

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***CAUZE PLACENTARE ȘI ALTE CORELAȚII ETIOLOGICE ALE  
SINDROMULUI ASFIXIC HIPOXIC LA NAȘTERE- STUDIU PE UN LOT DE NOU  
NĂSCUȚI PE O PERIOADĂ DE 3 ANI***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. GHERGHINA IOAN**

**Student-doctorand:**

**DR. AVRAMESCU (căs. CALOMFIRESCU)**

**ANDREEA VALENTINA**

**2022**

# Cuprins

<b>Introducere</b> .....	<b>7</b>
<b>I.Parte Generală</b> .....	<b>12</b>
<b>1. Encefalopatia hipoxic-ischemică</b> .....	<b>13</b>
1.1 Etapele prenatale de dezvoltare a creierului .....	13
1.2 Examinarea neurologică la nou-născut .....	14
1.2.1 Examinarea stării de conștiență .....	14
1.2.2 Examinarea nervilor cranieni .....	14
1.2.3 Examinarea motorie .....	16
1.2.4 Răspunsurile senzoriale ale nou-născutului .....	16
1.2.5 Reflexele .....	17
1.3 Encefalopatia neonatală – definiție .....	17
1.4 Etiologie .....	18
1.4.1 Factorii antepartum .....	20
1.4.2 Factorii peripartum .....	21
1.4.3 Factorii postpartum .....	21
1.5 Mecanisme patogenetice și fiziopatologia .....	22
1.6 Mecanismele adaptative ale hipoxiei perinatale .....	26
1.7 Manifestările clinice .....	29
1.8 Diagnosticul .....	32
1.8.1 Electroencefalograma (EEG) .....	32
1.8.2 Neuroimagistica .....	34
1.9 Tratamentul .....	37
1.9.1 Tratamentul neuroprotectiv .....	37
1.9.2 Tratamentul suportiv general .....	40
1.9.3 Tratamentul anticonvulsivant .....	41
1.10 Prognosticul .....	42
<b>2. Placenta</b> .....	<b>44</b>
2.1 Generalități .....	44
2.2 Formarea placentei .....	46
2.3 Tipuri de placentă .....	49
2.3.1 Placenta bilobată, succenturiată, fenestrată, membranacea, în formă de inel, circumvalată .....	50
2.3.2 Placenta previa .....	51

2.3.3 Placenta acreta, increta, percreta .....	52
2.3.4 Abrubțio placente.....	53
2.3.5 Vasa previa .....	53
2.4 Anomaliile cordonului ombilical.....	53
2.5 Examinarea placentei, a membranelor și a cordonului ombilical.....	54
2.5.1 Examenul macroscopic .....	56
2.5.2 Examenul microscopic.....	58
<b>II. Partea specială.....</b>	<b>64</b>
<b>3. Aspectele generale, scopul și obiectivele cercetării .....</b>	<b>65</b>
3.1 Aspecte generale.....	65
3.2 Scopul .....	66
3.3 Obiectivele.....	66
<b>4. Metodologia generală a cercetării .....</b>	<b>68</b>
4.1 Design.....	68
4.2 Lotul de nou-născuți .....	69
4.3 Examenul placentar .....	70
<b>5. Analiza statistică .....</b>	<b>72</b>
<b>6. Studiul 1. Asocierea modificărilor placentare cu encefalopatia hipoxic-ischemică pe un lot de nou-născuți la termen.....</b>	<b>73</b>
6.1 Introducere.....	73
6.2 Material și metodă .....	74
6.3 Rezultate .....	74
6.4 Discuții .....	86
6.5 Concluzii.....	88
<b>7. Studiul 2. Corelațiile examenului macroscopic placentar și modificările cordonului ombilical cu encefalopatia hipoxic-ischemică neonatală .....</b>	<b>89</b>
7.1 Introducere.....	89
7.2 Material și metodă .....	90
7.3 Rezultate .....	91
7.4 Discuții .....	99
7.5 Concluzii.....	101
<b>8. Studiul 3. Leziunile microscopice placentare asociate cu nou-născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică.....</b>	<b>102</b>
8.1 Introducere.....	102
8.2 Material și metodă .....	103

8.3 Rezultate .....	107
8.4 Discuții .....	115
8.5 Concluzii.....	117
<b>9. Sumarizarea etiologiilor encefalopatiei hipoxic-ischemice pe lotul de studiu .....</b>	<b>119</b>
<b>10. Concluzii finale.....</b>	<b>122</b>
<b>Bibliografie .....</b>	<b>124</b>
<b>Anexe .....</b>	<b>137</b>

## Introducere

Encefalopatia hipoxic-ischemică (HIE) este o cauză importantă a leziunilor permanente ale sistemului nervos care pot duce la moartea neonatală, paralizie cerebrală sau se pot manifesta mai târziu ca probleme de dezvoltare (motorii, neurologice și cognitive). Aproximativ 20-30% dintre sugarii cu HIE mor în perioada neonatală și aproximativ 33-50% dintre supraviețuitori rămân cu probleme de neurodezvoltare permanentă (paralizie cerebrală, retard mintal)[1].

Teza actuală încearcă evidențierea unor factori placentari care să grăbească și să maximizeze efectele tratamentului instituit precoce, pentru a preveni efectele distrugerii neuronale ireversibile. La nou-născuții cu acidoză severă ( $\text{pH} < 6,7$ ) rata mortalității sau a efectelor adverse permanente sunt de 90%, iar un deficit de baze  $>25$  mmol/L se asociază cu 72% mortalitate.[2]

În ultimii ani incidența asfixiei perinatale a crescut destul de mult, variind de la forme ușoare până la forme foarte grave și devenind astfel, una dintre problemele de bază cu care se confruntă neonatologia actuală. Asfixia perinatală complicată cu leziuni hipoxic-ischemice multiorganice (cardiace, renale, digestive, neurologice și respiratorii) reprezintă cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate perinatală cu predilecție la nou-născutul la termen [3].

Fiind o patologie frecventă, ridică foarte multe subiecte și polemici atractive cercetării atât în ceea ce privește etiologia cât și strategiile terapeutice eficiente. În prezent nu avem o asociere concretă între o etiologie și apariția sindromului asfixic-hipoxic perinatal, cum nu deținem nici strategia terapeutică cea mai eficientă, deși s-au dezvoltat tratamente și molecule noi pentru neuroprotecție.

Placenta s-a demonstrat că este organul cu cel mai mare impact asupra dezvoltării fătului, iar un examen amănunțit al acesteia ne poate oferi informații prețioase asupra evoluției sarcinii [4]. De aceea, ne propunem prin analiza detaliată a unui singur element „cheie” precum placenta, să putem formula date despre gradul afectării neurologice și în termeni sumari elaborarea unor factori de prognostic pozitivi sau negativi.

Fiind un subiect atât de vast cu o nevoie acută de evidențiere a unor corelații etiologice clare și a unui tratament neuroprotectiv eficient pentru stabilirea unui prognostic cât mai bun, cercetarea actuală își propune identificarea unor corelații între aspectele patologice ale

examenului histopatologic placentar și apariția encefalopatiei neonatale. Astfel, tema actualiei teze de doctorat se bazează pe date limitate din literatură. Am identificat un număr redus, aproximativ 10 studii, care să evidențieze corelații între aspectul micro și macroscopic al placentei, precum și anomaliile cordonului ombilical și apariția hipoxiei perinatale.

Primele publicații pe această tema au fost documentate din anii 2000 de Redline et al. care au prezentat modificările placentare asociate cu prezența paraliziei cerebrale și afectarea neurologică la nou-născuții la termen.[5] De atunci tema a devenit de actualitate în multe centre și au fost publicate mai multe cercetări, dar abia în 2016 a fost publicat primul ghid al clasificării leziunilor placentare.[6] De atunci reluarea studiilor a fost una limitată, identificând un număr de doar 3 studii internaționale care conțin această clasificare. În țara noastră studiile au fost axate pe descrierea encefalopatiei hipoxic-ischemice și mai puțin pe corelațiile etiologice placentare.

Unicitatea acestei teze vine din abordarea anatomopatologică a unui sindrom extrem de versatil, în ceea ce privește etiologia. Examenul anatomopatologic al placentei fiind foarte puțin utilizat pentru realizarea de corelații etiologice în cadrul sindromului hipoxic-asfixic la naștere și foarte rar pentru elaborarea unor factori de prognostic. Deși în multe cazuri singurele care definesc cauza encefalopatiei hipoxic-ischemice sunt leziunile placentare.

Lucrarea actuală a fost structurată în două părți: partea generală cu 2 capitole (sindromul hipoxic-asfixic și placenta) și partea specială cu 9 capitole și 3 studii ( studiul 1- Asocierea modificărilor placentare cu encefalopatia hipoxic-ischemică pe un lot de nou-născuți la termen, studiul 2 - Corelațiile examenului macroscopic placentar, al membranelor și modificările cordonului ombilical în encefalopatia hipoxic-ischemică neonatală, studiul 3- Leziunile microscopice placentare asociate cu nou-născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică).

Metodologia cercetării a presupus efectuarea examenului anatomopatologic (micro și macroscopic) al placentei, al membranelor și al cordonului ombilical la toate sarcinile cu nou-născuți care au îndeplinit criteriile de includere (criteriile de diagnostic al encefalopatiei hipoxic-ischemice, consimțământul informat etc). S-a recoltat placenta care a fost trimisă către departamentul de anatomo-patologie în primele ore după naștere, iar obținerea primelor rezultate fiind posibilă în maxim o zi de la recoltare. Am înrolat două grupuri de

pacienți: lotul de studiu (pacienți cu encefalopatie) și lotul de control (pacienți din terapie intensivă neonatală fără encefalopatie). După naștere, s-a realizat urmărirea nou-născuților și instituirea tratamentului conform patologiei, iar pentru cei cu afectare neurologică, s-a realizat includerea acestora într-un program de follow-up neurologic. Pentru stabilirea criteriilor de includere s-a efectuat examen fizic complet (care a cuprins examenul neurologic), s-au stabilit criteriile de diagnostic pentru encefalopatie și imediat după naștere în cazurile severe de afectare neurologică s-a instituit monitorizarea aEEG.

Baza de date a fost realizată în Excel, iar analiza statistică a datelor obținute a fost realizată cu softuri medicale actuale (IBM SPSS 25) și a permis obținerea unor rezultate cuantificabile pentru a susține ipotezele inițiale ale cercetării.

În urma realizării lotului de pacienți în capitolele 6,7 și 8 descriu studiile realizate, care au fost studii prospective observaționale cu impact statistic reprezentativ. Rezultatele obținute au fost detaliate în cadrul fiecărui capitol și au fost împărțite pe fiecare studiu realizat. Primele rezultate au arătat că există o asociere între modificările placentare și apariția sindromului hipoxic ischemic la nou-născuții la termen, ulterior detaliind modificările asociate în cadrul tuturor formelor de encefalopatie. În al doilea studiu am demonstrat că există o asociere semnificativă statistic între greutatea placentei și modificările cordonului ombilical și prezența encefalopatiei hipoxic-ischemice. În ultimul studiu am prezentat asocierile modificărilor microscopice placentare la nou-născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică.

Realizarea acestei teze a fost posibilă cu o foarte bună colaborare interdisciplinară (ginecologie, neonatologie, anatomopatologie) din cadrul clinicii noastre. Recoltarea placentei a fost posibilă cu ajutorul ginecologiei, iar examenul macro și microscopic placentar cu ajutor departamentului de anatomie patologică. Neonatologul a elaborat diagnosticul sindromului hipoxic-ischemic, a instituit tratamentul, a realizat corelațiile între aspectul placentar, forma de boală și a definit factorii de prognostic.

Teza actuală ridică noi teme de cercetat în domeniul elaborării factorilor de prognostic în cadrul sindromului hipoxic-ischemic precum și identificarea de noi asocieri în cadrul examenului anatomopatologic placentar cu alte maladii neonatale sau pediatrice. De asemenea, este important să se asocieze leziunile microscopice cu imagistica cerebrală a leziunilor hipoxic-ischemice și dezvoltarea neurologică ulterioară a nou-născuților. Limitele actualei cercetări sunt perioada scurtă de colectare a datelor, lipsa identificării imagistice a

leziunilor hipoxic-ischemice, dotările limitate ale laboratorului anatomopatologic, lipsa unui follow-up neurologic pe termen lung al nou-născuților înrolați.

## I. Partea generală

### 1. ENCEFALOPATIA HIPOXIC ISCHEMICĂ

Encefalopatia neonatală este legată în principal de leziunea hipoxic-ischemică a creierului nou-născutului apărută în perioada peripartum. Este important să recunoaștem că nu toate encefalopatiile neonatale sunt legate de boala hipoxic-ischemică. Factorii antepartum și tulburările postpartum ( infecțioase, metabolice, genetice) pot duce la encefalopatii neonatale. [7, 8]

Encefalopatia hipoxic-ischemică asociază un scor Apgar de 6 sau mai puțin la peste 5 minute, un deficit de baze mai mare de 12 mmol / L sau un pH sub 7,2 din sângele din cordonul ombilical [9]. Nevoia continuă de ventilație la 10 minute este, de asemenea, o dovadă că scorul Apgar nu ar fi putut fi mai mare de 6 la 10 minute. În contextul unui nou-născut tonusul, activitatea și capacitatea de răspuns la stimuli sunt afectate [10]. Convulsiile clinice nu sunt un criteriu esențial, dar, dacă sunt prezente, indică encefalopatie. Termenul de encefalopatie neonatală este utilizat generic deoarece, inițial, medicul poate recunoaște tulburarea funcției creierului, dar etiologia necesită mai multe investigații.

Mecanismul hipoxic afectează toate structurile celulare ale embionului, deprivarea de oxigen și creșterea presiunii parțiale a dioxidului de carbon acționează în principal, asupra pH-ului sangvin determinând acidoză, cu efect asupra metabolismului bazal celular. În afara modificării pH-ului sangvin determină hipoxemie cerebrală cu efecte grave de lungă durată (hemoragie intraventriculară, leucomalacie, porencefalie) [11]. Acidoza metabolică determină scăderea ATP-ului, scade activitatea enzimatică și determină vasoconstricție pulmonară și intestinală ( încearcă mobilizarea patului vascular către inimă și creier). [12] Prin apariția acidozei efectele sunt grave asupra tuturor sistemelor importante:

- cord – disfuncție miocardică, insuficiență cardiacă
- plămân- bronhodisplazie pulmonară, hipertensiune pulmonară persistentă (HPP)
- intestin- enterocolită ulceronecrotică (EUN)



Modificările patologice observate la nivel cerebral după injuria hipoxic-ischemică reflectă o combinație între diferitele perturbări metabolice și hipoperfuzia cerebrală, cea mai frecventă perturbare observată postasfixic fiind necroza neuronală selectivă. Tipurile de leziuni observate în urma leziunilor hipoxic-ischemice neonatale sunt: leziuni neuronale selective, leziuni cerebrale parasagitale, leziuni ale substanței albe și necroza cerebrală ischemică focală și multifocală [13].

Encefalopatia hipoxic ischemică este diagnosticată pe baza examenului clinic complet al nou-născutului (cu încadrarea într-un grad Sarnat, singurul sistem de notare utilizat pe scară largă pentru evaluarea tuturor celor trei grade de encefalopatie neonatală în primele 6 ore de viață), examenelor de laborator, electroencefalogramelor și examenelor neuroimagistice [12].

Afectarea neurologică este marca encefalopatiei hipoxic ischemice și examenul clinic neurologic trebuie efectuat riguros și atent pentru a identifica și nota orice modificare. Nou-născutul encefalopat va asocia modificări ale răspunsului mediat de nervii cranieni, practic nu răspund la stimuli (luminoși, auditivi, tactili sau dureroși) sau prezintă răspunsuri modificate. De asemenea asimetria posturii, scăderea motilității, prezența hipotoniei/hipertoniei și răspunsurile modificate ale reflexelor sunt caracteristice disfuncției cerebrale.[14] În cadrul examenului neurologic prezența convulsiilor susține diagnosticul encefalopatiei. Apar de obicei în primele 12-24 de ore după naștere și răspund greu la anticonvulsivante.

Examenele de laborator care se efectuează prezintă: creatinină crescută, enzime hepatice și troponina I cardiacă crescute; timpi prelungiți de coagulare; și trombocitopenie. Pe lângă markerii inițiali de: pH scăzut, deficit de baze crescut, pO<sub>2</sub> scăzut și pCO<sub>2</sub> crescut, lactat crescut.

Electroencefalograma este utilizată pentru a monitoriza activitatea cerebrală și se inițiază imediat după naștere, prezența convulsiilor fiind un marker al afectării cerebrale.[15]

Din punct de vedere neuroimagistic encefalopatia hipoxic-ischemică este un proces multifazic care prezintă: edem cerebral, leziune cerebrală parasagitală, leziune subcorticală, necroză neuronală selectivă, ischemie cu hipoperfuzie, moarte neuronală și la final faza sechelară. Cu ajutorul ecografiei transfontanelare leziunile pot fi identificate în oricare dintre stadii, dar IRM-ul ramane investigația de aur, iar CT-ul doar pentru cazurile la care celelalte investigații nu ar fi suficiente.[16]

Tratamentul encefalopatiei hipoxic ischemice cuprinde: tratamentul neuroprotectiv, tratamentul suportiv pentru afectarea multiorganică și tratamentul anticonvulsivant. Hipotermia terapeutică pentru întregul corp (sistemică) sau cerebrală selectivă reduce mortalitatea sau afectarea majoră a neurodezvoltării pe termen lung a nou-născuților la termen și a celor în apropierea termenului cu HIE.[17]

Prognosticul variază în funcție de gravitatea injuriei și de tratament. Sugarii cu pH-ul inițial al sângelui <6,7 au un risc de deces de 90% sau afectare severă a dezvoltării neurologice la vârsta de 18 luni. În plus, nou-născuții cu scoruri Apgar de 0-3 la 5 min, deficit mare de baze (>20- 25 mmol/L), postură decerebrată, cu leziuni severe la nivelul ganglionilor bazali sau talamusului, persistența HIE severă la 72 de ore și lipsa spontană de activitate cerebrală prezintă, de asemenea, un risc crescut de deces sau sechele neurologice grave. În general, encefalopatia severă, caracterizată prin comă, apnee, tonus flasc, absența reflexelor și convulsii refractare este asociată cu un prognostic prost.[18]

## 2. PLACENTA

Placenta reprezintă organul de legătură între mamă și făt, care se dezvoltă din săptămâna a noua de sarcină. Prezintă o parte fetală care se dezvoltă din blastocist și o parte maternă care derivă din decidua bazalis. La nivelul ei se produc schimburile de nutrienți, gaze sangvine și eliminarea de reziduuri. Cunoașterea dezvoltării placentei normale este esențială și necesară pentru a putea identifica aberațiile patologice. Există dovezi că multe dintre complicațiile majore ale sarcinii își au rădăcinile în defecte ale placentății timpurii [19].

Tipurile de placentă sunt clasificate în funcție de formă și locul de inserție, iar acestea influențează în toate cazurile dezvoltarea sarcinii și determină apariția unor patologii specifice care pot afecta și fătul [20].

Cordonul ombilical începe să se formeze din săptămâna a cincea de gestație, la nivelul alantoidei și adăpostește două artere ombilicale și o venă, învelite în gelatina Wharton. El se inseră în centrul placentei. Poate avea particularități, prezentând o inserție marginală, velamentoasă sau membranoasă, arteră ombilicală unică, aspect modificat etc.[21]

Examenul histopatologic cuprinde examinarea membranelor, a cordonului ombilical și a placentei propriu-zise. Se începe cu aspectele macroscopice (formă, inserție, culoare,

miros) și apoi se prelucrează probele pentru examenul microscopic. Datorită multitudinii de leziuni întâlnite la nivelul placentei și pentru o clasificare cât mai standardizată a acestora, în cadrul studiilor prezentate în capitolele următoare, am utilizat Ghidul Amsterdam din 2016 pentru a clasifica modificările placentare și a recolta corect probele histopatologice [6].

<b>Categorie</b>	<b>Caracteristici</b>
<b>Corioamnionită</b>	Prezența celulelor inflamatorii în straturile corionice ale membranelor și placentei cu/fără prezența necrozei
<b>Malperfuzie vasculară maternă</b>	Cuprinde: hipoplazie placentară ( greutate sub percentila 10 pentru vârsta de gestație), vasculopatie deciduală, hipoplazia vililor distali, prezența nodurilor sincițiale, depozite de fibrină perivilozitară, necroză vilozitară, insule de fibrină la nivelul trofoblastului, prezența celulelor gigant la locul de implantare al trofoblastului, infarct placentar
<b>Malperfuzie vasculară fetală</b>	Prezența trombozelor la nivelul chorionului, vaselor placentare cu sau fără ocluzia vaselor și prezența vililor avasculari. Poate fi de grad înalt (<5 vili/ imagine) sau globală ( plaje majore de tromboze ocluzive sau non-ocluzive)
<b>Vilită cronică de etiologie necunoscută</b>	Prezența celulelor inflamatorii și distrugerea vaselor din cauza obstrucției acestora, sau în asociere cu prezența vililor avasculari. Poate fi de grad scăzut sau înalt.
<b>Maturarea întârziată a vililor</b>	Prezența vililor cu număr redus de membrane vasculo-sincițiale pentru vârsta gestațională și capilare plasate central. Poate fi focală (<30% din parenchim) sau difuză ( 30 % din parenchim)
<b>Abrupție placentă</b>	Prezența hematomului retroplacentar

**Tabel 2.1. Caracteristicile histopatologice ale leziunilor placentare**

## **II. Partea specială**

### **3. Scopul și obiectivele**

Actuala teză își propune ca scop principal identificarea unor corelații etiologice între leziunile placentare și encefalopatia hipoxic-ischemică. În cadrul encefalopatiei timpul este

un factor foarte important care face diferența între apariția și absența leziunilor cerebrale ireversibile. Cu cât tratamentul este inițiat mai rapid cu atât prognosticul este mai favorabil. Astfel teza de față își propune identificarea leziunilor placentare care predispun nou-născutul la o evoluție neurologică nefavorabilă, pentru ca neonatologul să poată acționa corect și prompt în fiecare caz în parte.

Examenul placentar este o unealtă ușor accesibilă, rapidă și care necesită resurse puține, dar care poate evidenția un caz cu un prognostic nefavorabil chiar înaintea realizării altor investigații amănunțite și complexe, cu un cost mult mai ridicat.

Lucrarea actuală a avut ca obiective identificarea leziunilor placentare atât macroscopice cât și microscopice care ar putea fi folosite ca markeri predictivi pentru evoluția nou-născuților la termen diagnosticați cu encefalopatie hipoxic-ischemică indiferent de forma acesteia (ușoară, moderată sau severă).

Analizând cu atenție datele din literatură, ne-am propus ca și obiective secundare:

- caracterizarea pacienților cu encefalopatie neonatală conform criteriilor Sarnat
- caracterizarea leziunilor placentare după un ghid standardizat
- selectarea leziunilor care pot deveni markeri pentru encefalopatia hipoxic-ischemică
- corelarea leziunilor întâlnite la nivelul cordonului ombilical cu encefalopatia hipoxic-ischemică
- corelarea leziunilor microscopice și macroscopice cu fiecare tip de encefalopatie (ușoară, moderată și gravă)

#### **4. Metodologia cercetării**

Pe o perioadă de 3 ani (2016-2019) am realizat 3 studii observaționale prospective, non-randomizate de tip caz control care au cuprins 132 de nou-născuți internați în compartimentul terapie intensivă neonatală din cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Filantropia București. Pacienții înrolați au fost nou-născuți normoponderali la termen cu diagnosticul de encefalopatie neonatală (ușoară, moderată și severă) și nou-născuți internați în terapie intensivă cel puțin 7 zile cu vârste de gestație peste 30 de săptămâni fără encefalopatie. Menționăm că toți pacienții s-au născut în maternitatea noastră.

Studiile desfășurate au avut avizul favorabil al Comisiei de Etică Medicală a Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Filantropia București, acestea fiind unicentrice. Lotul de studiu a fost alcătuit doar din nou-născuți pentru care s-a primit acordul scris al tutorelui legal (mama), care a fost informat în cadrul consimțământului cu privire la desfășurarea studiului, metodologia, scopul și obiectivele acestuia.

După obținerea acordului informat al tutorelui legal s-au recoltat datele clinice, anamnestice și paraclinice despre nou-născut din foaia de observație a acestuia și a fost realizată baza de date. Imediat după naștere s-a recoltat placenta pentru a se realiza examenul macroscopic și microscopic în cadrul departamentului de anatomopatologie al spitalului.

### **Lotul de nou-născuți**

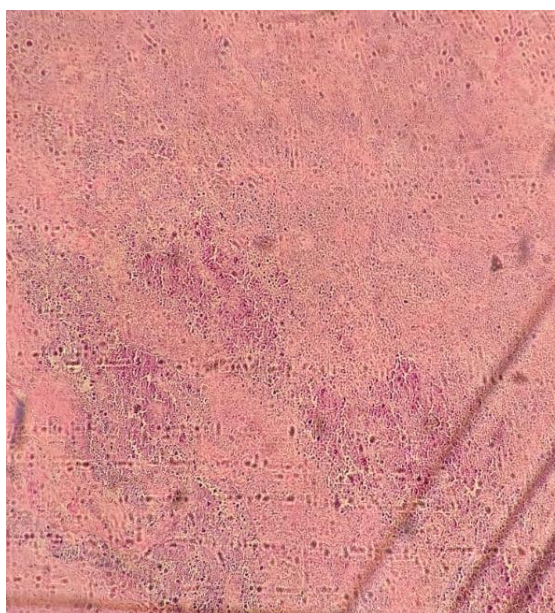
Pacienții incluși în studiu au fost selectați pe baza unor criterii de includere bine stabilite prezentate în tabelul de mai jos, cei care nu au îndeplinit cerințele fiind excluși. Nou-născuții cu encefalopatie au fost diagnosticați pe baza unui examen clinic neurologic general și clasificați în funcție de scorul Sarnat (1-ușoară, 2-moderată, 3-gravă). De asemenea, a cuprins și o valoare a pH-ului  $< 7.20$  recoltată din sângele din cordonul ombilical clampat imediat după naștere. Din sângele prelevat se efectuează analiza completă acido-bazică (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, deficit de baze). Lotul de control a fost alcătuit din nou-născuți care au necesitat îngrijire în terapie intensivă neonatală timp de cel puțin șapte zile, internați în aceeași perioadă fără diagnosticul de encefalopatie hipoxic-ischemică.

### **Examenul placentar**

În cadrul Spitalului Clinic de Obstetrică Ginecologie Filantropia placentele nu sunt examinate de rutină, doar în cazurile selectate de interes pentru obstetrician sau neonatolog. Toate placentele au fost analizate de același anatomopatolog al spitalului, cu experiență în domeniul examinării placentelor. În cadrul studiilor la început s-a realizat examenul macroscopic. Acesta a cuprins: aspectul cordonului ombilical, al membranelor și al placentei propriu-zise. Greutatea placentei a fost obținută în prima oră după naștere, după ce au fost îndepărtate membranele și cordonul ombilical. Examinarea cordonului ombilical a cuprins: lungimea, locul de inserție în raport cu centrul sau marginile placentei, aspectul răsucit sau nerăsucit, prezența/absența arterei ombilicale unice. Descrierea membranelor a cuprins: aspectul opac și culoarea, inserția circumvalată sau circummarginală.

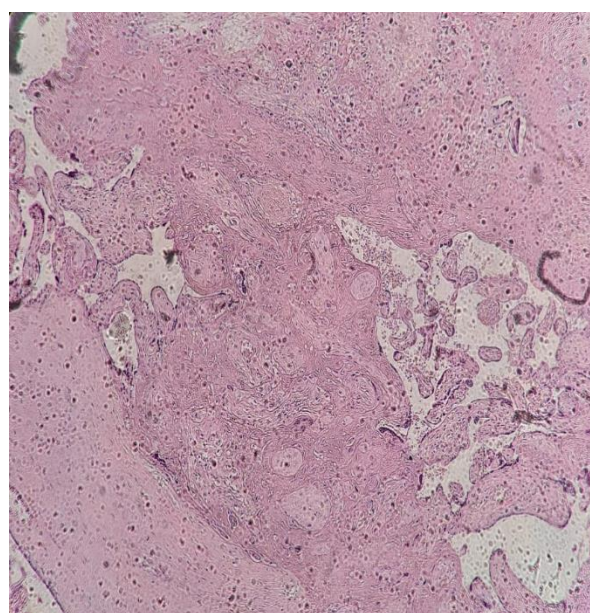
Pentru examinarea microscopică s-au recoltat 5 probe: 1 de la nivelul membranelor, 1 de la nivelul cordonului ombilical și 3 de la nivelul parenchimului placentar. Leziunile identificate au fost clasificate în 6 categorii: corioamnionită, malperfuzie vasculară maternă (MVM), malperfuzie vasculară fetală (MVF), vilită cronică de etiologie necunoscută (VUE), întârzierea maturării vilozitare, abrupțiio placentă. Includerea placentelor într-o singură categorie a fost realizată în funcție de suprafața și gradul leziunii. Au fost identificate și alte tipuri de afectări dar au fost considerate ne semnificative.

Toate probele placentare au fost examinate cu microscopul Zeiss Axioscope 5, iar imaginile au fost captate cu Axiocam 208 color cameră incorporată.



**Figura 8.1. Corioamnionită, necroză infiltrat inflamator (obiectiv 10x)**

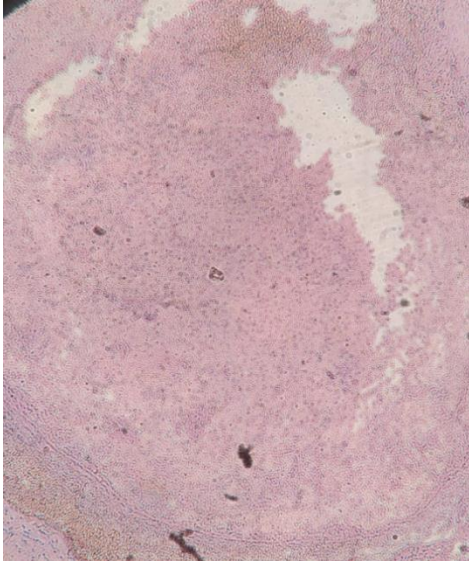
Colecția proprie dr Avramescu



**Figura 8.2. Hialinizare și mici zone de infarctizare (obiectiv 10x)**

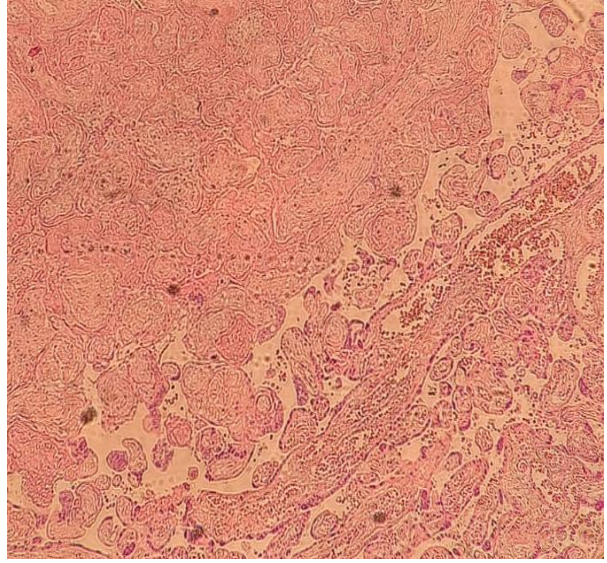
Colecția proprie dr Avramescu





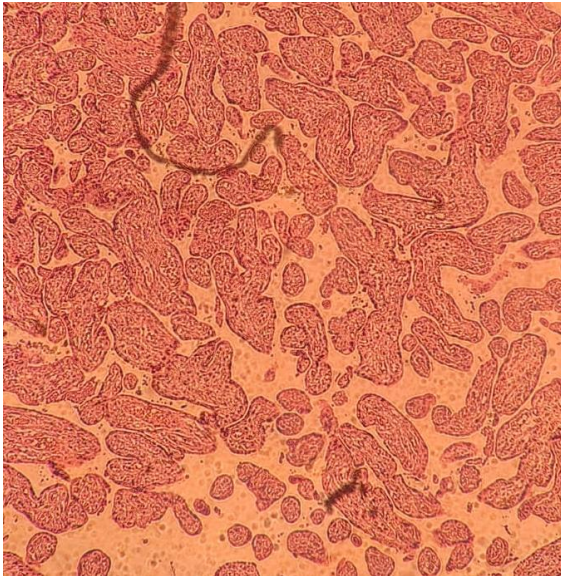
**Figura 8.3. Tromb ocluziv**  
**(obiectiv 20x)**

Colecția proprie dr Avramescu



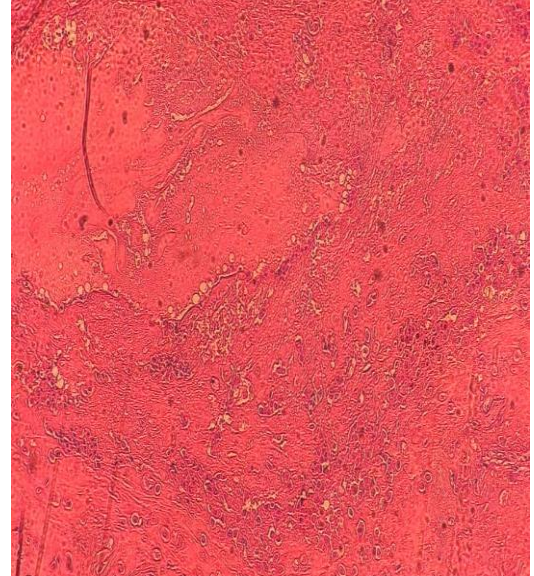
**Figura 8.4. Vili avasculari**  
**(obiectiv 10x)**

Colecția proprie dr Avramescu



**Figura 8.5. Maturarea întârziată a vililor**  
**(obiectiv 10x)**

Colecția proprie dr Avramescu



**Figura 8.6. Hemoragie (obiectiv 20x)**

Colecția proprie dr Avramescu

## 5. Analiza statistică a datelor

Baza de date a fost realizată în Excel și a cuprins toate variabilele de interes pentru studiile realizate, iar analiza statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul IBM SPSS 25 (varianta pentru Windows). Semnificația statistică a fost stabilită la un p-value < .05.

## 6. Studiul 1. Asocierea modificărilor placentare cu encefalopatia hipoxic-ischemică pe un lot de nou-născuți la termen

În studiu au fost înrolați 84 de pacienți cu diagnosticul de encefalopatie hipoxic – ischemică la care s-a putut realiza și examenul placentar. Subiecții incluși în studiu au avut greutate la naștere cuprinse între 1700 g și 4390 g, cu o medie $\pm$ -SD de 3030.95 $\pm$ -602.62 g și o mediană de 3050 g. Valorile vârstelor de gestație au fost cuprinse între 36 și 42 de săptămâni cu o medie $\pm$ -SD de 37.83 $\pm$ -1.46 săptămâni și o mediană de 38 de săptămâni.

Pacienții au fost diagnosticați cu encefalopatie hipoxic-ischemică conform clasificării Sarnat, 1-ușoară, 2-moderată, 3-gravă. Iar distribuția a evidențiat că cei mai mulți dintre ei au fost în categoria Sarnat 1 (42,9%), restul cu Sarnat 2 (38,1%) și Sarnat 3 (19%).

După stabilirea lotului de studiu, pacienții au fost împărțiți în 2 grupuri în funcție de prezența modificărilor placentare, conform tabelului. Examenul placentar a cuprins atât evaluarea macroscopică cât și cea microscopică, de asemenea au fost incluse și aspectele particulare ale cordonului ombilical (arteră ombilicală unică, inserție velamentoasă a cordonului, inserție marginală a cordonului, lungimea și aspectul acestuia).

Modificări placentare	Număr de cazuri					
	Valide		Nevalide		Total	
	84	100%	0	0%	84	100%
<b>Cu</b>	53	63,1%	0	0%	53	63,1%
<b>Fără</b>	31	36,9%	0	0%	31	36,9%

**Tabel 6.1. Distribuția pacienților în cele două grupuri**

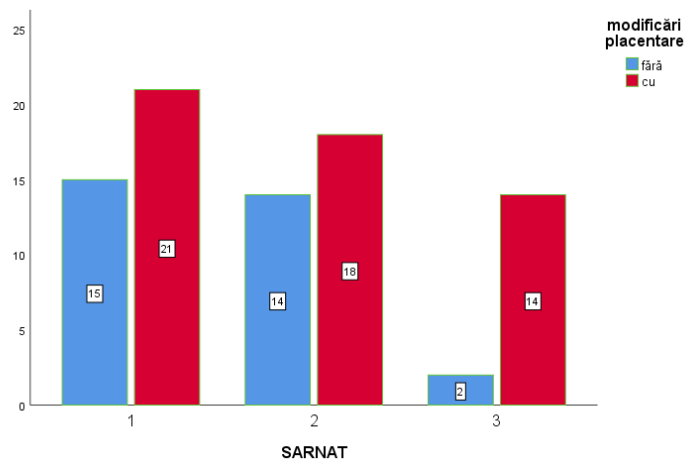
În ambele loturi de nou-născuți cu encefalopatie au fost comparate valorile pH-ului din cordonul ombilical, valoarea scorului Apgar la 5 minute și durata ventilației. În urma aplicării unui t test pentru eșantioane independente am evidențiat o diferență semnificativă statistic între cele două grupe și datele au fost sumarizate în tabelul de mai jos:



Lot pacienți	Cu modificări placentare	Fără modificări placentare	T test	P value	95% Interval de încredere	
					Scăzut	Crescut
pH	7.03	7.08	.39	0.01	0.00	0.09
SA la 5 min	4.57	5.52	.92	0.00	0.30	1.59
Durata ventilației (zile)	3.23	1.45	2.96	0.00	2.96	0.58

**Tabel 6.2 T test pentru eșantioane independente**

Analizând datele din cele două grupuri și clasificarea Sarnat a reieșit o distribuție a datelor astfel: 41,7 % ( n= 15) din cei cu Sarnat 1 nu au asociat modificări placentare, în timp ce în grupul Sarnat 2 doar 43, 8% (n=14) au fost fără modificări și în grupul Sarnat 3 doar 12,5% (n=2), conform graficului următor. Deoarece Scorul Sarnat 1 implică în puține cazuri apariția sechelelor neurologice am decis să împărțim grupul în 2 categorii: Sarnat 1 și Sarnat 2-3 pentru a evidenția asocierea statistică între prezența modificărilor placentare și scorurile ridicate. Aplicând un t-test pentru eșantioane independente a reieșit că există o asociere semnificativă statistic între scorurile Sarnat și modificările placentare (  $t = -2.07$ ,  $p = 0.04$ ).



**Figura 6.1. Distribuția scorurilor Sarnat în funcție de prezența modificărilor placentare**

Unicitatea studiului nostru vine din criteriile de includere ale pacienților care au fost strict pacienți diagnosticați cu encefalopatie neonatală conform clasificării Sarnat, spre deosebire de studiile din literatură care au inclus și nou-născuți normoponderali la termen.

Limitarea principală a acestui studiu a fost că anatomopatologul cunoștea toate detaliile cazului precum evenimentele intrapartum, prezența/absența operației cezariene, scorul Apgar, pH-ul din sângele din cordonul ombilical, scorul Sarnat și modificările neurologice. O altă limitare a studiului nostru a fost dimensiunea relativ mică a eșantionului.

## **7. Studiul 2. Corelațiile examenului macroscopic placentar și modificările cordonului ombilical în encefalopatia hipoxic-ischemică neonatală**

Studiul a inclus 134 de nou-născuți internați în terapie intensivă la care s-a putut realiza examenul macroscopic placentar și examenul cordonului ombilical, care au fost împărțiți în două grupuri:

- 84 de nou-născuți cu diagnosticul de encefalopatie neonatală
- 48 de nou-născuți fără encefalopatie ( grupul control)

Analizând prezența modificărilor macroscopice placentare în ambele grupuri, acestea au fost prezente în grupul de control la 43,75% (n= 21) în timp ce la cei cu encefalopatie hipoxic-ischemică în 63,09% (n= 76) dintre cazuri. Aplicând un chi-square test am evidențiat o asocieră semnificativă statistic între prezența leziunilor macroscopice placentare și nou-născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică ( p= .03).

Pentru o analiză mai amănunțită a detaliilor pacienților din grupul de encefalopatie diagnosticați conform scorului Sarnat, am decis realizarea testelor t pentru eșantioane independente pe fiecare categorie Sarnat. Astfel am subgrupat pacienții cu encefalopatie în două grupuri: Sarnat 1 și Sarnat 2+3. Datele obținute au fost sumarizate în tabelele de mai jos.

Variabile	Control	Sarnat 1	T test	P value	Interval de încredere	
					Scăzut	Ridicat
Greutate placentară	429.85	459.58	-1.17	.24	-71.66	18,21
Anomaliile CO	<b>101</b>	<b>31</b>	<b>-2.04</b>	<b>.04</b>	<b>-.40</b>	<b>-.00</b>
Modificări placentare	101	31	0.56	.57	-.14	.26

**Tabel 7.1. T test pentru eşantioane independente în funcție de scorul Sarnat 1 ( encefalopatie ușoară)**

Variabile	Control	Sarnat 2+3	T test	P value	Interval de încredere	
					Scăzut	Ridicat
Greutate placentară	425.56	451.89	-1.34	.18	-65.12	12,46
Anomaliile CO	79	53	1.82	.07	-.01	.33
Modificări placentare	<b>79</b>	<b>53</b>	<b>-2.65</b>	<b>.00</b>	<b>-.40</b>	<b>.05</b>

**Tabel 7.2. T test pentru eşantioane independente în funcție de scorul Sarnat 2+3 ( encefalopatie moderată și gravă)**

Unul dintre punctele forte ale studiului nostru a fost că lotul de nou-născuți cu encefalopatie a fost bine identificat iar diagnosticul de encefalopatie a fost, de asemenea, clar și bine definit clinic (conform clasificării universale Sarnat) și paraclinic (prin prezența dezechilibrelor acido-bazice specifice). De asemenea, utilizarea clasificării conform Ghidului criteriilor Amsterdam a leziunilor placentare și cele ale cordonului ombilical reprezintă un alt punct forte al studiului deoarece poate fi utilizat ca punct de referință pentru alte metaanalize viitoare.

Limitările studiului au fost că nu am subîmpărțit modificările identificate pe subgrupe pentru a realiza mai multe corelații statistice între leziunile identificate și nou-născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică, dar deschide noi perspective pentru studii ulterioare. De asemenea, o altă limitare a fost că nu a existat o examinare imagistică (IRM) pentru a evidenția asocierea clară între leziunile cerebrale extensive și modificările macroscopice

placentare sau ale cordonului ombilical, studiul nostru bazându-se preponderent pe clasificarea clinică Sarnat.

## **8. Studiul 3. Leziunile microscopice placentare la nou-născuții cu encefalopatie hipoxic-ischemică**

În cadrul studiului au întrunit criteriile de înrolare 122 de nou-născuți, dintre care 59 (48%) de fete și 63 (52%) de băieți. Aceștia au avut vârste de gestație curpinse între 30 și 42 de săptămâni de gestație cu o medie +/- SD de 37 de săptămâni. Greutățile la naștere au variat între un maxim de 4390 de grame și un minim de 1100 grame cu o medie +/-SD de 2926.36 +/-730.98 de grame.

La toți nou-născuții din studiu s-a efectuat examenul anatomopatologic placentar iar prezența leziunilor placentare a fost identificată la 77 % (n= 65) dintre pacienții cu encefalopatie hipoxic ischemică, și în lotul de control la doar 47% (n=23). Un Chi-square test a arătat că există o asociere semnificativă statistic între prezența leziunilor microscopice placentare și diagnosticul encefalopatiei hipoxic-ischemice (p= .00)

Lotul de pacienți a fost împărțit în funcție de prezența modificărilor microscopice placentare astfel:

- 65 de nou-născuți cu encefalopatie hipoxic ischemică
- 23 de nou-născuți fără encefalopatie

Am analizat frecvența modificărilor placentare pe fiecare grup Sarnat (1 – ușoară, 2- moderată, 3- gravă) comparativ cu lotul de control și am aplicat Chi test pentru fiecare variabilă (leziune microscopică placentară).

Rezultatele Chi testelor pentru grupul Sarnat 1 au fost sumarizate în tabelul de mai jos:

<b>Modificări placentare (variabile)</b>	<b>HIE ușoară</b>	<b>Control</b>	<b>Chi Pearson</b>	<b>p-value</b>
MVM	1	0	3.17	.07
MVF	0	1	.32	.57
Corioamnionită	1	9	1.23	.26
<b>Întârzierea maturării vilozitare</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>17.90</b>	<b>.00</b>
<b>Inflamația cronică a vilozităților</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>13.74</b>	<b>.00</b>
Abruptio placentae	1	3	.00	.96

**Tabel 8.1. Chi test pentru modificările placentare în encefalopatia ușoară (MVM- malperfuzie vasculară maternă, MVF- malperfuzie vasculară fetală)**

Aplicarea testului Chi-square pentru modificările placentare în encefalopatia de formă moderată a relevat datele din următorul tabel:

<b>Modificări placentare (variabile)</b>	<b>HIE moderată</b>	<b>Control</b>	<b>Chi Pearson</b>	<b>p-value</b>
<b>MVM</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>7.70</b>	<b>.00</b>
<b>MVF</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>20.70</b>	<b>.00</b>
<b>Corioamnionită</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>4.04</b>	<b>.04</b>
Întârzierea maturării vilozitare	4	5	1.21	.27
Inflamația cronică a vilozităților	5	4	3.52	.06
Abruptio placentae	4	3	3.00	.08

**Tabel 8.2. Chi test pentru modificările placentare în formele Sarnat 2 (MVM- malperfuzie vasculară maternă, MVF- malperfuzie vasculară fetală)**

În encefalopatia de formă gravă, modificările placentare au fost frecvente și după aplicarea testelor Chi – square am identificat semnificațiile statistice prezentate în tabelul următor :

<b>Modificări placentare (variabile)</b>	<b>HIE gravă</b>	<b>Control</b>	<b>Chi Pearson</b>	<b>p-value</b>
<b>MVM</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>27.24</b>	<b>.00</b>
<b>MVF</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>22.52</b>	<b>.00</b>
Corioamnionită	2	9	.09	.75
Întârzierea maturării vilozitare	1	5	.10	.75
Inflamația cronică a vilozităților	1	4	.01	.91
Abrupțio placentă	1	3	.02	.87

**Tabel 8.3. Chi test pentru modificările placentare în formele Sarnat 3 (MVM- malperfuzie vasculară maternă, MVF- malperfuzie vasculară fetală)**

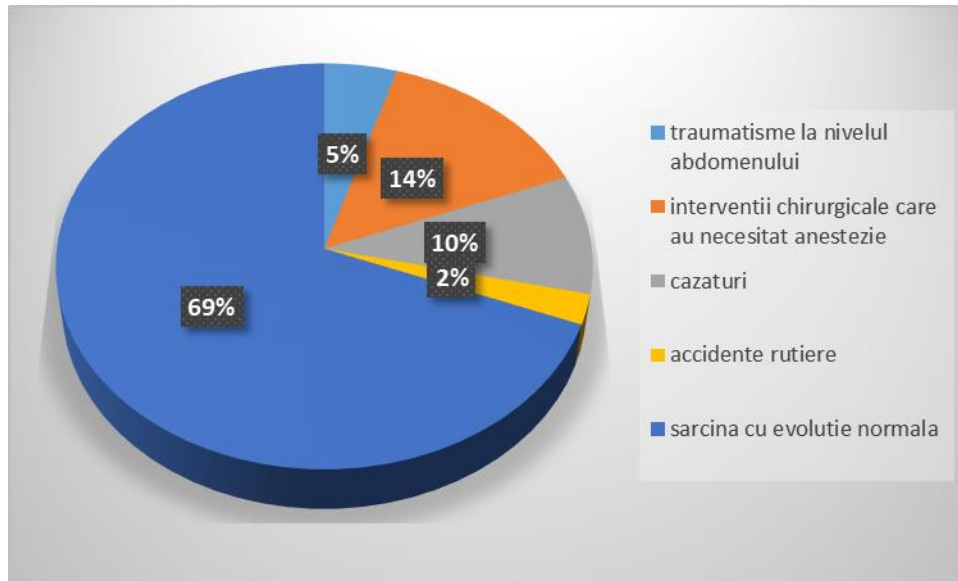
Prima limitare a acestui studiu include un eșantion relativ mic de cazuri de encefalopatie hipoxic-ischemică și un grup de control limitat la nou-născuți îngrijiți în terapie intensivă neonatală. Acesta din urmă, ilustrează totuși importanța grupului de control în determinarea asocierilor dintre modificările placentare și HIE. A doua limitare a acestui studiu este lipsa unui follow-up a dezvoltării neurologice a nou-născuților înrolați, deoarece examenele de urmărire nu se efectuează în clinica noastră. O altă limitare este lipsa evidențierii leziunilor hipoxic-ischemice printr-o investigație imagistică amănunțită (IRM), deoarece clinica noastră nu dispune de aparatura necesară.

Punctele forte ale acestui studiu includ criteriile bine definite pentru encefalopatie (clasificarea Sarnat) și o clasificare standardizată a patologiei placentare (criteriile Amsterdam). Un alt punct forte al studiului este caracterul populațional prospectiv al acestuia, desfășurat într-o maternitate terțiară cu un număr ridicat de nașteri complicate.

## **9. Sumarizarea etiologiilor sindromului hipoxic-asfxic la nou-născuții înrolați în studiu**

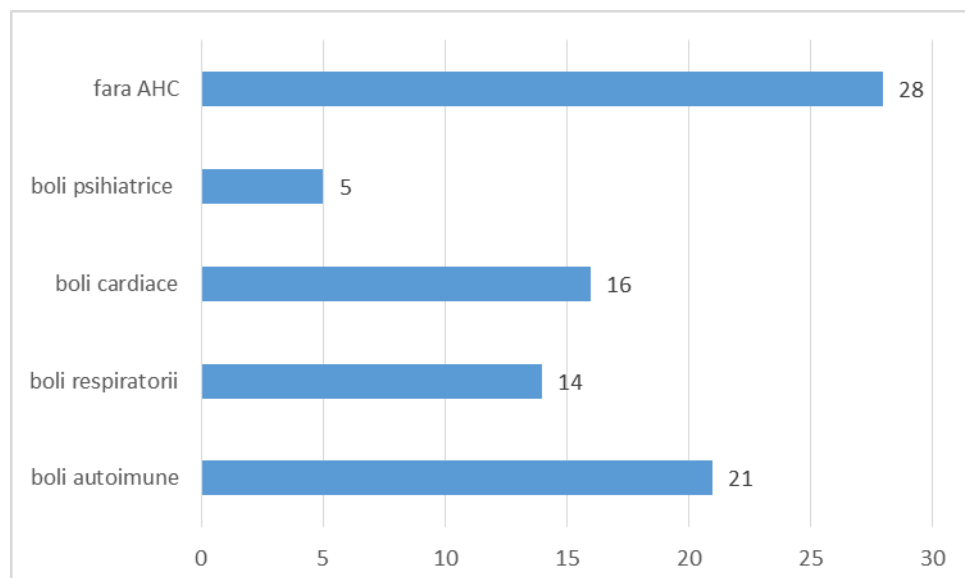
Am analizat la toți nou-născuții prezența evenimentelor traumatiche din perioada sarcinii (traumatisme la nivelul abdomenului, intervenții chirurgicale care au necesitat

anestezie locală sau generală, căzături sau accidente rutiere), iar distribuția a fost conform graficului următor:



**Figura 9.1 Distribuția evenimentelor din timpul sarcinii**

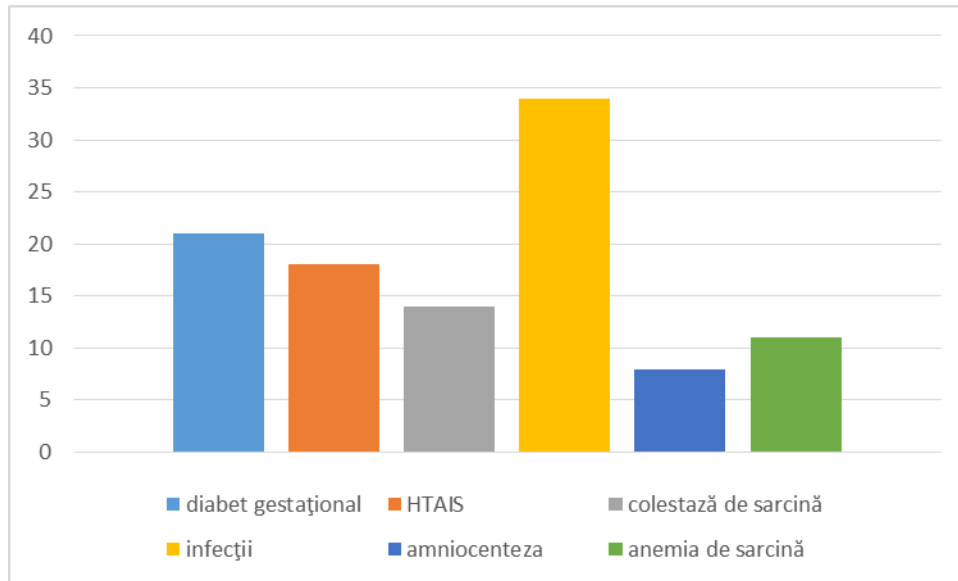
Antecedentele patologice maternelle identificate la sarcinile cu HIE au inclus: boli autoimune (lupus eritematos sistemic, tiroidită), boli respiratorii (BPOC, astm), boli cardiace (cardiomiopatii), boli psihiatrice (cu tratament). Figura de mai jos evidențiază prezența acestora.



**Figura 9.2 Antecedente patologice maternelle**

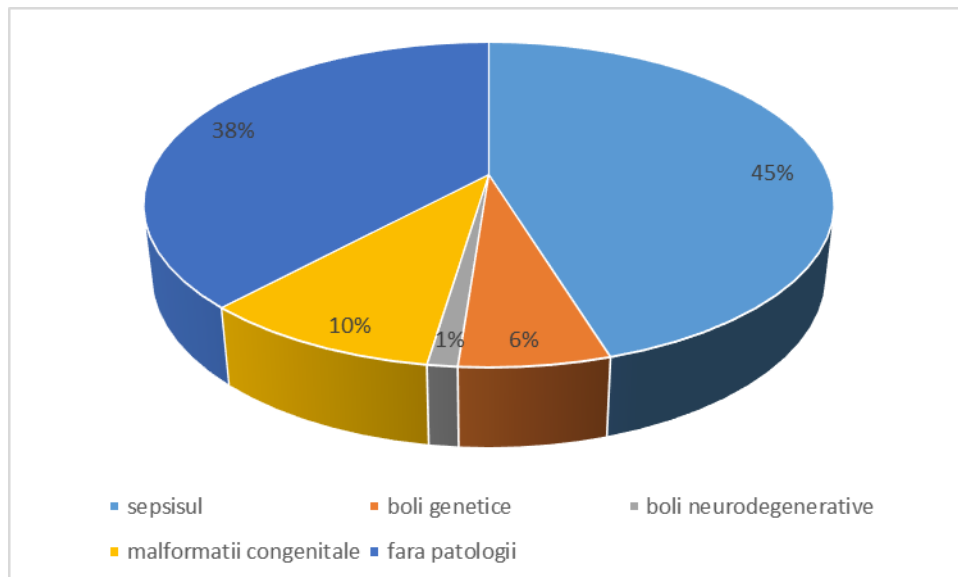
Patologia de sarcină întâlnită a cuprins: diabet gestațional (DG), hipertensiune indusă de sarcină (HTAIS), coleastă de sarcină, infecții (SGB, E.Coli, Klebsiella, Listeria

etc.), practicarea amniocentezei și anemia de sarcină. Aceste patologii au fost evidențiate în figura de mai jos.



**Figura 9.3 Patologia de sarcină**

Patologiile nou-născuților asociate sindromului hipoxic-ischemic la naștere au fost: sepsisul (cu SGB, E.Coli, Listeria, germene neidentificat), boli genetice, boli neurodegenerative, malformații congenitale. Distribuția acestora a fost prezentată în figura de mai jos.



**Figura 9.4 Patologiile nou-născuților asociată HIE**



## 10. Concluzii finale și contribuții personale

Encefalopatia hipoxic-ischemică rămâne un sindrom cu multe elemente atractive cercetării în ceea ce privește etiologia și tratamentul, dar conform datelor obținute până acum în teza actuală și în alte studii din literatură putem afirma că leziunile placentare sunt cu siguranță un factor etiologic. Prezența modificărilor placentare fiind prezente în 77% din cazurile de encefalopatie neonatală. Rămâne de evidențiat în ce proporție leziunile placentare determină apariția gradului encefalopatiei, ținând cont că în toate cazurile analizate modificările evidențiate au fost în procent de peste 50% din parenchimul placentar.

Examenul placentar nu este realizat de rutină în toate centrele de îngrijire a nou-născuților, majoritatea folosesc un protocol în care acesta se efectuează doar în sarcinile care prezintă complicații materno-fetale precum: prezența lichidului amniotic meconial, scăderea frecvenței cardiace a fătului în timpul travaliului sau la nou-născuții care necesită resuscitare la naștere. Asocierea între prezența modificărilor placentare și tipul encefalopatiei hipoxic-ischemice ar trebui să sublinieze importanța efectuării examenului placentar la toți nou-născuții cu asfixie perinatală ( $p = .04$ ).

De asemenea examenul macroscopic placentar nu necesită un personal medical specializat, acesta poate fi realizat de către o moașă, un asistent medical sau un medic rezident. Prezența modificărilor macroscopice, precum greutatea placentară crescută se asociază cu prezența encefalopatiei hipoxic-ischemice la nou-născuții la termen. Chiar dacă în mare parte doar formele ușoare pare că se asociază cu prezența modificărilor de la nivelul cordonului ombilical, acesta trebuie investigat cu atenție, detaliile putând fi accesibile imediat după naștere ( $p = .04$ ). În plus, inserțiile marginale sau velamentoase ale cordonului ombilical pot fi evidențiate la ultrasonografia din trimestrul al doilea și poate ridica suspiciunea de sarcină cu risc.

Modificările placentare microscopice deși necesită prezența unui anatomopatolog, pot fi disponibile înaintea altor investigații amănunțite iar evoluția nou-născutului îmbunătățită cu ajutorul unui tratament individualizat. Prezența leziunilor de malperfuzie vasculată maternă și fetală se asociază cu prezența encefalopatiei moderate sau severe ( $p = .03$ ). Astfel, identificarea acestor leziuni ar trebui să sublinieze o urmărire mai atentă a nou-născutului pentru a preveni apariția sechelelor neurologice ireversibile.

În plus, prezența leziunilor inflamatorii placentare (corioamnionită) și prezența inflamației cronice a vilozităților de cauză neidentificată se asociază cu prezența encefalopatiei hipoxic-ischemice ( $p = .00$ ). Prin urmare, rezultatele noastre subliniază contribuția proceselor inflamatorii placentare la apariția encefalopatiei hipoxic-ischemice.

În final, putem afirma conform rezultatelor obținute că modificările placentare se asociază cu prezența encefalopatiei hipoxic-ischemice. De asemenea, formele severe de boală se asociază cu modificări microscopice placentare de tip malperfuzie vasculară maternă, fetală și corioamnionită, în timp ce formele ușoare de boală se asociază cu modificări la nivelul cordonului ombilical și leziuni microscopice din clasele: întârzierea maturării vilozitare și inflamația cronică a vilozităților coriale.

În urma analizării rezultatelor obținute, teza actuală și-a îndeplinit toate obiectivele stabilite inițial. Aceasta a fost posibilă după o cercetare riguroasă a literaturii de specialitate și alegerea criteriilor corecte și complete pentru definirea sindromului hipoxic-asfixic la naștere și a definirii leziunilor placentare. Teza actuală reprezintă o piatră de temelie pentru cercetări viitoare și poate fi asimilată în meta-analize internaționale deoarece este singura din literatura națională care a utilizat Criteriile Amsterdam pentru clasificarea leziunilor placentare.

De asemenea, contribuțiile personale asupra identificării leziunilor placentare specifice fiecărei clase Sarnat (ușoară, moderată și severă), plasează teza actuală ca punct de interes și dezbateră în cadrul societăților internaționale de neurologie și dezvoltare cerebrală neonatală.

## Bibliografie selectivă

1. Klaus M, Fanaroff A. Klaus & Fanaroff's care of the high-risk neonate. Elsevier, Saunders, Philadelphia, 6-th edition. 2013;18:476-521.
2. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet*. 2014;383(9924):1240-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61835-8. PMID: 24268104.
3. Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. Saunders, Philadelphia, 5th Edition, 2008: 203-237. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3995-2.10005-6>
4. Sadler T. W., Langman J. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia 12th ed., 2012;6: 117-148.
5. Redline RW, O'Riordan MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:1785-91.
6. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, Derricott H, Evans MJ, Faye-Petersen OM, Gillan JE, Heazell AE, Heller DS, Jacques SM, Keating S, Kelehan P, Maes A, McKay EM, Morgan TK, Nikkels PG, Parks WT, Redline RW, Scheimberg I, Schoots MH, Sebire NJ, Timmer A, Turowski G, van der Voorn JP, van Lijnschoten I, Gordijn SJ. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698-713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. PMID: 27223167.
7. Nelson KB, Leviton A. How much of neonatal encephalopathy is due to birth asphyxia? *Am J Dis Child*. 1991;145(11):1325-1331.
8. Edwards AD, Nelson KB. Neonatal encephalopathies. Time to reconsider the cause of encephalopathies. *BMJ*. 1998;317(7172):1537-1538.
9. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319:1054.
10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33:696.
11. Ambalavanan, N., Shankaran, S., Laptook, A. R., Carper, B. A., Das, A., Carlo, W et al. Early determination of prognosis in neonatal moderate or severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*, 2021;147(6):e2020048678. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-048678>

12. MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, editors. *Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 6th ed. Philadelphia, 2005;46:994-1017.
13. Hope PL, Costello AM, Cady EB, et al. Cerebral energy metabolism studied with phosphorus NMR spectroscopy in normal and birth-asphyxiated infants. *Lancet* 1984;8399:366.
14. Pierrat V, Haouari N, Liska A, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F257–261.
15. Folkerth RD. The neuropathology of acquired pre- and peri-natal brain injuries. *Semin Diagn Pathol.* 2007;24(1):48–57.
16. Rutherford M, Pennock J, Schwieso J, Cowan F, Dubowitz L. Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F145–F151.
17. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med* 2009;361:1349.
18. Levene MI, Sands C, Grindulis H, et al. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet* 1986;8472:67.
19. Enders AC. Perspectives on human implantation. *Infertility Reprod Med Clin North Am.* 2001;12:251–69.
20. Kay H, Nelson M, Wang Y. *The Placenta, From Development to Disease*. Missouri, 2011; 8:105-113.
21. Habek D, Habek JC, Barbir A, Barbir M, Granic P. Fetal grasping of the umbilical cord and perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268:274–7.

## Lista lucrărilor publicate

1. Placental changes in a group of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy  
**Andreea Calomfirescu-Avramescu**, Luminita Ceauselu, Vlad Dima, Mihaela Demetrian, Anca Balanescu, Paul Balanescu, Ioan Gherghina  
[ full text ] — Ref: Ro J Pediatr. 2022;71(2). DOI: 10.37897/RJP.2022.2.1  
[https://view.publitas.com/amph/rjp\\_2022\\_2\\_art-01/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjp_2022_2_art-01/page/1)
2. Placental fusion in a dichorionic-diamniotic IVF twin pregnancy – case presentation  
**Andreea Calomfirescu-Avramescu**, *Mihaela Demetrian, Georgeta Grecu, Vlad Dima, Ioan Gherghina*  
[ full text ] — Ref: Ro J Med Pract. 2020;XV(1). DOI: 10.37897/RJMP.2020.1.18  
[https://view.publitas.com/amph/rjmp\\_2020\\_1\\_art-18/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjmp_2020_1_art-18/page/1)
3. EN. Perinatal asphyxia associated with early neonatal sepsis with *Listeria monocytogenes* –case presentation  
RO. Asfixie perinatala asociata cu sepsis neonatal precoce cu *Listeria monocytogenes* – prezentare de caz  
**Andreea Calomfirescu-Avramescu**, *Mihaela Demetrian, Andreea Vidru, Georgeta Grecu, Vlad Dima, Ioan Gherghina*  
***Ref: Ro J Infect Dis. 2020;XXIII(1). DOI: 10.37897/RJID.2020.1.4***  
***Ref: Ro J Infect Dis. 2020;XXIII(1). DOI: 10.37897/RJID.2020.1.8***  
[https://view.publitas.com/amph/rjid\\_2020\\_1\\_ro\\_art-08/page/1](https://view.publitas.com/amph/rjid_2020_1_ro_art-08/page/1)