarea nivelului de informare al pacientelor gravide cu privire la principalele metode de screening și diagnostic prenatal și identificarea principalelor nevoi ale acestora.
2. Identificarea determinantilor (biologici, socio-demografici, atitudinali) ai nivelului de cunoaștere privind metodele de screening și diagnostic prenatal al malformațiilor fetale
3. Crearea și implementarea la nivel național a unui material informativ (denumită în continuare „broșură”) cu expunere detaliată a principalelor metode de screening și diagnostic,

conform cu rezultatele obținute din Obiectivul 1 și 2, pentru a crește capacitatea pacientelor de a lua o decizie informată, cu impact:

- a. La nivel de CUNOAȘTERE: prin punerea la dispoziție de informații pertinente privind metodele de screening și diagnostic antenatal al malformațiilor fetale
- b. La nivel de ATITUDINE: prin scoaterea în evidență a consecințelor ce pot rezulta în cazul asumării unor atitudini riscante.

### **Ipotezele cercetării**

**IPOTEZA 1:** Pacientele prezintă un grad de informare scăzut privind malformațiile fetale și modul de diagnosticare al acestora

**IPOTEZA 2:** Resursele biologice, sociale și atitudinale pe care pacientele le au disponibile influențează atitudinea acestora față de malformațiile fetale, în două feluri:

- a) DIRECT
- b) INDIRECT: influențează nivelul de cunoaștere privind malformațiile fetale, care la rândul său influențează atitudinea față de malformațiile fetale

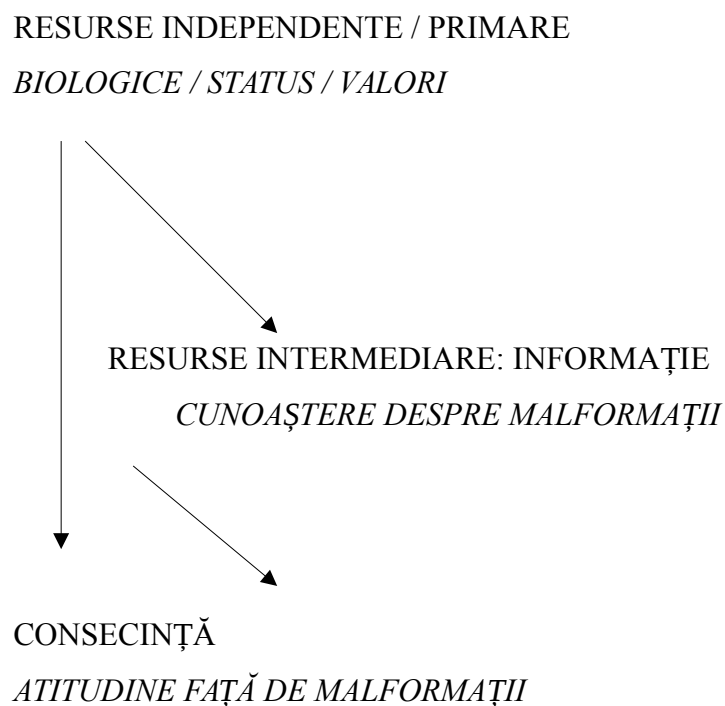


Fig. 1 Schema teoretică. Lanțul causal

## **Structura lotului**

Studiul prezentat este un studiu retrospectiv realizat în perioada octombrie 2016 – iunie 2017 în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică – Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu".

Metoda de studiu este reprezentată de ancheta de opinie pe baza de interviu structurat. Instrumentul folosit în cadrul acestei metode este chestionarul de opinie autoaplicat conținând 31 de întrebări închise și deschise. Lotul studiat este compus din 364 de cazuri, paciente ce au răspuns întrebărilor chestionarului și au semnat consimțământul informat pentru prelucrarea datelor. S-au depus toate eforturile astfel încât subiecții să fie selectați aleatoriu sau cvasi-aleatoriu și selecția acestora să nu fie supusă unor directivități care să influențeze reprezentativitatea eșantionului ales.

Pentru asigurarea reprezentativității, s-a ținut cont de informațiile oficiale avute la dispoziție privind internările din Spitalul Clinic de Obstetrică – Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu" în anul 2016 (6,524 cazuri). Variabilele de ponderare avute la dispoziție și folosite în ponderare au fost VÂRSTĂ, EDUCAȚIE și OCUPAȚIE. Variabila MEDIU REZIDENȚIAL, deși în construcția structurii chestionarului se dorea a fi folosită și ea drept variabilă de ponderare, nu a putut fi folosită datorită lipsei datelor în acest sens din baza de date privind internările din Spitalul Clinic de Obstetrică – Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu".

În urma analizei diferenței dintre structura internărilor din Spitalul Clinic de Obstetrică – Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu" și structura respondentelor din cercetarea noastră, a rezultat că structura eșantionului prezintă resurse de vârstă și simbolice ceva mai ridicate decât structura internărilor din anul 2016 (respondente ceva mai tinere, cu mai multă educație și pondere mai ridicată de persoane întreprinzătoare).

Aceste diferențe au fost neutralizate în urma ponderării bazei de date, rezultând un eșantion ponderat reprezentativ, cu structura asemănătoare cu cea identificată pe baza analizei internărilor din Spitalul Clinic de Obstetrică – Ginecologie "Prof. Dr. Panait Sîrbu" în anul 2016. Ponderarea a fost una de tip rim weighting, cu coeficienți rezultați din ponderarea succesivă a fiecăreia dintre cele trei variabile de ponderare (vârstă, educație, ocupație).

## **Criterii de includere și excludere**

### **Criterii de includere**

- a. Paciente gravide sau lehuze (primele 7 zile post-partum) la momentul realizării interviului
- b. Paciente capabile să scrie și să citească pentru a completa individual, fără a fi influențate
- c. Paciente cu vârsta minimă 16 ani, pentru a putea semna individual consimțământul informat (în practica obstetricală, vârsta de 16 ani este cea minimă pentru decizii legale cu privire la situația medicală personală și a fătului)

### **Criterii de excludere**

- a. Paciente ce nu au finalizat completarea interviului sau nu au semnat consimțământul informat.

## **Limitări de culegere a datelor de la paciente**

În ciuda eforturilor depuse de a obține completarea răspunsurilor din chestionar de către toate pacientele care au corespuns criteriilor de includere și cărora li s-a propus aplicarea chestionarului, o parte din acestea fie au refuzat, fie nu au răspuns la toate întrebările din chestionar, fie nu au semnat consimțământul informat.

Astfel, dintr-un număr total de 450 de paciente care au corespuns criteriilor de includere și cărora li s-a propus chestionarul de opinie spre citire și completare, am obținut răspunsuri complete de la 364 dintre acestea. A rezultat astfel o rată de răspuns de 81%, respectiv o rată de refuz de 19%.

Faptul că o pondere semnificativă din paciente (19% din total cele abordate, adică aproximativ o cincime) a refuzat să răspundă denotă o lipsă de interes față de subiectul malformațiilor fetale și a metodelor de screening și diagnostic, aspect ce reprezintă însuși principalul motiv de realizare a cercetării noastre.

## **Variabilele analizate**

### **Variabilele independente**

Variabilele independente au fost construite în funcție de tipurile de resurse determinante

#### **Resursele biologice**

- Vârsta
- Familiaritatea cu situația de maternitate
  - Numărul de nașteri
  - Modalitatea de obținere a sarcinii
- Antecedentele
  - Heredocolaterale
  - Personale

#### **Resursele social-simbolice**

- Statusul social
  - Educație
  - Ocupație
  - Mediu de proveniență
- Statusul matrimonial

#### **Resursele atitudinale**

- Religiozitate
- Sursele preferate de informare privind protocolul de urmărire a sarcinii
- Preocuparea față de riscul de naștere a unui copil cu malformații congenitale
- Evaluarea utilității identificării precoce a riscului de malformații fetale

## **Variabilele dependente**

Variabilele dependente au fost cele privind cunoașterea și atitudinea față de metodele de screening și diagnostic al malformațiilor fetale (pe scurt, în titlurile următoare, “subiectul cercetării”)

### **Cunoașterea subiectului cercetării**

- Cunoașterea sindromului Down
- Cunoașterea malformației fetale
- Cunoașterea semnificației testelor de screening al malformațiilor fetale
- Cunoașterea metodelor de diagnostic pozitiv al malformațiilor fetale
  - Biopsia de vilozități coriale
  - Amniocenteza
  - Ecografia

### **Atitudinea față de subiectul cercetării**

- Atitudinea la momentul unui diagnostic pozitiv de malformație fetală – întreruperea sau continuarea sarcinii
- Responsabilitatea pentru nașterea unui copil cu malformații fetale
- Factorii care influențează continuarea investigațiilor
- Evaluarea calității informației privind screening / diagnostic primită de la medici
- Momentul atașamentului față de făt
- Factori ce influențează decizia în momentul unui diagnostic pozitiv de malformație fetală
- Utilitatea broșurii de informare

## Valorificarea cercetării

### „Scorul”. Propunere de scor rapid de evaluare a nivelului de informare a pacienților

Pe baza analizei acestor diferențieri, propunem următorul scor de evaluare a nivelului de cunoaștere al pacienților privind malformațiile fetale și principalele metode de screening și diagnostic al acestora. Observație: în urma analizelor bivariate, considerăm că variabilele „Modalitate de obținere a nașterii” și „Religiozitate” diferențiază slab, drept pentru care nu le includem în construcția scorului.

Tabel 5.2. Scor rapid de evaluare a nivelului de informare a pacienților

		<b>PUNCTAJ</b>	<b>SCOR</b>
VÂRSTA	35+ ANI	+ 1	_
NR NAȘTERI	0	+ 1	
	2+	- 1	_
EDUCAȚIE	PRIMARE	- 2	
	MEDII	- 1	
	SUPERIOARE	+ 2	_
OCUPAȚIE	FĂRĂ	- 1	
	ANGAJATĂ	+ 1	_
REZIDENȚĂ	RURAL	- 2	
	URBAN	+ 2	_
UTILITATE ESTIMARE	NU	- 1	
PRECOCE RISC	DA	+ 1	_
<b>TOTAL</b>			_

Intervalul în care variază acest scor este între -4 și 8. Propunem drept scor de atenționare tot ce este sub 2.

Considerăm calcularea acestui scor ca fiind utilă pentru practica medicală obstetricală, ușurând identificarea categoriilor de pacienți cu deficit de cunoaștere.



## **„Broșura”. Materialul realizat pentru atingerea obiectivelor studiului**

Pe baza analizei datelor din cercetare și îndeosebi pe baza concluziilor trase, care au evidențiat un nivel scăzut de cunoaștere al pacientelor privind metodele de screening și diagnostic al malformațiilor fetale, am elaborat un material informativ („broșura”), redactat într-un limbaj adecvat publicului larg, ce ne dorim a fi implementat la nivel național. Broșura se adresează acelor subiecte, operaționalizate prin întrebări în chestionarul de opinie, la adresa cărora pacientele au dat dovadă de un nivel scăzut de cunoaștere. Realizarea acestui material informativ vine să îndeplinească cel de-al treilea obiectiv al studiului doctoral.

În rândurile următoare prezentăm această propunere de material informativ.

\* \* \*

### **Screening-ul și diagnosticul malformațiilor fetale**

#### **- Tot ce trebuie să știți -**

***Broșura de față vine în completarea discuțiilor purtate cu medicul care vă îngrijește sarcina. Nu ezitați să puneți întrebări, să vă prezentați temerile și să anunțați orice probleme apar în cursul sarcinii!***

*Ce este malformația fetală?*

Malformațiile fetale sunt defecte ce pot apărea la nivelul țesuturilor, organelor sau părților corpului. Acestea pot să fie de cauză genetică sau datorită unor factori de mediu teratogeni (factori externi ce pot influența negativ dezvoltarea normală a fătului).

Există malformații fetale majore – unele incompatibile cu viața, celelalte cu implicații majore medicale, sociale și psihologice asupra viitorului nou-născut. În această categorie se încadrează și sindroamele cele mai cunoscute – Sindromul Down, Edwards și Patau.

O a doua categorie cuprinde malformațiile fetale minore – ce au cel mai adesea doar semnificație cosmetică fără implicații medicale asupra noului născut. Ele reprezintă variațiuni ale normalului.

Corpul uman are la baza sa, ca și piatră de temelie, celula. În interiorul fiecărei celule se regăsesc mici structuri denumite cromozomi (purători ai informației genetice). Fiecare celulă umană are 23 de perechi de cromozomi, rezultând un număr de 46 în total. Dintre aceștia 2 sunt cei care dau sexul viitorului făt (XX – fată, XY – băiat). Malformațiile genetice fetale apar atunci când o problemă apărută la ovulul mamei sau spermatozoidul tatălui se transmit

viitorului copil, practic existând fie un cromozom în plus, fie unul în minus, sau uneori doar un fragment al unui cromozom fiind afectat.

#### *Ce este Sindromul Down?*

Sindromul Down, ce este cunoscut de asemenea ca și Trisomia 21 (T21) este cauzat de existența în fiecare celulă a unui cromozom 21 în plus.

Persoanele afectate de sindromul Down prezintă afectare atât intelectuală cât și probleme de sănătate. Din punct de vedere intelectual nimeni nu poate să știe cât de afectat o să fie un copil cu sindrom Down, existând variante blânde (mici dificultăți în îndeplinirea unor activități cotidiene) și variante severe (intelect foarte scăzut cu dependența continuă de o persoană inclusiv pentru activitățile necesare supraviețuirii – hrănire, igienă personală).

Problemele de sănătate cele mai des întâlnite la un copil cu sindrom Down sunt cele cardiace, de vedere și auz. Acestea ca și cele legate de intelect variază ca și gravitate în funcție de fiecare caz în parte.

Principalele trăsături faciale, foarte ușor de recunoscut – ochii migdalați, urechile situate mai jos pe cap, fața rotundă – fac și ele parte din caracteristicile acestui sindrom.

Sindromul Down se întâlnește la 1 din 1000 nou-născuți.

#### *Ce este Sindromul Edwards și ce este Sindromul Patau?*

Sindromul Edwards mai este cunoscut ca și Trisomia 18 (T18) și este datorat existenței în fiecare celulă a unui cromozom 18 în plus.

Sindromul Patau mai este cunoscut ca și Trisomia 13 (T13) și este datorat existenței în fiecare celulă a unui cromozom 13 în plus.

Aceste două sindroame sunt definite de malformații fetale majore (afectare severă cardiacă sau cerebrală), fiind în cele mai multe cazuri incompatibile cu viața, feții decedând în uter sau foarte repede după naștere.

Sindromul Edwards afectează aproximativ 1 din 3000 nou-născuți pe când Sindromul Patau 1 din 5000.

Trebuie să știți că există metode de screening și diagnostic pentru majoritatea malformațiilor fetale. Cunoscându-le și accesându-le la momentul oportun, numărul de nou-născuți cu malformații fetale severe scade în mod considerabil.

### *Testele de screening*

Scopul testelor de screening este detectarea persoanelor susceptibile să dezvolte o boală. Acest lucru permite orientarea acestora către metode de diagnostic cert, accesul la tratament sau posibilitatea unei decizii cu privire la problema de sănătate, cât mai rapid.

Pe parcursul sarcinii, testele de screening au rolul de a descoperi riscul ca fătul să prezinte un sindrom cu multiple implicații medicale asupra sănătății sale.

Aceste teste nu sunt sigure existând cazuri în care viitorii părinți sunt anunțați de posibilitatea existenței unei afecțiuni a fătului când de fapt nu există, și invers.

### *Testele de diagnostic*

Așa cum am explicat, testele de screening pot doar să prezinte riscul existenței unei probleme. Este nevoie ulterior de o altă investigație, una de diagnostic, care să poată să ofere un răspuns clar de tipul "DA" sau "NU" pentru existența unei malformații fetale.

### *Sensibilitate / Specificitate*

La fiecare dintre testele de screening și diagnostic veți observa folosirea termenilor de sensibilitate și specificitate. Acestea sunt două unități de măsură folosite pentru a descrie cât de eficient și sigur este un test.

Sensibilitate = reprezintă șansa ca testul să ofere un rezultat pozitiv pentru o problemă unei persoane care întradevăr are acea problemă.

Specificitate = reprezintă șansa ca testul să ofere un rezultat negativ pentru o problemă unei persoane care întradevăr este sănătoasă.

Practic, ca un test să fie sigur, atât sensibilitatea cât și specificitatea trebuie să tindă la 100%.

### *Testele de screening și diagnostic efectuate pe timpul sarcinii*

Cele 40 de săptămâni de sarcină se împart în trei trimestre:

- Trimestrul I: 0-13 săptămâni
- Trimestrul II- 14 – 27 săptămâni
- Trimestrul III – 28- 40 (42) săptămâni

În cursul primului trimestru se pot efectua:

- Testarea non-invazivă prenatală (NIPT) – este o metodă de screening ce se realizează începând cu 9-10 săptămâni de sarcină

- Dublu test – este o metodă de screening ce se realizează în jurul a 11-13 săptămâni de sarcină

- Biopsia de vilozități – metodă de diagnostic ce se realizează între 10 -14 săptămâni de sarcină

- Morfologia de trimestrul I – metodă ecografică de screening și diagnostic realizată între 11-13.6 săptămâni de sarcină (sau la momentul la care fătul are lungimea între 45 și 84 mm)

În cursul celui de-al doilea trimestru se pot efectua:

- Triplu test / Cvadruplu test – este o metodă de screening ce se realizează între 15-18 săptămâni de sarcină

- Amniocenteza – este o metodă de diagnostic ce se realizează după 16 săptămâni de sarcină

- Morfologia de trimestrul II – este o metodă ecografică de screening și diagnostic realizată între 18-22 săptămâni de sarcină

În cursul celui de-al treilea trimestru se pot efectua:

- Morfologia de trimestrul III – este o metodă ecografică de screening și diagnostic realizată în jurul a 32 săptămâni de sarcină

### ***Dublu și triplu test***

Aceste teste reprezintă cea mai uzuală metodă de screening în vederea detectării riscului de apariție a sindroamelor Down, Edwards și Patau (în cazul triplului test adăugându-se și defectele de tub neural). Dublul test se adresează screening-ului de prim trimestru pe când triplul test, metodă cu o rată de sensibilitate și specificitate discret mai scăzută, este rezervat pacienților aflate în trimestrul II de sarcină.

#### *Ce implică aceste teste?*

Pentru realizarea ambelor teste este necesară recoltarea de sânge matern, procedura fiind identică cu cea folosită pentru recoltarea analizelor uzuale.

Din sângele matern se dozează markeri biochimici și hormoni specifici sarcinii.

Analiza acestor markeri este corelată ulterior cu măsurătorile ecografice specifice morfologiei de prim trimestru (Vezi: Morfologie trimestrul I).

*Pot aceste teste afecta copilul sau pe mine?*

Nu există nici un fel de risc pentru mamă sau făt datorate acestor teste. Trebuie totuși reținut faptul că aceste teste fiind neinvazive nu oferă un răspuns sigur vis-a-vis de existența unei malformații a viitorului copil.

*Trebuie să fac aceste teste?*

Aceste teste nu sunt obligatorii, decizia de efectuare fiind în întregime a dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate oferi informații suplimentare necesare, nu ezitați să le solicitați, iar dumneavoastră puteți opta conform cu ceea ce considerați confortabil.

*Ce se poate întâmpla dacă nu fac aceste teste?*

Refuzul de a efectua unul dintre aceste teste de screening nu implică neapărat eșecul de a depista o malformație fetală. Puteți să optați pentru efectuarea unei morfologii de trimestrul I și mai apoi de trimestrul II.

Este totuși important de reamintit faptul că există și alte malformații ce pot modifica markerii biochimici și hormonali dar care nu oferă imagini ecografice caracteristice, iar refuzul de a efectua aceste teste poate face ca acestea să fie descoperite ori foarte târziu pe parcursul sarcinii, ori abia după nașterea copilului.

*Ce rezultate pot afla în urma acestor teste?*

Fiind teste de screening acestea calculează riscul ca fătul să prezinte una dintre malformațiile majore, comparând rezultatele dumneavoastră (obținute din analiza de sânge și măsurătorile ecografice) cu niște rezultate standard, considerate normale, în acord cu toate caracteristicile dumneavoastră (vârstă, dacă sunteți fumătoare, dacă sarcina este gemelară, greutatea actuală, metoda de obținere a sarcinii – natural sau prin metode asistate artificial, dacă aveți diabet zaharat, etc.)

În urma acestor calcule o sa reiasă un risc prezentat pe buletinul de analiză ca 1 din X sarcini. Practic, dintr-un grup de X persoane, cu caracteristici foarte apropiate, o persoană prezintă riscul ca fătul să aibă un sindrom. Cu cât grupul de persoane este mai mare cu atât șansa ca dumneavoastră să fiți cea afectată, scade. Dumneavoastră, în acel moment puteți fi acea persoană ce prezintă un risc crescut de a avea un copil cu malformații sau una din celelalte persoane din grup, cu feți sănătoși. Se consideră ca având risc crescut mamele ce prezintă un risc între 1 din 2 până la 1 din 250 de femei. Rezultatele sub 1/ 250 (0,004) se consideră ca având un risc scăzut de a prezenta o malformație fetală.

### *Ce fac dacă aflu că am risc de malformație fetală?*

Un rezultat pozitiv, cu un risc crescut de malformație fetală la unul dintre aceste teste de screening nu oferă o certitudine de existență a acesteia, așadar cel mai important lucru este să vă păstrați calmul. Din 25 de femei testate, 1 poate să primească un rezultat fals pozitiv (mai exact, un risc mărit de malformație fetală ce se infirmă ulterior la testele diagnostice sau la nașterea copilului). Este valabilă și reciprocă, existând cazuri în care riscul la testele de screening este scăzut și copilul totuși prezintă o anomalie, fiind de preferat continuarea urmării sarcinii (morfologie trimestrul II) indiferent de rezultat.

Medicul dumneavoastră o să vă îndrume spre efectuarea unui test diagnostic (în funcție de vârsta gestațională – biopsie de vilozități sau amniocenteză). Bineînțeles, continuarea investigațiilor este alegerea dumneavoastră.

### ***Testarea non-invazivă prenatală (NIPT)***

Testarea non-invazivă prenatală este cea mai nouă metodă de screening. Aceasta se adresează screening-ului de prim trimestru, putând fi realizată începând cu 9 săptămâni de sarcină. NIPT-ul oferă ca și rezultat riscul ca fătul să prezinte unul din sindroamele amintite anterior, cele mai performante permițând detecția și a unor malformații mai puțin grave, dar totuși cu un răsunet medical important (ex: Cri du Chat, Di George, Prader Willi, Angelman).

### *Ce implică acest test?*

Începând încă din primele săptămâni de sarcină în sângele mamei începe să existe ADN fetal. ADN-ul reprezintă moleculele ce codifică informația genetică și formează cromozomul. Testarea non-invazivă prenatală se bazează pe recoltarea de sânge matern, la fel ca la analizele uzuale și analizarea acestuia.

Practic, se desparte ADN-ul matern de cel fetal și acesta se investighează pentru a observa dacă există probleme cu cantitatea unui cromozom ( prea mult sau prea puțin), unele metode putând să ofere răspunsuri și vis-a-vis de calitatea cromozomilor. Deși ratele de specificitate și sensibilitate ale acestui test sunt foarte ridicate (peste cele ale dublu și triplu testului), acesta este încă considerat un test de screening și nu oferă siguranța unui diagnostic de certitudine.

Fiind o metodă ce analizează ADN-ul, NIPT-ul poate să precizeze cu siguranță sexul viitorului copil, dacă optați pentru a îl afla.

*Poate acest test afecta copilul sau pe mine?*

NIPT-ul, așa cum îi spune și numele este o metodă neinvazivă de testare a riscului de malformații fetale. Astfel, acesta nu prezintă nici un risc pentru mamă sau făt.

*Trebuie să fac acest test?*

Nici unul dintre testele de screening existente nu este obligatoriu. Doar dumnevoastră puteți să luați o decizie referitor la efectuarea sau nu a unei testări.

Nu ezitați nici un moment să cereți medicului dumnevoastră orice informații suplimentare necesare pentru a putea să luați o decizie avizată, fără a o regreta ulterior.

*Ce rezultate pot afla în urma acestor teste?*

Rezultatul NIPT-ului se bazează pe încadrarea într-o clasă de risc scăzut sau risc crescut ca fătul să prezinte o malformație fetală. Rezultatele sunt împărțite pe categorii (Trisomie 21, Trisomie 13, Trisomie 18, Triploidii, Anomalii ale cromozomilor sexuali) în funcție de cât de extins ați ales să fie testul. În comparație cu dublu și triplu test nu se prezintă o pondere, rezultatele fiind de forma "risc crescut"/"pozitiv" sau "risc scăzut"/"negativ".

*Ce fac dacă aflu că am risc de malformație fetală?*

Așa cum am subliniat și anterior, deși ratele de greșeli întâlnite la NIPT (atât rezultate fals pozitive cât și rezultate fals negative) este foarte mică, trebuie să rețineți că această posibilitate există.

Medicul dumnevoastră o să vă îndrume spre una dintre metode de diagnostic, dacă bineînțeles acceptați continuarea analizelor.

Trebuie să știți că orice rezultat pozitiv obținut la testele de screening prezentate trebuie verificat printr-o metodă de diagnostic, astfel încât nici o decizie de întrerupere a sarcinii nu va fi luată fără o verificare prealabilă.

***Ecografiile morfologice fetale***

Ecografia fetală se bazează pe ultrasunete care sunt unde sonore pe care urechea umană nu le poate auzi. Undele sonore produc ecouri care mai apoi sunt folosite pentru a fi transformate în imagini. Ecografia fetală este disponibilă la orice moment al sarcinii, fiind cea mai accesibilă metodă de verificare a stării de bine a fătului.

*Pot aceste teste afecta copilul sau pe mine?*

Ecografia fetală, indiferent de măsurătorile efectuate, de tipul acesteia (2D, 3D, 4D), de folosirea sau nu a markerilor Doppler ( care pot da informații despre caracteristicile fluxului de sânge din inima și principalele vase ale fătului, dar și din arterele uterine maternelor ), este sigură atât pentru dumneavoastră cât și pentru făt.

*Ce implică aceste teste?*

Morfologiile fetale implică o examinare ecografică amănunțită a fătului. Aceasta se poate realiza în cele mai multe cazuri transabdominal (plimbând sonda pe abdomenul mamei), dar există și cazuri în care pentru o mai bună vizualizare se apelează la abordul transvaginal (introducerea în vagin a unei sonde ecografice subțiri, acoperită cu un prezervativ steril cu gel ecografic la interior și exterior), acest abord fiind cel mai des utilizat în primul trimestru de sarcină.

*Morfologia de trimestrul I* se realizează în jurul a 11-13.6 săptămâni de sarcină și este folosită în cadrul dublu testului, împreună cu markerii biochimici și hormonali materni în calcularea riscului de malformații fetale majore.

Principalele structuri analizate cuprind:

- Lungimea cranio-caudală a fătului (distanța dintre capul și punctul terminal al coloanei vertebrale a fătului)
- Prezența osului nazal (este recunoscut faptul că o suită de sindroame genetice printre care și Sindromul Down sunt însoțite de absența osului nazal)
- Grosimea pliului nuchal ( pliul nuchal este un fald de piele situat în partea posterioară a gâtului. Cu cât acesta este mai gros, cu atât riscul existenței unui sindrom genetic este și el mai mare)

Alți markeri ecografici analizați în cadrul acestei morfologii aduc beneficii atât în depistarea unor sindroame genetice cât și unele riscuri de complicații maternelor și fetale (ex: hipertensiune arterială indusă de sarcină, naștere prematură, întârziere de creștere a fătului în uter). Aceștia cuprind măsurarea vitezei de trecere a sângelui prin ductul venos fetal, valva tricuspida fetală, arterele uterine maternelor.

*Morfologia de trimestrul II* se realizează între 18 și 22 săptămâni de sarcină. Aceasta urmărește atât starea de bine și creșterea eficientă a fătului cât și posibile defecte genetice sau structurale.

Fătul este ecografiat pe segmente, din cap până în picioare.



Principalele aspecte urmărite:

- La nivelul capului: integritatea structurilor feței, existența tuturor structurilor intracraniene și dezvoltarea corectă a acestora

- Coloana vertebrală: integritatea și principalele curburi fiziologice ale acesteia

- La nivelul toracelui: cea mai importantă de la acest nivel este inima, la care se analizează atât integritatea – poziția acesteia, existența a patru camere, integritatea pereților despărțitori și valvelor – cât și funcționarea armonioasă a acesteia. De la nivelul toracelui se mai analizează plămâni.

- La nivelul abdomenului: poziția și integritatea stomacului, ficatului, intestinelor, diafragmului, rinichilor, vezicii urinare, peretelui abdominal.

- Membre: existența a patru membre, cu trei segmente și 5 degete fiecare.

- Organe genitale externe: integritatea și determinarea sexului fătului.

- Placenta, cordonul ombilical – poziționarea și integritatea.

- Lichidul amniotic – cantitatea, aspectul.

- Colul uterin – lungimea și gradul de închidere.

În timpul acestei morfologii, folosirea modurilor 3D și 4D poate să ofere imagini în timp real, apropiate de realitate a trăsăturilor faciale ale fătului. Totuși, nu trebuie să uităm că scopul principal al acestei ecografii este analizarea sănătății fătului.

*Morfologia de trimestrul III* – se realizează în jurul vârstei de 32 săptămâni de sarcină. Are ca scop urmărirea stării de bine a fătului, dezvoltarea armonioasă a acestuia, și depistarea unor malformații cu debut tardiv în sarcină. Aceasta cuprinde aceleași elemente ca și morfologia de trimestrul II, adăugându-se măsurarea vitezei de trecere a sângelui la nivel cerebral (prin creierul fătului) și la nivel ombilical (prin cordonul ombilical al fătului) și prin arterele uterine maternelor (vasele care hrănesc uterul mamei și implicit fătul). Analiza caracteristicilor fluxurilor pot oferi referințe importante despre existența unei posibile stări de suferință a fătului în uter.

*Ce rezultate pot afla în urma acestor teste?*

Ecografiile morfologice, indiferent de trimestrul în care se efectuează pot să ridice suspiciunea existenței unui sindrom genetic, pentru care medicul dumneavoastră vă va îndruma spre efectuarea unui test de diagnostic cert.

De asemenea, există malformații structurale pentru care ecografia este metodă de diagnostic cert. Aflarea la o vârstă cât mai mică de sarcină a existenței unei astfel de malformații oferă posibilitatea unor alegeri ulterioare avizate, indiferent că vorbim despre păstrarea sau oprirea cursului sarcinii în cazul unor malformații majore, incompatibile cu

viața, obișnuirea părinților cu ideea creșterii unui copil cu dizabilități, sau organizarea unei echipe medicale capabile să ofere îngrijiri fătului imediat după naștere, sau în cazuri selectate, chiar în timpul sarcinii, prin operații intrauterine.

Determinarea în urma morfologiilor a unor riscuri de hipertensiune arterială maternă, naștere prematură sau întârziere de creștere a fătului oferă posibilitatea unui tratament cu prelungirea timpului până la naștere și implicit diminuarea riscului de a naște un copil prematur.

Trebuie să știți însă, că morfologiile fetale nu prezintă sensibilitate și specificitate 100% pentru toate defectele fătului. Există totodată posibilitatea ca examinarea să fie îngreunată de diverși factori externi (ex: poziția fetală, grosimea peretelui abdominal al mamei).

#### *Ce fac dacă aflu că am risc de malformație fetală?*

Dacă în timpul examinării, medicul observă un posibil defect, acesta poate să vă reprogrameze peste o perioadă scurtă de timp pentru o nouă ecografie sau să vă îndrume spre un alt medic pentru o a doua opinie.

În cazul riscului de sindroame genetice, singurul mod de a afla cu certitudine existența unei probleme este realizarea ulterioară a unui test invaziv de diagnostic.

#### *Trebuie să fac acest test?*

Nici o gravidă nu este obligată să efectueze ecografiile morfologice pe parcursul sarcinii. Puteți opta pentru o parte din acestea sau pentru efectuarea exclusivă a unor ecografii biometrice ( în cursul cărora se analizează doar creșterea fătului).

#### *Ce se poate întâmpla dacă nu fac aceste teste?*

Refuzul de a efectua ecografiile morfologice pe parcursul sarcinii, atrage după sine asumarea posibilității ca fătul să prezinte o problemă, care depistată pe parcursul sarcinii ar putea fi mult mai ușor tratată imediat după naștere sau în anumite cazuri chiar intrauterin, iar în cazurile în care s-au identificat ecografic defecte majore uneori incompatibile cu viața, oferă posibilitatea luării unei decizii privind continuarea sarcinii.

#### ***Teste invazive de diagnostic – Biopsia de vilozități și amniocenteza***

Biopsia de vilozități și amniocenteza sunt teste diagnostice. Testele diagnostice pot preciza cu siguranță dacă fătul are o malformație genetică analizându-i cromozomii.

Biopsia de vilozități și amniocenteza sunt ambele teste invazive. Testele invazive implică recoltarea unor probe de țesut ce aparțin sarcinii.

Medicul dumneavoastră vă poate indica efectuarea unei biopsii de vilozități sau a unei amniocenteze în unul dintre următoarele cazuri:

- Vârsta maternă 35 ani sau peste (împliniți la data probabilă a nașterii)
- Antecedente de făt cu anomalii genetice sau cromozomiale
- Unul dintre părinți este purtător al unei translocății balansate sau altă aberație cromozomială structurală
- Unul dintre părinți este purtător al unei aberații cromozomiale monogenice
- Ambii părinți sunt purtători ai unei aberații autozomal recesive
- Mama este purtătoare a unei aberații x – linkate
- Suspiciunea unei anomalii în urma ecografiei de prim trimestru / al doilea trimestru
- Rezultate anormale ale screening-ului de prim trimestru

Aceste proceduri prezintă și contraindicații așadar comunicați medicului dumneavoastră dacă știți că:

- Aveți Rh negativ
- Suferiți de o infecție, mai ales Hepatită B, Hepatită C sau HIV

*Ce implică aceste teste?*

*Biopsia de vilozități* - se efectuează specific între 10 și 14 săptămâni de sarcină. Practic, această procedură are ca scop recoltarea unui fragment din viitoarea placentă (care conține material genetic identic cu al fătului) și analizarea ei.

Ea se poate realiza în două moduri:

- Prin abdomenul mamei – transabdominal
- Prin colul uterin (porțiunea de legătură între uter și vagin) – transcervical

Procedura transabdominală este mai des folosită, fiind mai ușor de realizat.

În ambele cazuri procedura debutează cu o examinare ecografică ce cuprinde: verificarea viabilității fătului (se observă și măsoară bătăile cardiace), măsurarea fătului pentru a stabili vârsta gestațională, localizarea viitoarei placentei, alegerea locului de puncție.

Următorul pas îl reprezintă pregătirea locului de puncție, care se sterilizează cu substanțe specifice pentru a minimaliza riscul de contaminare cu microbi. Se efectuează anestezie locală pentru a diminua durerea în momentul penetrării peretelui abdominal. Apoi, se introduce un ac, prin abdomenul sau colul mamei, până în placenta și se prelevează un fragment ce este trimis la analiză.

După terminarea procedurii, fătul este urmărit ecografic pentru o scurtă perioadă, se mai măsoară o dată bătăile cardiace.

*Amniocenteza* – se efectuează în general între 16 și 20 săptămâni de sarcină, dar poate să fie realizată și ulterior, uneori pentru alte motive decât diagnosticul unei malformații genetice (ex: identificarea unei infecții fetale, detectarea grupei de sânge și a Rh-ului fetal, descoperirea gradului de dezvoltare a plămânilor fătului, etc.). Procedura are ca scop obținerea unei mostre de lichid amniotic (lichidul în care stă fătul în uter) și analizarea acesteia.

Procedura este realizată transabdominal – prin peretele abdominal al mamei.

La fel ca și în cazul biopsiei de vilozități primul pas este reprezentat de evaluarea ecografică a fătului. Și aici este foarte important să se observe localizarea placentei, fiind importantă evitarea acesteia în timpul puncției. Un alt punct important al ecografiei este studierea mișcărilor fetale, operatorul realizând acest lucru pentru a evita atingerea fătului cu acul în timpul puncției.

Pregătirea abdomenului mamei se realizează cu substanțe dezinfectante, pentru a minimaliza riscul de transmitere a unei infecții către făt. Toate instrumentele folosite de către medic sunt sterile.

Se realizează puncția abdomenului și se avansează cu acul până la nivelul sacului amniotic cu extragerea unei mici cantități de lichid amniotic și trimiterea acesteia spre laboratorul de analiză genetică.

După terminarea procedurii fătul este urmărit ecografic pentru o scurtă perioadă de timp, fiind evaluată frecvența bătăilor inimii.

#### *Ce riscuri au aceste teste?*

Majoritatea femeilor testate au afirmat după procedură, că aceasta nu provoacă durere, mai degrabă o foarte ușoară senzație de discomfort.

Este normal să aveți emoții înainte și după procedură și să vă simțiți un pic neliniștită. Nu este necesar repausul la pat după procedură, puteți să reveniți la activitățile normale.

Este normal să simțiți ușoare crampe abdominale câteva ore după procedură. Totodată puteți observa o mică scurgere vaginală de sânge sau lichid amniotic, lucru care nu trebuie să vă sperie, este normal.

Riscul datorită căruia toate femeile resimt o reticență față de procedurile invazive este cel de pierdere al sarcinii. Toți specialiștii din domeniu au tras concluzia că acest risc este mai mic de 1%. Nu există o explicație clară de ce se întâmplă acest lucru și nu puteți face ceva special pentru a preveni.

De asemenea există un risc mai mic de 1 din 1000 de cazuri care pot dezvolta o infecție severă după procedură.

Anunțați-vă medicul ce vă îngrijește sarcina, dacă:

- Aveți dureri severe, continue ce durează mai mult de câteva ore
- Aveți temperatură mai mare de 38°C
- Aveți frisoane
- Observați o sângerare severă ce provine din vagin
- Observați o scurgere mare de lichid incolor din vagin (senzație că s-a rupt apa)
- Observați că aveți contracții

*Ce rezultate pot afla în urma acestor teste?*

Durata până la aflarea rezultatelor depinde în funcție de tipul de analiză ales. Testele rapide vor oferi un răspuns în 2-3 zile lucrătoare, iar testul principal va oferi un răspuns în aproximativ 10 zile lucrătoare.

Testul o să vă ofere un răspuns cert dacă fătul prezintă o malformație genetică.

*Ce pot face dacă rezultatul este pozitiv?*

Dacă rezultatul testului diagnostic este pozitiv, fătul prezintă o malformație genetică. Medicul dumneavoastră o să vă prezinte informațiile principale despre respectiva afecțiune.

Nu ezitați să îi adresați acestuia orice fel de întrebare legată de:

- Afectările pe care o să le prezinte copilul
- Șansa de supraviețuire
- Speranța de viață (aproximativ câți ani poate să supraviețuiască)
- Existența unor posibilități de tratament
- Ce implică îngrijirea unui copil cu malformație

După ce considerați că aveți toate informațiile necesare dumneavoastră, puteți opta pentru:

- Continuarea sarcinii

- Oprirea cursului sarcinii (medicul dumneavoastră o să vă prezinte modalitatea în funcție de vârsta sarcinii).

Poate să fie foarte dificil să decideți dacă să continuați sau nu sarcina. Doar dumneavoastră împreună cu familia puteți lua o decizie. Medicul ce vă îngrijește sarcina o să fie alături de dumneavoastră și o să vă răspundă la orice nelămuriri pe care le aveți, sprijinindu-vă indiferent de decizia pe care o luați.

*Trebuie să fac aceste teste?*

Nu sunteți obligată să efectuați nici un test diagnostic, indiferent de descoperirile indicate de morfologiile fetale sau de testele de screening.

Trebuie totuși să rețineți că acestea sunt singurele care vă pot oferi un răspuns cert, lăsându-vă timp să vă decideți ce doriți să faceți mai departe, continuarea sarcinii sau oprirea acesteia.

Dacă decideți să refuzați efectuarea unui test diagnostic vă asumați posibilitatea nașterii unui copil cu grave malformații, ce poate să nu supraviețuiască, inclusiv din lipsa timpului necesar echipei medicale de a pregăti un protocol specializat pentru a vă ajuta copilul.

„CUNOAȘTEREA ESTE ANTIDOTUL FRICII.”

*Ralph Waldo Emerson*

### **Concluzii**

1. Rezultatele analizei nivelului de educație au relevat că în cadrul lotului de studiu, pacientele au prezentat într-o mai mare măsură un nivel mai ridicat comparativ cu pacientele din lotul martor. Rezultă din aceste diferențe că nivelul de informare general cu privire la principalele metode de screening și diagnostic al malformațiilor genetice este probabil mai scăzut în populația generală decât reiese pe lotul de studiu.

2. Doar jumătate din pacientele lotului de studiu (52%) au oferit răspunsul corect referitor la principalele caracteristici ale unei persoane cu sindrom Down. Selectarea sindromului Down ca etalon al cunoașterii afectării în cazul unei malformații congenitale s-a datorat intensei mediatizării și incidenței crescute a acestui sindrom în rândul populației.

3. 46% dintre respondente au considerat eronat că testele de screening pot confirma sau infirma prezența unor malformații fetale, confundând practic definiția testului de screening cu testul diagnostic. Se identifică astfel o primă problemă de informare pregnantă, imposibilitatea de diferențiere a scopului, sensibilității și specificității testelor efectuate în cursul sarcinii.

4. 1 din 10 gravide consideră că ecografia este o investigație ce presupune expunerea la anumite riscuri a sarcinii sau a mamei. Există astfel 10% din paciente ce prezintă o reticență inclusiv față de cea mai comună metodă neinvazivă de diagnostic prenatal.

5. Unul dintre instrumentele noi de testare neinvazivă NIPT (considerat în anumite studii ca fiind un test diagnostic), este aproape necunoscut de către paciente, în ciuda popularității acestuia în majoritatea țărilor dezvoltate și a aplicării constante a procedurii pe teritoriul țării noastre. În ceea ce privește metodele invazive de diagnostic, amniocenteza este cunoscută de 50% dintre paciente, iar biopsia de vilozități coriale de doar 5% dintre ele. Un fapt îngrijorător este procentul ridicat (58%) al pacientelor ce consideră analizele uzuale de sânge efectuate în timpul sarcinii ca fiind utile în depistarea malformațiilor fetale.

6. Un procent redus de 21% dintre paciente își asumă colaborarea și informarea personală insuficientă ca și factor influențator în eșecul diagnosticării unei malformații fetale.

7. 70% din paciente au sugerat necesitatea îmbunătățirii timpului alocat și metodelor pentru informarea cu privire la protocolul de urmărire a sarcinii.

8. 18% dintre paciente consideră ca medicul să fie cel care să le ofere un sfat concret despre oprirea sau continuarea cursului sarcinii, fără să își manifeste interesul față de restul informațiilor posibil a fi oferite. Se observă o reticență a pacientelor în a își asuma decizii importante cu privire la sarcină, indiferent de orientarea actuală a medicinei spre autonomia pacienților.

9. 92% dintre paciente au apreciat ca fiind foarte util pentru ele un material informativ și susțin nevoia suplimentară de informare, cu atât mai mult dintr-o sursă sigură.

10. Conform grupelor de vârstă, lotul studiat a fost împărțit astfel: 16-29 ani – 31%, 30-34 ani – 36%, peste 35 ani – 33%. Vârsta a influențat direct proporțional nivelul de cunoaștere al malformațiilor fetale, screening-ul și diagnosticul prenatal al acestora. La nivel atitudinal, o dată cu creșterea vârstei s-a observat o disponibilitate mai ridicată la asumarea responsabilității și deschiderea către informare.

11. Din punct de vedere al numărului de nașteri, pacientele au fost proporționate astfel: primipare – 58%, secundipare – 34%, multipare – 7%. Nivelul de cunoaștere a fost influențat negativ o dată cu creșterea numărului de nașteri. Atitudinea în fața unui risc crescut de malformație fetală a fost influențat majoritar de costul intervenției în cazul pacientelor multipare, rezultând un profil socio-economic scăzut al acestora. De asemenea, acestea au

arătat un grad scăzut de interes față de îmbunătățirea cunoștințelor medicale printr-un material informativ.

12. Din lotul de studiu, 6% dintre paciente au obținut sarcina prin metode artificiale. Aceste paciente au nivel de cunoaștere mai ridicat, datorat vârstei mai înaintate și statutului socio-economic ridicat. Obținerea prin metode artificiale a sarcinii duce la un atașament precoce și o disponibilitate ridicată la intervenții suplimentare în caz de risc de malformații fetale, cu mențiunea influenței ușor ridicate a costului intervenției. Prezintă un interes crescut spre informațiile obținute direct de la un cadru medical specializat, având o deschidere sensibil mai mică spre un material alternativ.

13. 4% dintre pacientele cuprinse în studiu au declarat prezența unor antecedente heredocolaterale de malformații fetale. Acestea au prezentat un grad de cunoaștere mai ridicat. Atitudinal, se observă un atașament tardiv față de viitorul copil, dar cu puternic impact asupra deciziei de păstrare sau oprire a sarcinii în caz de diagnostic clar de malformație fetală. Totodată, acestea își exprimă elocvent nevoia de informare atât de la un cadru medical specializat cât și prin intermediul unui material informativ suplimentar.

14. Din totalul lotului de studiu, 4% din paciente au declarat prezența unor antecedente personale de malformație fetală. La nivel de cunoaștere acestea au demonstrat un grad mai scăzut, deși o experiență anterioară negativă ar implica logic o informare suplimentară. La nivelul atitudinii, se remarcă blamarea performanțelor tehnice a aparatului în cazul eșecului de diagnostic al unei malformații fetale. Prezintă un atașament tardiv, ce este și factor în decizia de continuare sau oprire a sarcinii, totuși 92% dintre acestea ar decide oprirea acesteia în caz de diagnostic clar de malformație fetală.

15. Nivelul de cunoaștere a fost influențat direct proporțional în cel mai evident și constant mod de către variabilele social-simbolice (nivel de educație, gradul resurselor ocupaționale și mediul de proveniență). Atitudinal, cu cât nivelul social-simbolic este mai înalt, cu atât pacientele dețin un nivel de exigență mai mare, interesându-se de precizia metodei de diagnostic necesară în caz de risc crescut de malformație și de informare suplimentară înainte de a lua decizia de întrerupere a cursului sarcinii în fața unui diagnostic pozitiv. Se verifică astfel ipoteza prezentei lucrări conform căreia resursele socio-simbolice influențează în mod direct atât nivelul de cunoaștere cât și atitudinea față de malformațiile fetale, screening-ul și diagnosticul antenatal al acestora.

16. 96% din totalul lotului de studiu a declarat că sarcina actuală a fost obținută într-un cuplu căsătorit sau aflat într-un concubinaj de minim 3 ani. Această variabilă nu a influențat nici nivelul de cunoaștere, nici atitudinea pacientelor.

17. Gradul de religiozitate în cadrul lotului de studiu a fost: 23% religiozitate redusă, 48% religiozitate medie și 29% religiozitate ridicată. S-a constatat la nivel de



cunoaștere o liniaritate între cele trei categorii, infirmându-se astfel percepția generală de corelație inversă între gradul de religiozitate și statutul socio-simbolic. Influența atitudinală s-a reflectat statistic doar prin faptul că pacientele cu religiozitate ridicată prezintă o reticență în decizia întreruperii cursului sarcinii în fața unui diagnostic de malformație fetală.

18. Analiza variabilelor independente referitoare la sursa de informare pe parcursul sarcinii, gradul de preocupare cu privire la posibile malformații fetale pe parcursul sarcinii și poziția față de utilitatea screening-ului și diagnosticului precoce în sarcină a demonstrat un nivel de cunoaștere minim al pacientelor ce preferă surse alternative de informare (nu cadru medical specializat), nu prezintă preocupare și consideră inutil screening-ul și diagnosticul precoce. Totodată, aceste categorii de paciente prezintă la nivel atitudinal cel mai slab interes spre informare specializată indiferent de canalul oferit.

19. Nivelul de cunoaștere este influențat în modul cel mai evident de către resursele sociale, urmat de resursele biologice și apoi valorice. Media de influență a resurselor sociale a fost de 52% cu un maxim de 65% de către gradul de ocupație. Media de influență a resurselor biologice a fost de 38% cu un maxim de 62% la pacientele cu antecedente personale de malformații fetale. Media de influență a variabilelor valorice a fost de 35% cu un maxim de 68% al variabilei ce investigă gradul de utilitate al screening-ului/diagnosticului prenatal precoce al malformațiilor fetale din prisma pacientelor.

20. Pe baza analizei nivelului de cunoaștere al pacientelor și a corelațiilor dintre acesta și resursele biologice, socio-economice și valorice, devine evidentă necesitatea optimizării nivelului de cunoaștere al tuturor pacientelor, cu un accent deosebit pentru categoriile de paciente cu cel mai scăzut nivel de cunoaștere

- vârsta sub 29 ani
- număr crescut de nașteri
- nivel scăzut de studii – primare
- fără resurse ocupaționale
- proveniență din mediul rural
- sursa de informații accesată alta decât medicul ginecolog
- fără preocupare pentru o posibilă malformație în timpul sarcinii
- interes redus pentru screening și diagnostic precoce al malformației fetale

### **Planuri de viitor**

- În atingerea scopului propus considerăm imperios necesară realizarea unui protocol standardizat de urmărire a sarcinii, conform cu normele profesionale, care ar veni în sprijinul atât al cadrelor medicale, cât mai ales în cel al pacientelor. Aceste măsuri vor conduce cu siguranță la scăderea numărului de nou-născuți cu malformații congenitale.
- Vom continua demersurile pentru ca materialul informativ („Broșura”), să fie implementat, astfel încât fiecare gravidă să poată intra în posesia acestuia în cadrul consultației de confirmare a sarcinii.
- Pe termen scurt, ne propunem să derulăm un proiect pilot de educație medicală a pacientelor în cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Prof. Dr. Panait Sîrbu”, București și Centrului Medical de Diagnostic și Tratament Roma, București.

## Bibliografie selectivă

1. Petrovic I, Marina D, Juan CK. The role of pregnancy associated plasma protein –A (PAPP-A) in the identification of coronary artery disease activity. *Acta Fac Med Naissensis*. 2007;24(4):183–188.
2. Gagnon A, Douglas RW. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918–932.
3. Banerjee P, Fazleabas AT. Extragonadal actions of chorionic gonadotropin. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(4):323–332. doi: 10.1007/s11154-011-9193-1.
4. Oberweis D, Gillerot Y, Koulischer L, Hustin J, Philippe E. The placenta in trisomy in the last trimester of pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1993;12:345–349.
5. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1192.
6. Bernd E, Glaubitz Ralf. First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem*. 2005;53(3):281–283. doi: 10.1369/jhc.4B6420.2005.
7. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A. SURUSS in perspective. *BJOG* 2004; 111:521.
8. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001.
9. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 2006; 26:499.
10. Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome. *Lancet*. 1984;1:926–9.
11. Saller DN, Canick JA. Maternal serum screening for fetal Down syndrome: clinical aspects. *Clin Obstet Gynecol*. 1996;39:783–92.
12. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, et al. 1996 Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med* . 334:1231–1236.

13. **V. Tudor, O. Velicu, M. Mitran, S. Vlădăreanu, A. Filipescu, E. Brătilă, E. Severin Prenatal genetic testing through NIPT - screening method in high risk pregnancies for fetal malformations** *Revista Ginecologia* 5(16), 32-35 (2017)
14. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485–7.
15. [Sekizawa A, Samura O, Zhen DK, et al. Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. \*Prenat Diagn\* 2000; 20:886.](#)
16. [Chan KC, Zhang J, Hui AB, et al. Size distributions of maternal and fetal DNA in maternal plasma. \*Clin Chem\* 2004; 50:88.](#)
17. Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372:1589–97.
18. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e31-7.
19. Lutgendorf MA, Stoll KA, Knutzen DM, Foglia LM. Non-invasive prenatal testing: limitations and unanswered questions. *Genet Med* 2014;16:281–5.
20. **I. Rosca, A. Ristea, M. Serban, R. Tocariu, V. Tudor, M. Nanea, M. Mitran** [Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome. Case report, \*Revista Ginecologia\* 3\(9\), 56-60 \(2015\)](#)
21. A.C. Comănescu, N. Cernea, M. Siminel, M.C. Comănescu, M. Barbu, M.V. Comănescu [Prenatal diagnosis of Jarcho-Levin syndrome, \*Revista Ginecologia\* 3\(10\), 18-19 \(2015\)](#)
22. Campbell S. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. *Facts, Views & Vision in ObGyn*. 2013;5(3):213-229.
23. Fossum GT, Davajan V, Kletzky OA: Early detection of pregnancy with transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 49:788, 1988
24. (2013), ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41: 102–113. doi:10.1002/uog.12342
25. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:7–15.
26. Pandya PP, Hilbert F, Snijders RJ, Nicolaides KH. 1995b. Nuchal translucency thickness and crown-rump length in twin pregnancies with chromosomally abnormal fetuses. *J Ultrasound Med* 14: 565–568.
27. Nicolaides KH, Snijders RJ, Cuckle HS. 1998. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening. *Prenat Diagn* 18: 519–523.

28. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin, No. 58, October 2008. Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1449–58.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1459.
30. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling*. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
31. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD000114.
32. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet* 1992; 44:856.
33. Dolk H, Bertrand F, Lechat MF. Chorionic villus sampling and limb abnormalities. The EUROCAT Working Group. *Lancet* 1992; 339:876.
34. Smidt-Jensen S, Philip J, Zachary JM, et al. Implications of maternal serum alpha-fetoprotein elevation caused by transabdominal and transcervical CVS. *Prenat Diagn* 1994; 14:35.
35. Brambati B, Oldrini A, Ferrazzi E, Lanzani A. Chorionic villus sampling: an analysis of the obstetric experience of 1,000 cases. *Prenat Diagn* 1987; 7:157.
36. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 1459–1467.
37. Locatelli A, Vergani P, Bellini P, et al. Amnioreduction in emergency cerclage with prolapsed membranes: comparison of two methods for reducing the membranes. *Am J Perinatol* 1999; 16:73.
38. Ghidini A. Diagnostic amniocentesis. In UpToDate, Basow D (ed). *UpToDate*: Waltham, MA, 2013.
39. Lopez M, Coll O. Chronic viral infections and invasive procedures: risk of vertical transmission and current recommendations. *Fetal Diagn Ther* 2010; **28**: 1–8.
40. Harris A, Monga M, Wicklund CA, et al. Clinical correlates of pain with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:542.
41. Nuss S, Brebaum D, Grond Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; 93: 121–124.
42. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 551–556.
43. Welch RA, Salem Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 189–191.

44. Weisz B, Rodeck CH. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; 25:751.
45. Jeanty P, Shah D, Roussis P. Single-needle insertion in twin amniocentesis. *J Ultrasound Med* 1990; 9:511.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of D isoimmunization. ACOG Practice Bulletin #4, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 1999.
47. Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 77–80
48. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 367–368.
49. **Viorica Tudor, Octavia Velicu, Mihai Mitran, Elvira Brătilă, Emilia Severin. Prenatal diagnosis and genetic counselling in Turner syndrome: Case report and literature review. *Modern Medicine* 2017; Vol 24, No.2**
50. Eichler K, Wieser S, Bruegger U. The Costs of limited health literacy: a systematic review. *International Journal of Public Health*, 2009, 54(5): 313-24

## Lista lucrărilor științifice

### Lucrări științifice publicate în reviste de specialitate

1. V. Tudor, O. Velicu, M. Mitran, S. Vlădăreanu, A. Filipescu, E. Brătilă, E. Severin; „*Prenatal genetic testing through NIPT - screening method in high risk pregnancies for fetal malformations*”, *Revista Ginecologia* 5(16), 32-35 (2017) <https://www.medicub.ro/reviste/ginecologia-ro/testarea-genetica-prenatala-neinvaziva-prin-and-liber-fetal-metoda-de-screening-pentru-sarcinile-cu-risc-inalt-de-malformatii-fetale-id-762-cmsid-65>
2. Viorica Tudor, Octavia Velicu, Mihai Mitran, Elvira Brătilă, Emilia Severin; „*Prenatal diagnosis and genetic counselling in Turner syndrome: Case report and literature review*”, *Modern Medicine* 2017; Vol 24, No.2 <http://www.medicinamoderna.ro/article.php?story=20170629160409945>
3. I. Roșca, A. Ristea, M. Șerban, R. Tocariu, V. Tudor, M. Nanea, M. Mitran; „*Congenital heart disease in Cornelia de Lange syndrome. Case report*”, *Revista Ginecologia* 3(9), 56-60, (2015) <http://www.revistaginecologia.ro/index.php/arhiv/81>

### **Lucrări științifice susținute în cadrul sesiunilor orale la congrese de specialitate**

1. Viorica Tudor, Octavia Velicu, Mihai Mitran, Dinu-Florin Albu, Emilia Severin; *„Tendințe actuale în testarea prenatală non-invazivă: ADN fetal liber”*, Forum Ginecologia.ro, 20-21 mai 2016, București
2. Viorica Tudor, Octavia Velicu, Emilia Severin; *„Testarea genetică prenatală non-invazivă prin AND liber fetal – metodă de screening pentru sarcinile cu risc înalt de malformații fetale”*, A 9-a Conferință de Genetică Medicală cu Participare Internațională, 22-24 septembrie 2016, Alba Iulia
3. Viorica Tudor, Octavia Velicu, Mihai Mitran, Emilia Severin; *„Diagnostic prenatal și counselling genetic în sindromul Turner - Prezentare de caz și review de literatură”*, Zilele Institutului Pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Prof. Dr. Alfred Russescu", 9-10 decembrie 2016, București

### **Lucrări științifice prezentate ca poster la congrese de specialitate**

1. Viorica Tudor, Dinu-Florin Albu, Emilia Severin; *„Beneficiile diagnosticului prenatal al stenozei duodenale prin pancreas inelar – caz clinic”*, Al 2-lea Congres al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, aprilie 2014, Iași
2. Viorica Tudor, Velicu Octavia, Mihai Mitran, Elvira Brătilă, Emilia Severin; *„Diagnosticul și prevenția preeclampsiei – review de literatură”*, Al 5-lea Congres al Societății Române de Ultrasonografie în Obstetrică și Ginecologie, aprilie 2017, Târgu-Mureș

### **Lucrări științifice aflate spre publicare în reviste de specialitate**

1. Viorica Tudor, Octavia Velicu, Mihai Mitran, Elvira Brătilă, Emilia Severin; *„Optimizarea metodelor de screening și diagnostic antenatal al malformațiilor fetale - studiu despre nivelul de cunoaștere și atitudinea gravidelor”*, Revista Ginecologia.ro, septembrie 2018