

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
OBSTETRICĂ - GINECOLOGIE**

**REMODELAREA VASCULARĂ PLACENTARĂ  
ÎN PATOLOGIA MATERNO FETALĂ  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. RUSSU MANUELA-CRISTINA**

**Student-doctorand:**

**GHELMENE ELENA-ADRIANA**

**2024**

## CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate.....	5
Lista cu abrevieri și simboluri.....	8
Introducere.....	9
<b>1. Fundamentul teoretic: sinteza și evaluarea literaturii de specialitate.....</b>	<b>17</b>
1.1. Definirea conceptului de placentă: o analiză detaliată din perspectiva literaturii de specialitate.....	17
1.2. Anatomia circulației uteroplacentare: o perspectiva detaliată din literatura medicală.....	19
1.3. Caracteristicile vascularizației uterului negravid: o analiză anatomică și funcțională detaliată.....	19
1.4. Preeclampsia: perspective asupra fiziopatologiei, diagnosticului și strategiilor de management.....	20
1.4.1. Preeclampsia. Elemente cheie și conceptualizarea sindromului .....	21
1.4.2. Patologia placentară: factori de risc și implicații în contextul preeclampsiei.....	26
1.4.3. Morbiditatea și mortalitatea maternă și perinatală asociată cu preeclampsia: o analiză detaliată asupra impactului clinic.....	31
1.4.4. Fondul genetic al preeclampsiei: explorarea legăturilor și a implicațiilor genetice.....	38
1.4.5. Sindromul asemănător preeclampsiei: etiologie și management (preeclampsia – like syndrome).....	40
1.5. Utilizarea aspirinei pentru tratarea preeclampsiei: evidențe actuale și direcții terapeutice.....	42
1.5.1. O perspectivă istorică asupra aspirinei și preeclampsiei.....	42
1.5.2. Mecanismul de acțiune în prevenirea preeclampsiei: explorarea interacțiunilor și impactul lor asupra patologiei.....	43
1.6. Restricția de creștere intrauterină – spectru al remodelării vasculare placentare: implicații și perspective.....	45
1.6.1. Restricția de creștere fetală: stadiul cunoașterii actuale.....	46
1.6.2. Etiologie.....	48
1.6.3. Clasificare.....	54
<b>2. Placenta cu aderență anormală. Placenta accreta spectrum.....</b>	<b>60</b>
2.1. Considerații generale.....	60

2.2.	Managementul și complicațiile în placenta praevia.....	61
2.3.	Managementul și complicațiile placentei accreta.....	66
3.	<b>Partea de contribuție personală.....</b>	<b>70</b>
3.1.	Introducere. Expunerea contextului și importanței contribuției personale în domeniul studiat.....	70
3.2.	Obiectivele studiului .....	77
3.3.	Material si metodă. Prezentarea detaliată a materialelor utilizate și a metodelor aplicate în cercetare.....	78
3.4.	Cercetarea din literatura de specialitate.....	80
3.4.1.	RCIU la femeile cu adenomioză – particularități.....	83
3.4.2.	RCIU – particularități ultrasonografice placentare.....	89
3.4.3.	Preeclampsie: metode de screening si prevenție aplicate.....	91
3.5.	Analiza rezultatelor și concluziilor din sursele secundare – literatura de specialitate, relevante pentru domeniul studiat.....	107
3.6.	Cercetarea cantitativă.....	110
3.6.1.	Metodologia cercetării cantitative.....	110
3.6.2.	Eșantionarea.....	110
3.6.3.	Scopul cercetării cantitative (studiu descriptiv cantitativ).....	111
3.6.4.	Obiectivele cercetării cantitative.....	111
3.6.5.	Variabilele.....	112
3.6.6.	Adunarea, analiza si interpretarea informațiilor.....	113
3.6.7.	Evaluarea ultrasonografică.....	113
3.6.8.	Rezultatele studiului evoluției sarcinilor și a factorilor de risc.....	117
3.7.	Rezultatele cercetării imagistice.....	121
3.7.1.	Rezultatele cercetării imagistice.....	121
3.7.2.	Discuție studiu imagistic.....	123
3.8.	Modelul propus. Detalierea modelului propus în contextul temei abordate în teză .....	125
3.8.1.	Modelul teoretic.....	125
3.8.2.	Testarea modelului.....	134
3.9.	Restricția de creștere intrauterină, preeclampsia, valențe ale remodelării vasculare placentare - criterii de diagnostic și de management aplicate în cadrul algoritmului.....	137
3.9.3.	Interacțiunile dintre preeclampsie și RCIU.....	148

3.9.4. Predicție a RCIU.....	149
3.9.5. Mijloace de diagnostic recunoscute pentru RCIU.....	151
3.9.6. Rolul velocimetriei doppler la nivelul arterelor uterine.....	152
3.9.7. Rolul velocimetriei doppler la nivelul arterelor ombilicale, cerebrale medii și valoarea raportului cerebro-placentar.....	156
3.9.8. Rolul velocimetriei Doppler venoase.....	157
3.6.1. Mecanisme cardiace adaptative.....	159
3.6.2. Feții SGA.....	160
3.6.3. RCIU - protocolul Societății de Medicină Materno-Fetala barcelona.....	162
3.10. Discuție. Analiza critică și interpretarea rezultatelor în lumina literaturii de specialitate și a obiectivelor propuse.....	164
Concluzii. Rezumarea concluziilor și evaluarea impactului cercetării.....	168
Bibliografie.....	174

## REZUMAT

Remodelarea vasculară placentară reprezintă un aspect esențial al dezvoltării placentare și este crucială pentru asigurarea unei perfuzii adecvate a fătului în timpul sarcinii. În patologia materno-fetală, această remodelare vasculară poate fi alterată, conducând la complicații semnificative clinic. Prin urmare, înțelegerea mecanismelor care stau la baza remodelării vasculare placentare în contextul patologiei materno-fetale este esențială pentru dezvoltarea de strategii de diagnostic precoce, intervenție și management prenatal. Această teză de doctorat își propune să exploreze și să analizeze în profunzime aceste mecanisme, cu scopul final de a contribui la îmbunătățirea asistenței medicale materno-fetale și la reducerea incidenței complicațiilor asociate sarcinii.

Cercetarea în domeniul patologiei materno-fetale a început să capete contur într-o manieră mai sistematică începând cu secolul al XIX-lea, odată cu progresele în înțelegerea proceselor fiziologice ale sarcinii și ale dezvoltării fătului. Contribuțiile semnificative ale lui Franz Karl Naegele, care a formulat cunoscuta "regulă a lui Naegele" pentru calculul datei probabile a nașterii, și ale lui Eduard Heinrich Henoeh, care a descris diferite afecțiuni ale sarcinii, au reprezentat primele etape în înțelegerea și diagnosticarea patologiei materno-fetale. Totuși, este important să subliniem că cercetarea în acest domeniu a continuat să se dezvolte și să se diversifice în timp, odată cu progresele tehnologice și cu evoluția cunoștințelor medicale. Astfel, deși contribuțiile timpurii, precum cele ale lui Bumm în 1893, au fost fundamentale pentru dezvoltarea patologiei materno-fetale, cercetarea în acest domeniu a continuat să progreseze și să se extindă în secolele următoare.

Modificările fiziologice care au loc în sistemul vascular uterin pe durata sarcinii reprezintă un aspect esențial al fiziologiei gestaționale și au o influență semnificativă asupra sănătății materno-fetale. Karl Bumm a fost un medic german care a adus contribuții semnificative în înțelegerea modificărilor fiziologice care au loc în sistemul vascular uterin pe durata sarcinii. În lucrarea sa din 1893 intitulată "Beitrag zur Kenntniss der Uterusgefäße während der Schwangerschaft" ("Contribuții la cunoașterea vaselor uterine în timpul sarcinii"), Bumm a documentat observațiile sale privind modificările vasculare care au loc în uter pe parcursul sarcinii. El a descris creșterea numărului și a diametrului vaselor de sânge uterine, precum și schimbările în structura lor histologică, care sunt esențiale pentru asigurarea unei perfuzii adecvate a placentei și a fătului. Lucrarea lui Bumm a reprezentat

un pas important în înțelegerea fiziologiei sarcinii și a contribuit la fundația cunoașterii medicale în domeniul patologiei materno-fetale.

În ultimele decenii, cercetarea în domeniul remodelării vasculare placentare în patologia materno-fetală a cunoscut o creștere semnificativă, beneficiind de progresele tehnologice și de o mai bună înțelegere a mecanismelor moleculare și celulare implicate în acest proces complex. Numeroase modele experimentale au fost dezvoltate pentru a investiga și a elucida factorii care influențează remodelarea vasculară placentară, inclusiv modele in vitro, modele animale și tehnici de imagistică avansată. Aceste modele au facilitat studiul interacțiunilor dintre diferitele celule și factori de mediu la nivel placentar și au permis cercetătorilor să evalueze impactul diferitelor intervenții și tratamente asupra procesului de remodelare vasculară. Cu toate acestea, în ciuda progreselor înregistrate, există încă multe aspecte ale acestui domeniu care rămân neexplorate și care necesită o investigație mai profundă și mai detaliată. Teza de doctorat își propune să contribuie la acest efort de cercetare prin dezvoltarea unui model inovator din perspectiva factorilor integrați, atât de risc cât și imagistici și prin investigarea unor aspecte cheie ale remodelării vasculare placentare în patologia materno-fetală.

Teză de doctorat propune o abordare inovatoare prin integrarea unui model complex, care ține cont de factorii de risc relevanți pentru patologia materno-fetală cu investigațiile imagistice avansate. Prin combinarea acestor două elemente fundamentale, se deschid noi perspective în înțelegerea remodelării vasculare placentare și a impactului său asupra sănătății materno-fetale. Integrarea factorilor de risc în modelul propus permite o evaluare mai completă și mai precisă a riscului asociat sarcinii, în timp ce utilizarea investigațiilor imagistice avansate aduce o dimensiune suplimentară de detaliu și claritate în analiza fenomenelor vasculare. Această combinație sinergică reprezintă un pas semnificativ înainte în cercetarea patologiei materno-fetale și promite să ofere instrumente valoroase pentru diagnosticul precoce, prognosticul și managementul acestei condiții complexe.

Remodelarea vasculară placentară reprezintă procesul complex prin care se formează și se dezvoltă rețeaua vasculară a placentei în timpul sarcinii. Placenta joacă un rol vital în furnizarea de oxigen și de nutrienți fătului în cursul dezvoltării embrionare și fetale. Remodelarea vasculară placentară este esențială pentru asigurarea unei circulații eficiente între placenta și făt, iar disfuncții în acest proces pot avea consecințe grave asupra dezvoltării fătului și asupra sănătății materno-fetale. Acest proces implică o serie de modificări la nivelul vaselor de sânge placentare, inclusiv creșterea, ramificația și remodelarea vasculară pentru a asigura o perfuzie adecvată și un schimb eficient de substanțe între mamă și făt. De

asemenea, remodelarea vasculară placentară este crucială pentru stabilirea și menținerea unei interfețe eficiente între circulația maternă și cea fetală, asigurând o dezvoltare armonioasă a fătului și pentru prevenirea complicațiilor asociate cu insuficiența placentară.

Preeclampsia reprezintă cea mai comună și gravă tulburare medicală care apare în timpul sarcinii umane. Această afecțiune se regăsește aproape exclusiv la ființele umane, iar nașterea rămâne singura modalitate eficientă de tratament. În special în timpul primei sarcini, femeile gravide pot prezenta hipertensiune arterială, disfuncție renală care determină proteinurie, edeme la nivelul mâinilor, picioarelor și feței, iar în cazurile severe, pot apărea amețeli, dureri de cap și dificultăți de vedere. Aceste simptome sunt caracteristice pentru preeclampsie. În absența tratamentului, preeclampsia poate progresa și poate duce la eclampsie, care este asociată cu convulsii și cu alte complicații grave care pun în pericol viața atât a mamei, cât și a fătului nenăscut. Diagnosticul precoce și gestionarea eficientă a acestei afecțiuni sunt cruciale pentru prevenirea complicațiilor și pentru asigurarea unui rezultat pozitiv al sarcinii pentru mama și pentru făt.

Preeclampsia este o afecțiune care apare exclusiv în timpul sarcinii, iar în prezent, singura modalitate de vindecare este încheierea sarcinii, chiar dacă fătul nu este încă pregătit pentru naștere. Preeclampsia și complicațiile asociate acestei afecțiuni reprezintă o proporție semnificativă din mortalitatea maternă directă și din mortalitatea perinatală, contribuind la 15% și, respectiv, 10% din aceste statistici. Preeclampsia este indicația pentru aproximativ 20% din inducțiile de naștere și pentru 15% din cezariene. De asemenea, această afecțiune este responsabilă pentru 5-10% din nașterile premature spontane sau iatrogene.

Restricția de creștere fetală (RCF) este o complicație diagnosticată în aproximativ 10% dintre sarcini și este asociată cu o mortalitate și morbiditate perinatală semnificativă. Aceasta rămâne o patologie fără tratament antenatal, unde diagnosticul prenatal și supravegherea fetală sunt singurele opțiuni pentru reducerea ratelor de nașteri mortale. Dacă RCF nu este diagnosticată prenatal, riscul de deces intrauterin este de opt ori mai mare. O greutate fetală estimată < percentila 10 este definiția pentru RCF. Acest criteriu unic nu este specific deoarece nu diferențiază între creșterea fetală patologică și un făt mic constituțional. Societatea Internațională a Obstetricienilor și Ginecologilor (ISUOG) include în definiția restricției de creștere fetală indicele de pulsilitate anormal al arterei uterine și al arterei ombilicale (> percentila 95) împreună cu greutatea fetală estimată sau circumferința abdominală < percentila 3 (Gheltene, et al., 2024).

Atât diagnosticul, cât și gestionarea corectă a cazurilor de restricție de creștere intrauterină rămân o provocare pentru obstetrica modernă. Criteriile de diagnostic variabile,

metodele de monitorizare variabile, precum și incertitudinea impactului diferiților factori la fiecare vârstă gestațională fac această afirmație reală; provocarea obstetricianului fiind reprezentată de diagnosticul precis cu evaluarea corectă a vârstei gestaționale și, în conformitate cu acești parametri, sincronizarea momentului nașterii cu cel mai bun prognostic neonatal previzibil. Prematuritatea iatrogenă suprapusă pe cazurile de restricție de creștere intrauterină, datorită incertitudinii în evaluarea statusului fetal, crește semnificativ mortalitatea și morbiditatea asociate cu aceste cazuri.

Impactul postnatal al RCF nu trebuie ignorat. Printre nașterile premature care sunt preferate în unele cazuri pentru a preveni decesul intrauterin, sugarii cu RCF au o tranziție dificilă la naștere atunci când se adaugă stresul hipoxic din cauza contracțiilor uterine. Complicații comune la bebelușii cu restricție de creștere intrauterină includ termocoagulare deficitară, hipoglicemie, hipocalcemie, hiperbilirubinemie, policitemie și hipervâscozitate, dificultăți de alimentare și funcție imună deficitară, necesitând o urmărire atentă în perioada neonatală și după externare (Gheltene, et al., 2024).

Teza de doctorat a pornit de la studiile realizate de (Gyokova, et al., 2024), (Figueras, et al., 2021) (Maher, et al., 2013), care corelează factorii de risc în tulburările placentare cu investigația imagistică Doppler. Acest studiu (Maher, et al., 2013) subliniază utilitatea ecografiei transvaginale care ajută la stabilirea unei corelații semnificative între factorii de risc identificați pentru tulburările placentare și îmbunătățește eficacitatea metodelor de screening și de diagnostic. (Ayati, et al., 2017).

Mergând mai departe, în această lumină, **în prima etapă**, teza de doctorat își propune să evalueze factorii de risc din perspectiva literaturii existente, să investigheze prezența acestor factori de risc în cadrul populației din România și să determine modul în care aceștia interacționează între ei. Important de menționat este faptul acești factori și rezultatul interacțiunii acestora diferă de la țară la țară. Astfel, pe baza datelor disponibile, **precum și conform faptului ca cercetările** (Yingying, et al., 2021) (Saito, 2018) **relevă** că acești factori și rezultatul interacțiunii acestora diferă de la țară la țară, că s-au constatat diferențe remarcabile în asocierea cu factorii de risc cunoscuți, între populații, factorii declanșatori, factorii de risc, etiologia, severitatea și semnele precoce de diagnostic și că implicațiile asupra preeclampsiei pot diferi pentru populația României comparativ cu alte regiuni ale globului. Scopul final al celei de-a **doua etapă a cercetării** este de a corela utilitatea clinică a velocimetriei Doppler a arterei uterine ca predictor al rezultatelor adverse în timpul sarcinii. Prin abordarea integrată a factorilor de risc, a investigațiilor imagistice și a impactului acestora asupra evoluției sarcinii, această teză își propune să aducă noi



perspective și să ofere contribuții semnificative în înțelegerea și gestionarea patologiei materno-fetale în contextul specific al populației din România. În final, toți acești factori se vor constitui într-un model care să ofere o predicție asupra viitorului sarcinii și a rezultatelor acesteia.

Din punct de vedere al metodologiei, cercetarea presupune două etape: o etapă de cercetare a stadiului cunoașterii și un studiu descriptiv cantitativ.

Pentru prima etapă a cercetării au fost studiate surse de informații secundare – literatura de specialitate. Etapa este reprezentată de o cercetare a stadiului cunoașterii, cu ajutorul căreia s-au identificat factorii care pot impacta remodelarea vasculară placentară, manifestată prin cele două entități clinice – preeclampsia și restricția de creștere intrauterină. De asemenea, s-au studiat articole științifice precum și indicațiile principalelor organisme de reprezentare și asociații profesionale la nivel mondial.

În cadrul celei de-a doua etape, cu ajutorul unei cercetări cantitative, s-au cules datele demografice, medicale și cele imagistice, cu ajutorul unui instrument mixt – chestionar – foaie de observație, completat în cadrul consultațiilor de rutină, cu ocazia ecografiilor morfologice de trimestrul unu și doi, dar și pe baza completării datelor ca urmare a investigațiilor imagistice – ecografie Doppler la nivelul arterelor uterine.

**Scopul** tezei de doctorat este de a identifica factorii de risc care influențează modificările circulației vasculare placentare și de a le corela cu ecografia Doppler a arterelor uterine în trimestrele unu și doi pentru a le integra într-un model care să fie folosit și aplicabil clinic în predicția rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile cu risc scăzut.

Modelul propus are ca scop evaluarea riscului de complicații în timpul sarcinii, bazându-se pe două componente principale: **factorii de risc și factorii imagistici obținuți prin ultrasonografie**, parametri PI (indice de pulsilitate) și RI (indice de rezistență).

Îmbunătățirea prognosticului sarcinilor complicate de efectul remodelării vasculare deficitare depinde de optimizarea dezvoltării testelor de screening și de capacitatea clinicienilor de a depista precoce gravidele care au un risc să dezvolte complicații specifice remodelării vasculare placentare, fenomen ce se produce devreme în sarcină și care se devoalează ca impact abia când metodele de intervenție sunt extrem de limitate. În prezent, conform studiului ASPRE există modele validate de screening pentru preeclampsie și pentru restricția de creștere intrauterină precoce.

Astfel, pe baza datelor disponibile, **precum și conform faptului că cercetările** ca (Yingying, et al., 2021) (Saito, 2018) **relevă** că acești factori și rezultatul interacțiunii

acestora diferă de la țară la țară, că s-au constatat diferențe remarcabile în asocierea cu factorii de risc cunoscuți între populații, factorii declanșatori, factorii de risc, etiologia, severitatea și semnele precoce de diagnostic consecințele pre-eclampsiei pot diferi pentru populația României comparativ cu alte regiuni ale globului.

Având în vedere că, în România, analiza PLGF, care poate nuanța calculul de risc pentru preeclampsie nu este decontată și nu este accesibilă majorității populației, se consideră că este necesară validarea și compararea metodelor de screening combinat cu posibilitatea evaluării sarcinilor cu risc crescut prin mijloace ușor accesibile și reproductibile în centrele în care se efectuează screening de trimestrul întâi și ecografie morfologica de trimestrul doi.

Metodele actuale de screening pentru preeclampsie se bazează pe identificarea factorilor de risc materni, markeri biochimici și pe evaluări imagistice Doppler, însă, pentru identificarea riscului de restricției de creștere intrauterina nu există un consens și se bazează pe extensia implicită de a dezvolta RCIU în cadrul sindromului de preeclampsie. (Poon, et al., 2019)

În privința **metodei**, în cadrul cercetării, un total de 203 femei gravide cu sarcini unice au fost incluse în acest studiu prospectiv observațional și au fost evaluate pentru datele demografice și obstetricale de bază.

Acestea au fost supuse evaluării ecografice în timpul trimestrelor unu și doi, incluzând evaluarea Doppler a arterelor uterine bilaterale pentru determinarea valorilor indicilor de pulsilitate (PI) și a indicilor de rezistență (RI) și prezența notch-ului protodiastolic.

Din punct de vedere **al metodologiei**, cercetarea a presupus două etape:

**I. etapa de cercetare calitativă, cercetare din literatura de specialitate**

**II. cercetare cantitativă pe baza instrumentului - foaia de observație**

**1. cercetare din literatura de specialitate**

Pentru prima etapă a cercetării au fost studiate surse de informații secundare. Etapa este reprezentată de o cercetare a literaturii, constând în analiza stadiului actual al cunoașterii, cu ajutorul căreia se identifică factorii care pot impacta remodelarea vasculară placentară, manifestată prin cele două entități clinice – preeclampsia și restricția de creștere intrauterină. S-au studiat articole științifice precum și indicațiile principalelor organisme de reprezentare și asociații profesionale la nivel mondial.

Această cercetare a avut un rol preponderent exploratoriu, de a determina toți factorii care influențează apariția restricției de creștere intrauterină, din mai multe perspective. Au

fost selectate doar acele organizații care oferă studii și informații relevante și detaliate pentru tema studiată, ISUOG, ESGO, ACOG, FMF, AAP, OMS. Sursele de informații păstrate în lucrare fiind doar acelea considerate ca fiind fiabile și valide, validitatea și încrederea fiind determinată prin recunoașterea instituțiilor/autorilor. Studiile avute în vedere sunt următoarele: ASPRE - valoarea țintă a valorilor velocimetriei Doppler analizată, studiul TRUFFLE - stadializare RCIU, ISUOG – model de referință, criteriile de calitate pentru măsurătorile Doppler, FMF – pentru stabilirea percentilelor, Perinatology – secțiunea calculator, articole publicate în reviste științifice precum și în literatura de specialitate.

## **2. cercetare cantitativă**

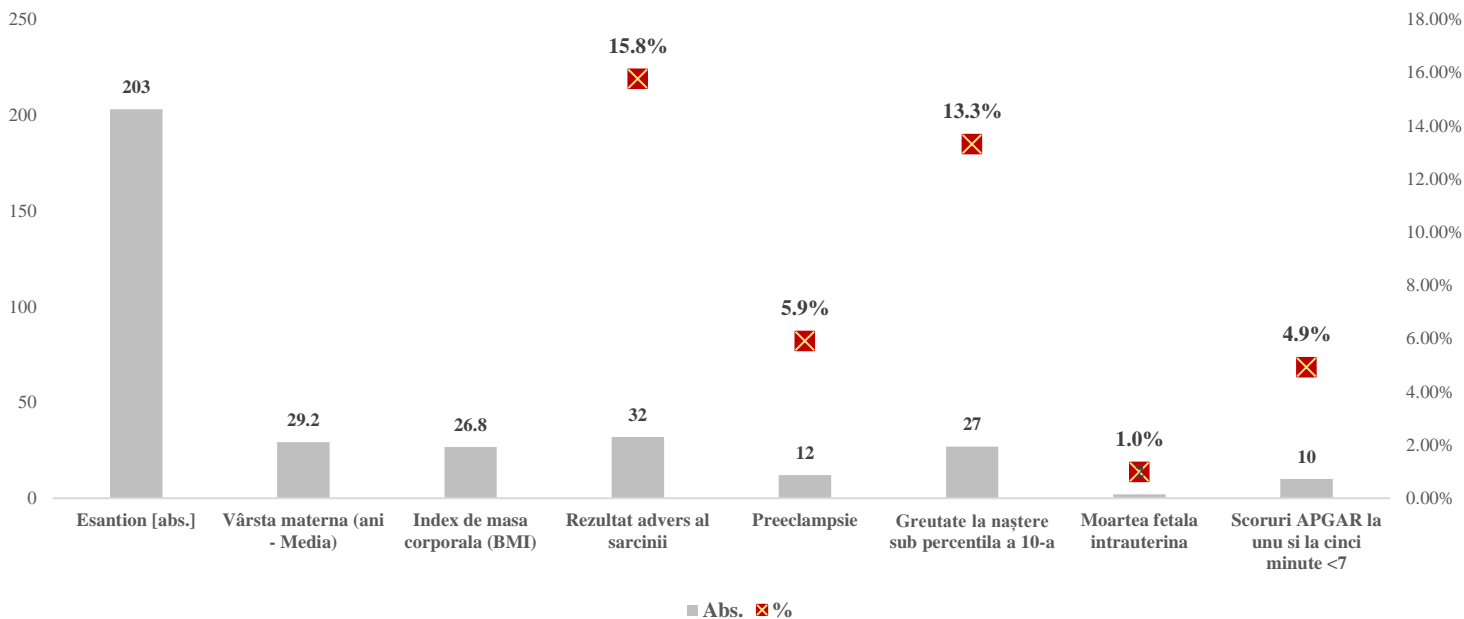
În cadrul celei de-a doua etape, cu ajutorul unei cercetări cantitative, s-au cules datele demografice, medicale și cele imagistice, cu ajutorul unui chestionar, completat în cadrul consultațiilor de rutină, cu ocazia ecografiilor morfologice de trimestrul unu și doi, dar și pe baza completării datelor ca urmare a investigațiilor imagistice – ecografie Doppler la nivelul arterelor uterine.

**Obiectivele** cercetării au fost următoarele:

1. Determinarea factorilor care influențează prognosticul restricției de creștere fetală;
2. Evaluarea importanței factorilor care influențează prognosticul restricției de creștere fetală;
3. Determinarea metodelor, tehnicilor și instrumentelor specifice care pot fi utilizate în managementul și îmbunătățirea prognosticului în restricția de creștere fetală;
4. Determinarea strategiilor de depistare precoce și management ce pot fi aplicate cu succes în îmbunătățirea prognosticului;
5. Integrarea informațiilor și determinarea schemei și modelului conceptual pentru determinarea strategiei de diagnostic;
6. Reprezentativitatea Indicelui de Rezistență (RI) și a Indicelui de Pulsatilitate (PI) pentru stabilirea riscului de rezultate adverse ale sarcinii;

Media PI și RI în populația analizată a fost de la primul trimestru și de 1,7 și, respectiv, 0,81 la al doilea trimestru. Valorile PI și RI ale arterei uterine pentru evaluările din primul și al doilea trimestru au fost semnificativ mai mari la pacientele care au dezvoltat complicații de sarcină decât la femeile normale. Media PI > percentila 95 pentru vârsta gestațională la 11-13 de săptămâni de gestație și la 20–24 de săptămâni de gestație au fost prezente la 43 (21%) și, respectiv, 19 (9,5%) dintre paciente. Percentilele 90 și 95 RI ale arterei uterine au fost calculate să fie pentru primul trimestru 2,6 și 2,2 și 0,76 respectiv 0,80.

Caracteristicile demografice și datele de rezultat ale populației de studiu



În cadrul acestei cercetări, a fost dezvoltat un model matematic și grafic pentru evaluarea riscului de complicații al unei sarcini asociat factorilor de risc specifici.

Modelul propus utilizează două funcții principale (“f” și “F”) pentru a cuantifica riscul:

- prima funcție,  $f(x,y,z,w,u,v)=ax+by+cz+dw+eu+fv$

integrează valorile factorilor de risc, în timp ce a doua funcție,

- $F=PI \times RI$

combină indicele de pulsilitate (PI) cu indicele de rezistență (RI). În cadrul fiecărei categorii de factori de risc, s-a stabilit o valoare medie, peste care riscul este considerat crescut. Coeficienții (a,b,c,d,e,f) sunt calibrați în funcție de aceste valori medii, având o valoare de 1 pentru factorii de risc sub media stabilită și o valoare determinată prin formula pentru cei ce depășesc media. Astfel, modelul oferă o metodă robustă și precisă de evaluare a riscului, permițând intervenții personalizate și preventive în managementul pacienților.

În cadrul fiecărei categorii, pentru fiecare factor de risc, exista o valoare medie, peste care riscul este crescut. Astfel, valoarea coeficientului (a,b,c,d,e,f), pentru valorile sub medie, este de 1 (1x), aceste coeficient neavând un impact asupra scorului funcției. Dacă valoarea coeficientului este peste medie, valoarea acestuia este cea rezultată din cercetarea realizată, respectiv, dacă, atunci când pacientul depășește media în cadrul unui factor de risc, coeficientul preluat de către acesta va fi acela cu care riscul de complicații este mai crescut.

Modelul este reprezentat grafic într-un sistem de coordonate XoY, având originea în punctul (0,0), unde coordonatele X și Y reprezintă valorile variabilelor obținute în urma cercetării. Axa X (OX) și axa Y (OY) vor fi configurate pentru a reflecta intervalul complet de valori posibile ale scalelor respective.

### **Detalierea sistemului de coordonate**

#### **1. Originea sistemului de coordonate**

Originea graficului este stabilită în punctul (0,0), ceea ce înseamnă că atât axa OX, cât și axa OY încep de la valoarea 1. Această alegere a originii este utilizată pentru a evita valori zero și pentru a asigura o mai bună vizualizare a datelor, mai ales în cazurile în care valorile pot fi foarte mici. Valorile maxime ale axelor X și Y vor fi stabilite pe baza celor mai mari valori observate în cadrul cercetării pentru „f” și „F”, astfel încât graficul să acopere întreaga gamă de rezultate posibile.

**2. Axa OX.** Pe axa OX se vor nota rezultatele aplicării modelului pentru fiecare persoană, în raport cu factorii de risc și funcția „f”. Rezultatele vor fi calculate folosind formula. Valorile de pe axa OX vor varia în funcție de valorile posibile maxime obținute din cercetare. Astfel, pe axa OX, se vor nota rezultatele aplicării modelului pentru persoana, aferent factorilor de risc și a funcției „f”, așa cum este aceasta definită mai sus.

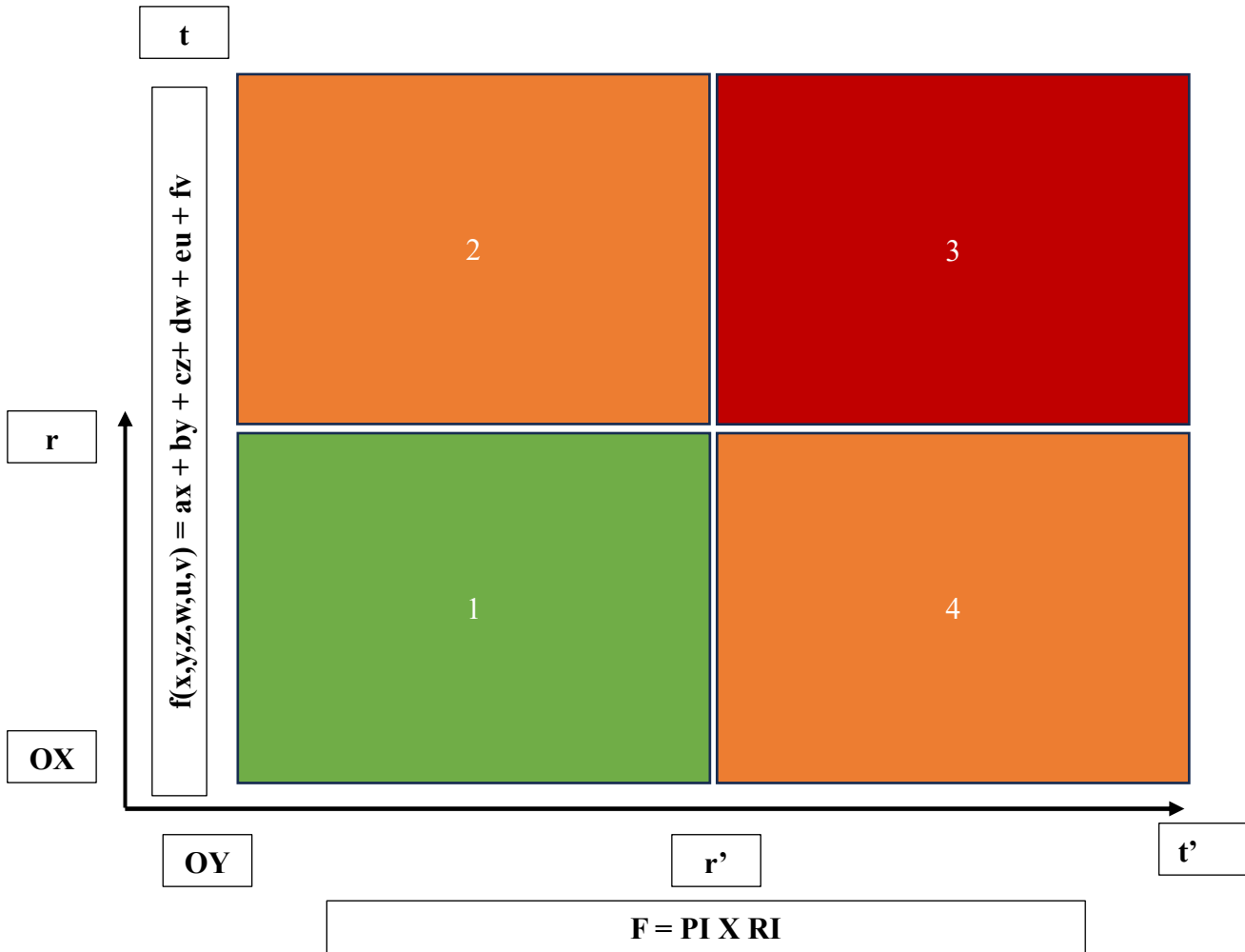
**3. Pe axa verticală (OY)** a graficului vor fi reprezentate rezultatele funcției „F”, care reprezintă combinația celor două variabile importante în evaluarea investigațiilor imagistice: PI (Punctajul Indicatorului) și IR (Indicele de Riscuri).

Întrucât axa OY poate reprezenta o singură valoare la un moment dat, funcția „F” este definită ca produsul dintre PI și IR, adică ( $F = PI \times IR$ ). Alegerea acestui produs ca reprezentare grafică are o semnificație importantă. În esență, înmulțirea celor doi factori permite capturarea simultană a influenței fiecăruia asupra rezultatului final, reflectând cum valori anormale ale unuia dintre factori pot afecta prognosticul.

Prin utilizarea produsului PI și IR, se evidențiază faptul că fiecare factor, atunci când are valori anormale, influențează negativ rezultatul general. Mai mult, în cazul în care ambii factori prezintă valori anormale, efectul combinat este amplificat, având un impact mai semnificativ asupra prognozei și interpretării investigațiilor imagistice. Această abordare permite o evaluare integrată și detaliată, asigurând că atât influențele individuale, cât și cele conjugate ale valorilor anormale sunt luate în considerare în mod adecvat pentru o diagnosticare precisă și o gestionare eficientă a riscurilor.

Astfel, graficele care utilizează funcția ( $F = PI \times IR$ ) oferă o vizualizare clară și eficientă a modului în care valorile anormale ale ambelor variabile contribuie la determinarea prognostică, ajutând la identificarea și interpretarea semnificației clinice a rezultatelor imagistice.

**Figura. 3.17. Modelul propus (grafic)**



**Cadrane și interpretarea riscurilor:**

**Cadranul I (stânga jos): RISC SCAZUT**

Poziție: Valorile de pe ambele axe sunt mici.

Interpretare: Atât funcția  $f(x,y,z,w,u,v)$ , cât și funcția  $F$  sunt mici. Acest cadran sugerează un riscuri scăzute, indicând că valorile factorilor de risc sunt scăzute și că produsul  $PI$  și  $RI$  nu contribuie semnificativ la risc. Este un semn pozitiv de evaluare a riscurilor scăzute de complicații.

### **Cadrantul II (stânga sus): RISC CRESCUT (factori)**

Poziție: Valorile de pe axa OX sunt mari, iar valorile de pe axa OY sunt mici.

Interpretare: În acest caz, valorile funcției  $f(x,y,z,w,u,v)$  sunt mari, dar funcția  $F$  este mică. Aceasta sugerează că factorii individuali de risc sunt ridicați, dar produsul  $PI \times RI$  nu este suficient de mare pentru a amplifica riscul în mod semnificativ. Riscul poate fi amplificat de factorii individuali, dar efectul combinat nu este suficient pentru a indica un risc mare.

### **Cadrantul III (dreapta sus): RISC DEOSEBIT DE CRESCUT**

Poziție: Valorile de pe axa OX și OY sunt mari.

Interpretare: În acest cadran, atât valorile funcției  $f(x,y,z,w,u,v)$ , care integrează toți factorii de risc, cât și funcția  $F$ , care reflectă produsul  $PI$  și  $RI$ , sunt mari. Riscul în acest cadran este considerat mare, indicând un impact semnificativ al ambelor funcții asupra riscului total de complicații. Aceasta sugerează prezența unor valori ridicate pentru toți factorii de risc și o predispoziție combinată mare, reflectând un risc amplificat.

### **Cadrantul IV (stânga jos): RISC CRESCUT (imagistic)**

Poziție: Valorile de pe axa OX sunt mici, iar valorile de pe axa OY sunt mari.

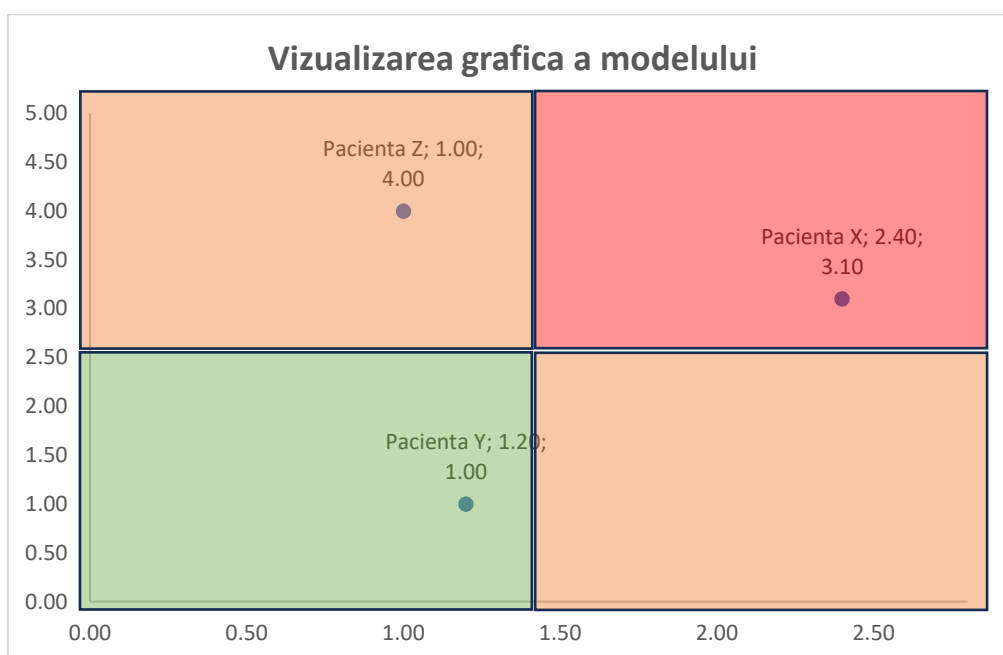
Interpretare: Aici, funcția  $F$  este mare, în timp ce valorile funcției  $f(x,y,z,w,u,v)$  sunt mici. Aceasta poate indica faptul că, deși factorii individuali de risc sunt relativ scăzuți, combinația lor ( $PI \times RI$ ) are un impact semnificativ asupra riscului, sugerând că efectul combinat este mai important decât valoarea individuală a factorilor.

Pentru validarea și verificarea modelului dezvoltat, au fost efectuate teste pe un eșantion de trei gravide, denumite X, Y și Z. Scopul acestor teste a fost de a evalua eficiența și acuratețea modelului matematic și grafic propus, care integrează factorii de risc specifici și funcțiile  $f(x,y,z,w,u,v)$  și  $F=PI \times RI$  - pulsilitate ( $PI$ ) cu indicele de rezistența ( $RI$ ).

**Validarea Funcționalității Modelului:** Testele efectuate pe cele trei gravide au demonstrat că algoritmul funcționează conform așteptărilor, indicând cu acuratețe nivelul de risc asociat fiecărei paciente. Rezultatele au confirmat că modelul poate fi utilizat pentru a evalua riscurile de complicații în sarcină, integrând eficient factorii de risc specifici și combinația acestora.

**Eficiență și Precizie:** Modelul a arătat că poate oferi estimări precise ale riscurilor, reflectând corect nivelul de risc bazat pe valorile introduse. Aceasta sugerează că modelul este bine calibrat și poate fi utilizat pentru evaluări clinice în contextul riscurilor de sarcină.

**Figura 3.19. Vizualizare grafica a testării modelului**



Remodelarea vasculară placentară reprezintă un aspect crucial al dezvoltării placentare, având un impact direct asupra perfuziei fetale în timpul sarcinii. În cazurile de patologie materno-fetală, acest proces poate suferi modificări care contribuie la complicații semnificative. Prin urmare, o înțelegere detaliată a mecanismelor implicate în remodelarea vasculară placentară în contextul patologiei materno-fetale este esențială pentru dezvoltarea de strategii avansate de diagnostic precoce, intervenție și management prenatal. Această teză de doctorat a investigat și analizat profund aceste mecanisme, contribuind la o mai bună îngrijire medicală materno-fetală și la reducerea riscului de complicații asociate sarcinii în practica clinică.

Cu toate acestea, există încă multe aspecte neexplorate și provocări care necesită o investigație mai profundă și mai detaliată în viitorul cercetărilor. Această teză de doctorat își propune să contribuie la acest efort continuu de cercetare prin dezvoltarea unui model inovator care să integreze perspectivele factorilor de risc și tehnologiile de imagistică avansată. Investigarea detaliată a aspectelor cheie ale remodelării vasculare placentare în contextul patologiei materno-fetale reprezintă o direcție esențială pentru îmbunătățirea managementului medical și reducerea impactului negativ al complicațiilor asociate sarcinii.

În concluzie, mergând mai departe, teza de doctorat a reușit să evalueze factorii de risc din perspectiva literaturii existente și să investigheze prezența acestora în rândul populației din România, analizând interacțiunile lor. Scopul final al cercetării a fost de a evalua utilitatea clinică a ecografiei Doppler color a arterei uterine ca predictor al rezultatelor



adverse în timpul sarcinii. Integrând factorii de risc, investigațiile imagistice și impactul lor asupra evoluției sarcinii, această teză aduce noi perspective și contribuții semnificative în gestionarea patologiei materno-fetale în contextul specific al populației din România. Modelul propus permite o predicție mai precisă a evoluției sarcinii și a rezultatelor acesteia, având potențialul de a îmbunătăți managementul prenatal și de a reduce riscurile asociate complicațiilor placentare.

Modelul propus are ca scop evaluarea riscului de complicații în timpul sarcinii, bazându-se pe două componente principale: factorii de risc și factorii imagistici obținuți prin ultrasonografie, parametri PI (indicator prenatal) și RI (indicator imagistic).

În contextul viitoarelor dezvoltări, modelul propus poate fi îmbunătățit prin includerea altor factori de risc relevanți pentru sarcină, cum ar fi istoricul medical al pacientei și alte antecedente familiale. De asemenea, se poate utiliza analiza statistică avansată și învățarea automată pentru a optimiza modelul și a identifica interacțiunile complexe dintre diferiți factori de risc. Validarea continuă a modelului pe baza datelor clinice și de cercetare actuale este esențială pentru asigurarea acurateței și relevanței sale în diverse contexte medicale. Integrarea datelor longitudinale, adică colectarea de informații pe parcursul întregii sarcini și după naștere, poate furniza o evaluare mai cuprinzătoare a riscului și o adaptare mai precisă a managementului prenatal. De asemenea, progresele în tehnologia imagistică pot permite dezvoltarea unor metode mai precise pentru evaluarea stării fătului și pentru completarea și îmbunătățirea modelului existent. Implementarea acestui model în practica clinică ar putea sprijini medicii în evaluarea și gestionarea riscurilor asociate sarcinii, oferind ghiduri personalizate pentru fiecare pacientă.

De asemenea, în viitor, inteligența artificială poate fi folosită pentru a analiza și interpreta datele medicale complexe, inclusiv istoricul medical al pacientelor și datele genetice, pentru a identifica noi factori de risc și pentru a îmbunătăți acuratețea predicțiilor. Prin utilizarea algoritmilor de învățare automată, AI-ul poate descoperi pattern-uri și corelații între diferiți factori de risc, oferind astfel o înțelegere mai profundă a mecanismelor patologice și a riscurilor asociate sarcinii. De asemenea, AI-ul poate fi implicat în dezvoltarea unor instrumente de screening și diagnostic imagistic mai precise și mai rapide, care pot detecta precoce anomalii și complicații ale sarcinii. Prin integrarea datelor longitudinale și actualizarea continuă a modelului, AI-ul poate oferi o monitorizare mai riguroasă a evoluției sarcinii și poate adapta în timp real strategiile de gestionare ale riscului. În final, AI-ul poate facilita comunicarea și colaborarea între medici, cercetători și pacienți, contribuind la îmbunătățirea globală a asistenței medicale materno-fetale.



## LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. Elena-Adriana Ghelmene, Nastasia Serban, Manuela Cristina Russu, *Sonographic Placental Aspects in Fetal Growth Restriction*, Modern Medicine, 2024, Vol. 31, No. 1, <https://medicinamoderna.ro/wp-content/uploads/2024/03/Sonographic-Placental-Aspects-in-Fetal-Growth-Restriction.pdf>, <https://doi.org/10.31689/rmm.2024.31.1.7>
2. Elena-Adriana Ghelmene, Nastasia Serban, Manuela Cristina Russu, *Fetal Growth Restriction in Patients with Adenomyosis. Incidence and Mechanism*, Modern Medicine, 2024, Vol. 31, No. 2, <file:///Users/i/Documents/Teza%20de%20doctorat%20Adriana%20Ghelnene/Fetal-Growth-Restriction-in-Patients-with-Adenomyosis.-Incidence-and-Mechanism.pdf>, <https://doi.org/10.31689/rmm.2024.31.2.113>
3. Manuela Russu, Adriana Ghelmene, Daniela Degeratu, Șerban Nastasia - Diagnosis and treatment difficulties in a recurrent non- gestational primary breast abscess due to Mycobacterium tuberculosis infection. Case Report. Literature Review.
4. Ilinca Gussi, Adina Diaconescu, Adriana Ghelmene, Amalia Stanescu, *Metabolic disruption unchanged by current parental care strategies in neonates from preexisting diabetic mothers: Data from a 3rd level reference center in Bucharest Romania*, European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 234 (2019): e60.
5. Manuela Cristina Russu, Ruxandra Viorica Stănculescu, Adriana Elena Ghelmene, Ș. Nastasia, "Catastrophic Morbidly Adherent Posterior Placenta: Case Reports, Literature Review Current Through at Long Time Since Cases Registration." *J Clin Rev Case Rep* 9.3 (2024): 01-16.
6. Ionescu, Angelica Nicoleta, Cristina Ghiță, Andreea Maria Stoean, I. F. Achim, A. Constantin, Adriana Ghelmene, M. Gheorghe, Adelina Birceanu, and S. Constantinoiu. "MINIMALLY INVASIVE ESOPHAGECTOMY THROUGH MODIFIED MCKEOWN TRIPLE APPROACH WITH ESOPHAGEAL RECONSTRUCTION AND GASTRIC PULL-UP FOR THORACIC ESOPHAGEAL CARCINOMA." *Journal of Surgical Sciences Vol 3*, no. 2 (2016).
7. Bacalbasa, Nicolae, Irina Balescu, Andreea Mereuta, Alina Tanase, Adriana Ghelmene, Mihaela Vilcu, and Iulian Brezean. "Gracilis myocutaneous flap for perineal defect reconstruction after left hemivulvectomy for locally invasive vulvar cancer—A case report and a literature review." *Journal of Mind and Medical Sciences* 6, no. 1 (2019): 176-180.
8. Russu Manuela, Ghelmene Adriana, Speriatu Cristina, Degeratu Dana, Nastasia S-Sister Mary Joseph Nodule or Umbilical Cutaneous Metastasis Coexisting with Medium Differentiated Endometrioid Endometrial Carcinoma., *British Journal of Medical & Health Sciences*. Vol 1, issue 1, 31 July 2019; .ISSN 2394-2947; Doi 1021276.;bjmhr; www.jmhsci.org

9. "SPRIRIT OLE- Extension" MVT 601-3103 - Studiu internațional randomizat, dublu orb, controlat cu placebo de fază, de evaluare a eficacității și siguranței relugolix administrat cu și fără estradiol și acetat de noretindrona în doze mici la femei cu dureri asociate endometriozei." EudraCT Number # 2019 MYSC1200017 Sursa: MYOVANT Sciences GmbH, Elveția Investigator principal: Russu Manuela Echipa de cercetare: Nastasia Serban, Ghelmene Adriana, Speriata Cristina
10. "SPRIRIT 2" MVT 601-3102 - Studiu internațional randomizat, dublu orb, controlat cu placebo de fază, de evaluare a eficacității și siguranței relugolix administrat cu și fără estradiol și acetat de noretindrona în doze mici la femei cu dureri asociate endometriozei." EudraCT Number #2017-001632-19 Sursa: MYOVANT Sciences GmbH, Elveția Investigator principal: Russu Manuela Echipa de cercetare: Nastasia Serban, Ghelmene Adriana, Speriata Cristina
11. 1.Nastasia Șerban, Ghelmene Adriana, Russu Manuela Cristina Pregnancy outcome in the dual endocrinopathy diabetes mellitus and hypothyroidism – a 5-years retrospective study. *Ginecologia.ro*, 2018, 19 (1), pp.65
12. Serban Nastasia, Adriana Ghelmene, Ilinca Lucia Gussi, Alina Ursuleanu, Manuela Cristina Russu. Pregnancy outcome in the dual endocrinopathy diabetes mellitus and hypothyroidism. 5 years retrospective study. P190. ID 7575. Volum proceeding ISGE, Florence 2018.
13. Serban Nastasia, Adriana Ghelmene, Manuela Cristina Russu. The use of deepithelialized vaginal flap, associated with synthetic mesh fixation at sacrospinous ligaments, for grade 3-4 genital prolapse surgical treatment. P347. ID 7707. Volum proceeding ISGE, Florence 2018.
14. Serban Nastasia, Adriana Ghelmene, Manuela Cristina Russu. Sacrosuspension vs fixation at sacrospinous ligaments in pelvic organ prolapse treatment. P348. ID 7710. Volum proceeding ISGE, Florence 2018.
15. Șerban Nastasia, Adriana Ghelmene, Ruxandra Dumitrescu, Manuela Russu. Diagnostic și tratament în mamela sângerândă. *Ginecologia.ro*; pg. 99, Anul V, Nr. 15 (1/2017). ISSN 2344 – 2301.
16. Nastasia Șerban, Adriana Ghelmene, Russu Manuela Cristina. Sarcina spontană după trachelectomie radicală – prezentare de caz. Volum de rezumate. Zilele Anuale ale Institutului Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu", 23-25 octombrie 2017, București, pg 18. ISBN 978-973-0-25907-0
17. Nastasia S., Ghelmene A., Briceag I., Maniu A., Russu M. Metachronous squamous neoplasias of the cervix and vulva. *Forum Ginecologia.ro*, 22-23 mai 2015, București
18. Adriana Ghelmene, erban Nastasia, Ilinca Gussi, Manuela Russu, Ș Spitalul Clinic "Dr. I. Cantacuzino", UMF "Carol Davila", Bucure tiAl 13-lea Congres Na ional de Medicină Perinatală, Cluj, 2019, Restrictie de crestere fetală in utero prin remodelare vasculară placentară. Serie de cazuri, Al 13-lea, Congres National de Medicină Perinatală, Cluj, 2019

19. Adriana Ghelmene, Ilinca Gussi, erban Nastasia, Alina Ursuleanu, Manuela Cristina Russu, Spitalul Clinic “Dr. I. Cantacuzino”, UMF “Carol Davila”, Bucuresti, Remodelarea Vasculara Placentara in sarcini complicate cu cardiopatie materna severa operata, Al 13-lea Congres National de Medicină Perinatală, Cluj, 2019
20. Manuela Cristina Russu, Adriana Elena Ghelmene, Gabriela Predescu, Daniela Degeratu, S.Nastasia. Sister Mary Joseph Nodule, Umbilical Sentinel for an Endometrioid Endometrial Carcinoma in Postmenopause-Challenges for a Multidisciplinary Approach. Journal of Clinical Review and Case Reports. 2023, vol 8, issue 6, pages: 167-170; ISSN: 2573-9565 <https://opastpublishers.com>
21. Manuela Cristina Russu, Ruxandra Stănculescu. Adriana Ghelmene, S Nastasia. Catastrophic Morbidly Adherent Posterior Placenta: Case Reports, Literature Review Current Through at Long Time Since Cases Registration. Journal of Clinical Review and Case Reports. 2024, 9(3), 01-16. (ISI) cu Factor impact:1,825 ISSN: 2573-9565, <https://opastpublishers.com>
22. Manuela Cristina Russu, Adriana Ghelmene, Ruxandra Stănculescu, S Nastasia „Abnormal Cervical Remodeling Early Depiction by Ultrasound Elastography: Potential Opportunities for Preterm Birth Prevention and Delay” Capitol în cartea” Childbirth- Clinical Assessment, methods, and Management” (2024) la Editura Intech Open (Londra-UK, Zagreb- Croația), editor Prof Panagiotis Tsikouras. ISBN:978-0-85014-175-7/2024. [www.intechopen.com/books/childbirth-clinical-assessment- method and management](http://www.intechopen.com/books/childbirth-clinical-assessment-method-and-management)

## Bibliografie

1. Abuzzahab, J. M. & et. al., 2003. IGF-I Receptor Mutations Resulting in Intrauterine and Postnatal Growth Retardation. *The New England Journal of Medicine*, Volumul 349, pp. 2211-2222.
2. de Souza Rugolo, L. M. S., bentlin, M. R. & Trindade, C. E. P., 2012. Preeclampsia: Early and Late Neonatal Outcomes. *Neoreviews* , 13(9), pp. e532-e541.
3. Hamidi, O. P. și alții, 2023. Umbilical Venous Volume Flow in Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 42(1), pp. 173-183.
4. Hladunewich, M., Karumanchi, A. S. & Lafayette, R., 2007. Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia. *Pathophysiology of the Clinical Manifestations of Preeclampsia*, 2(3), pp. 543-549.
5. Power, C. E., Levine, R. . J. & Karumanchi, A. S., 2011. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium. The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation*, Volumul 123, p. 2856–2869.
6. Rymer-Haskel , N. și alții, 2018. Characteristics and severity of preeclampsia in young and elderly gravidas with hypertensive disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volumul 228, pp. 120-125.
7. AbdelMaboud, N. M. & Elsaid, . H. . H., 2015. Role of venous Doppler evaluation of intrauterine growth retardation. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 46(1), pp. 167-174.
8. Adeyomoye, A. A. O. și alții, 2006. Comparison of the accuracy of trans-abdominal sonography (TAS) and transperineal sonography (TPS) in the diagnosis of Placenta Praevia. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, 13(1), pp. 21-25.
9. Aditya, I. și alții, 2016. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 9(2), pp. 117-126.
10. Alberry, . M. & Soothill, . P., 2007. Management of fetal growth restriction. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal*, 92(1), pp. F62-F67.
11. Albert Einstein College of Medicine, 2024. Severe Headache in Pregnant Women: When to Worry. [Interactiv], Available at: <https://einsteinmed.edu/news/releases/1109/severe-headache-in-pregnant-women-when-to-worry/>, [Accesat 05 01 2024].
12. Albu, A., Horhoianu, V. & Horhoianu, I., 2014. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and Life*, 7(2), pp. 165-171.
13. Ali, S. și alții, 2022. Middle cerebral arterial flow redistribution is an indicator for intrauterine fetal compromise in late pregnancy in low-resource settings: A prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129(10), pp. 1712-1720.
14. Al-Rubaie, Z. T. A. și alții, 2020. Prediction of pre-eclampsia in nulliparous women using routinely collected maternal characteristics: a model development and validation study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(23).
15. Alves, Á. L. L., da Silva, L. B., da Silva Costa, F. & de Castro Rezende, G., 2021. Management of placenta accreta spectrum. 43(9), pp. 713-723.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2024. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy, s.l.: American College of Obstetricians and Gynecologists.

17. Anon., 2024. Placenta praevia. [Interactiv], Available at: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/healthyliving/placenta-praevia>, [Accesat 13 02 2024].
18. Ashraf, J. și alții, 2013. Multicenter screening for adverse pregnancy outcomes by uterine artery Doppler in the second and third trimester of pregnancy. *Medical ultrasonography*, 15(2), pp. 95-100.
19. Atallah, A. și alții, 2017. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*, Volumul 77, pp. 1819-1831.
20. Ayati, S. și alții, 2017. Accuracy of color Doppler ultrasonography and magnetic resonance imaging in diagnosis of placenta accreta: A survey of 82 cases. *Int J Reprod Biomed.*, 15(4), pp. 225-230.
21. Baha, S. M., Mabie, B. C., Harvey, C. J. & Gonzalez, A. R., 1987. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of thirty-seven consecutive cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 156(5), pp. 1174-1179.
22. Bakker, R. și alții, 2024. Placenta Previa. *Medscape*, pp. <https://emedicine.medscape.com/article/262063-overview?form=fpf>.
23. Balest, A. L., 2023. Small-for-Gestational-Age (SGA) Infant. University of Pittsburgh, School of Medicine, pp. <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/small-for-gestational-age-sga-infant>.
24. Balest, A. L., 2024. Small-for-Gestational-Age (SGA) Newborns. University of Pittsburgh, School of Medicine.
25. Bamfo, J. E. A. K. & Odibo, A. . O., 2011. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *Journal of pregnancy*.
26. Bärebring, L. și alții, 2018. Trajectory of vitamin D status during pregnancy in relation to neonatal birth size and fetal survival: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(51).
27. Belfort, M. A., 2010. Placenta accreta." *American journal of obstetrics and gynecology*. Publications Committee, & Society for Maternal-Fetal Medicine, 203(5), pp. 430-439.
28. Bell, D. J., 2023. Fetal ductus venosus flow assessment. [Interactiv], Available at: <https://radiopaedia.org/articles/fetal-ductus-venosus-flow-assessment>, [Accesat 29 03 2024].
29. Bendix, I., Miller, S. L. & Winterhager, E., 2020. Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Frontiers in Endocrinology*, Volumul 11, p. 536757.
30. Berkley, E., 2012. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(4), pp. 300-308.
31. Bilardo, C. M. & Baschat, A. A., 2005. The role of venous Doppler studies in the monitoring of growth-restricted fetuses. *International Congress Series*, Volumul 1279, pp. 302-309.
32. Bindal, J. & Chung, N., 2016. Utility of uterine artery Doppler and pulsatility index at 11-14 weeks of normal pregnancy in prediction of preeclampsia in third trimester. *Int J Med Res Rev*, 4(3), pp. 432-436.
33. Bisson, C. și alții, 2023. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum. *Frontiers in Medicine*, Volumul 10, p. 1144170.
34. Bowman, Z. . S. și alții, 2014. Risk Factors for Placenta Accreta: A Large Prospective Cohort. *American journal of perinatology*, 31(09), pp. 799-804.
35. Braga, M., Moleiro, M. L. & Guedes-Martinsa, L., 2018. Clinical Significance of Ductus Venosus Waveform as Generated by Pressure-volume Changes in the Fetal Heart. *Current cardiology reviews*, 15(3), pp. 167-176.

36. Breeze, A. C. & Lees, C. C., 2007. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 12(5), pp. 383-397.
37. Brodsky, D. & Christou, H., 2004. Current concepts in intrauterine growth restriction. *Journal of intensive care medicine*, 19(6), pp. 307-319.
38. Brosens, I. și alții, 2019. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 221(3), pp. 219-226.
39. Brosens, I., Puttemans, P. & Benagiano, G., 2019. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. s.l.:American Journal of Obstetrics & Gynecology.
40. Brosens, I., Puttemans, P. & Benagiano, G., 2019. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. s.l.:American journal of obstetrics and gynecology.
41. Brosens, I., Robertson, W. B. & Dixon, H. G., 1967. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 93(2), pp. 569-579.
42. Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C. & Karumanchi, S. A., 2024. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. [Interactiv], Available at: <file:///Users/i/Documents/FINAL%20TEZA%20DE%20DOCTORAT%20GHELMENE/Alte%20articole/brown-et-al-2018-hypertensive-disorders-of-pregnancy.pdf>, [Accesat 2024 01 12].
43. Bumm, U. E., 1893. Die Entwicklung des mütterlichen Blutkreislaufes in der menschlichen Placenta. s.l.:s.n.
44. Burton, G. J. & Fowden, A. L., fără an The placenta: a multifaceted, transient organ. 370(663), p. <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2014.0066>.
45. Burton, G. J., Woods, A. W., Jauniaux, E. & Kingdom, J. C., 2009. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Science Direct*, 30(6), pp. 473-482.
46. Burton, J. G., 2015. What is the placenta?. p. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937815008510>.
47. Campbell, B. A., 1998. UTILIZING SONOGRAPHY TO FOLLOW FETAL GROWTH. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 25(3), pp. 597-607.
48. Campbell, S., 1974. Fetal Growth. *Clinics in Obstetrics and Gynaecology*, 1(1), pp. 41-65.
49. Castagno, M. și alții, 2019. Small-for-gestational-age birth is linked to cardiovascular dysfunction in early childhood. *American Heart Journal*, Volumul 217, pp. 84-93.
50. Cetin, I. și alții, 2004. Fetal growth restriction: a workshop report. *Placenta*, 25(8-9), pp. 753-757.
51. Chang, K. J., Seow, M. K. & Chen, H. H., 2023. Preeclampsia: Recent Advances in Predicting, Preventing, and Managing the Maternal and Fetal Life-Threatening Condition. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 20(4), p. 2994.
52. Charishma, C. S. & Agarwal, K., 2022. Risk factors for fetal growth restriction in preterm births: a retrospective case control study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 11(10), pp. 2734-2740.
53. Chauhan, S. P., Gupta, L. M., Hendrix, N. W. & Berghella, V., 2009. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and



- Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, pp. e1-409.e6..
54. Chelbi, S. T. & Vaiman, D., 2008. Genetic and epigenetic factors contributes to the onset of Preeclampsia. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 282(1-2), p. 120.
  55. Chew, L. C. & Verma., R. P., 2024. Fetal Growth Restriction. [Interactiv], Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>[Accesat 2024].
  56. Chew, L. C. & Verma, R. P., 2024. Fetal Growth Restriction. [Interactiv], Available at: Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>[Accesat 03 2024].
  57. CHOI, C. K. & TO, W. W., 2009. Umbilical Venous Doppler Velocimetry to Supplement Conventional Arterial Doppler to Assess Third Trimester Fetal Growth Restriction. *Hong Kong Journal of Gynaecology, Obstetrics and Midwifery*, 9(1).
  58. Cirkovic, A. și alții, 2020. Systematic review supports the role of DNA methylation in the pathophysiology of preeclampsia: a call for analytical and methodological standardization. *Biology of Sex Differences*, 11(36), pp. 1-17.
  59. Cleveland Clinic , 2024. Intrauterine Growth Restriction. [Interactiv], Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24017-intrauterine-growth-restriction>, [Accesat 01 03 2024].
  60. Cleveland Clinic, 2022. Placenta Previa. [Interactiv], Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24211-placenta-previa>, [Accesat 02 03 2024].
  61. Cleveland Clinic, 2024. Placenta Accreta. [Interactiv], Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17846-placenta-accreta>, [Accesat 12 03 2024].
  62. Cleveland Clinic, 2024. Uterine Atony. [Interactiv], Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24010-uterine-atony>, [Accesat 23 02 2024].
  63. Cleveland Clinic, 2024. Vasa Previa. [Interactiv], Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/23465-vasa-previa>, [Accesat 04 03 2024].
  64. Cnattingius, S., Reilly, M., Pawitan, Y. & Lichtenstein, P., 2004. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *American journal of medical genetics Part A*,, 130(4), pp. 365-371.
  65. Cohen, E., Wong, . F. Y., Horne , R. S. & Yiallourou , S. R., 2016. Intrauterine growth restriction: impact on cardiovascular development and function throughout infancy. *Pediatric research*, 79(6), pp. 821-830.
  66. Collins, S. și alții, 2023. *Oxford Handbook of Obstetrics and Gynaecology*, 4th Edition. s.l.:Oxford University Press.
  67. Columbia University Irving Medical Center, 2024. Intrauterine Growth Restriction (Fetal Growth Abnormality). [Interactiv], Available at: <https://www.columbiadoctors.org/treatments-conditions/intrauterine-growth-restriction-fetal-growth-abnormality>, [Accesat 21 02 2024].
  68. Crispi, F., Miranda, J. & Gratacos, E., 2018. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2), pp. S869-S879.
  69. D'Agostin, M., Di Sipio Morgia, C., Vento, G. & Nobile, S., 2023. Long-term implications of fetal growth restriction. *World Journal of Clinical Cases*, 11(13), p. 2855.

70. Dall'Asta, A. și alții, 2017. Early onset fetal growth restriction. *Maternal health, neonatology and perinatology*, Volumul 3, pp. 1-12.
71. Dapkekar, P., Bhalerao, A., Kawathalkar, A. & Vijay, N., 2023. Risk Factors Associated With Intrauterine Growth Restriction: A Case-Control Study. *Cureus*, 15(6), p. e40178.
72. Dapkekar, P., Bhalerao, A., Kawathalkar, A. & Vijay, N., 2023. Risk Factors Associated With Intrauterine Growth Restriction: A Case-Control Study. *Cureus*, 15(6), p. e40178.
73. Darcia, S. Á., Moya, T. A. & Soriano, J. O., 2016. TEMA 2016: Generalidades sobre placenta previa y acretismo placentario. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*, 6(III), pp. 11-20.
74. Dekker, G., Robillard, P. Y. & Roberts, C., 2011. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *Journal of Reproductive Immunology*, 89(2), pp. 126-132.
75. Demirci, O. și alții, 2015. Maternal and fetal risk factors affecting perinatal mortality in early and late fetal growth restriction. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 54(6), pp. 700-704.
76. Demuth, B. & Bujold, E., 2023. Optimal dose of aspirin for the prevention of preterm preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 229(5), pp. 574-575.
77. dexonline, 2024. <https://dexonline.ro/>. [Interactiv], Available at: <https://dexonline.ro/definitie/etiologie>, [Accesat 16 03 2024].
78. Dimitriadis, E. și alții, 2023. Pre-eclampsia.. *Nature reviews Disease primers*, 9(1), p. 8.
79. Dong, X. și alții, 2021. Dong, Xin, et al. "Active Management Reduces the Incidence of Recurrent Pre-eclampsia and Improves Maternal and Fetal Outcomes in Women with Recurrent Pre-eclampsia. *Frontiers in Medicine*, Volumul 8.
80. Dulay, A. T., 2024. Placenta Previa, s.l.: Main Line Health System.
81. Dulay, A. T., 2024. Preeclampsia and Eclampsia. Main Line Health System.
82. Easter, ,. S. R. și alții, 35. Fetal growth restriction: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 48(Part A), p. 6546.
83. Egbor, M. și alții, 2006. Pre-eclampsia and Fetal Growth Restriction: How Morphometrically Different is the Placenta?. *Placenta*, 27(6-7), pp. 727-734.
84. Elmakaty, I. și alții, 2023. Perinatal factors impacting echocardiographic left ventricular measurement in small for gestational age infants: a prospective cohort study. *BMC pediatrics*, 23(1), p. 393.
85. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 2004. Small for Gestational Age. [Interactiv] , Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/small-for-gestational-age>, [Accesat 02 02 2024].
86. English, F. A., Kenny, L. C. & McCarthy, F. P., 2015. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*, pp. 7-12.
87. Enomoto, N. și alții, 2023. Accurate evaluation of the progress of delivery with transperineal ultrasound may improve vaginal delivery: a single-center retrospective study. *Scientific Reports*, 13(1), p. 20945.
88. Erez, O. și alții, 2022. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, pp. S786-S803.
89. ERIC, J., BURTON, F. & GRAHAM, J., 2018. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clinical obstetrics and gynecology*, 61(4), pp. 743-754.

90. Erlandsson, L. și alții, 2023. Preliminary evidence that blocking the uptake of placenta-derived preeclamptic extracellular vesicles protects the vascular endothelium and prevents vasoconstriction.. *Scientific Reports* , 13(1), p. 18425.
91. Espinoza , J. și alții, 2006. Espinoza, Jimmy, et al. "Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy.. *Journal of perinatal medicine*, 34(6), pp. 447-458.
92. Fafoula, O., Alkhayat, H. & Hussain, K., 2006. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 91(6), p. F467.
93. Faiz, A. S. & Ananth, C. V., 2003. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 13(3), pp. 175-190.
94. familydoctor.org, 2024. Fetal Growth Restriction. [Interactiv], Available at: <https://familydoctor.org/condition/intrauterine-growth-restriction/>[Accesat 24 03 2024].
95. Fan, D. și alții, 2021. Anesthetic management in cesarean delivery of women with placenta previa: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiology*, Volumul 21, pp. 1-7.
96. Fan, D. și alții, 2021. Anesthetic management in cesarean delivery of women with placenta previa: a retrospective cohort study. *BMC anesthesiology*, Volumul 21, pp. 1-7.
97. Farsetti, D. și alții, 2021. Fetal Umbilical Vein Flow in the Classification of Fetuses with Growth Restriction. *Reproductive medicine*, 2(1), pp. 50-56.
98. Fick, T. A. & Backes, C. H., 2016. Cardiovascular Remodeling in the Small for Gestational Age Infant. *Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 80(10), pp. 2096-2097.
99. figo.org, 2024. [Interactiv], Available at: <https://www.figo.org/>, [Accesat 02 04 2024].
100. figo.org, 2024. [Interactiv], Available at: <https://www.figo.org/figo-releases-new-guidelines-combat-pre-eclampsia>,[Accesat 03 02 2024].
101. Figueras, F. și alții, 2018. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), pp. S790-S802.
102. Figueras, F. & Gatacós, E., 2014. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36(2), pp. 86-98.
103. Figueras, F. & Gratacós , E., 2014. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. *Fetal diagnosis and therapy*, 36(2), pp. 86-98.
104. Figueras, F. & Gratacos, E., 2017. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Volumul 38, pp. 45-58.
105. Figueras, F. și alții, 2021. Doppler studies of placental function. *Placenta*, Volumul 108, pp. 91-96.
106. Finken, M. J. J. și alții, 2018. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocrine reviews*, 39(6), pp. 851-894.
107. Flint, E. J., Cerdeira, S. A., Redman, C. W. & Vatish, M., 2019. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 98(6), pp. 700-707.

108. Foisy, M.-A., Kingdom, J. C. & Bujold, E., 2022. Optimal Timing and Aspirin Dose for the Prevention of Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and gynaecology Canada*, 44(11), pp. P1131-1132.
109. Gairabekova, D., van Rosmalen, J. & Duvekot, J. J., 2021. Outcome of early-onset fetal growth restriction with or without abnormal umbilical artery Doppler flow. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(8), pp. 1430-1438.
110. Gandhi, S. și alții, 2014. The Pulmonary Edema Preeclampsia Evaluation (PEPE) Study. *The Pulmonary Edema Preeclampsia Evaluation (PEPE) Study*, 36(12), pp. 1065-1070.
111. Ghavidel, A. L., Mousavi, F., Bagheri, M. & Asghari, S., 2018. Preeclampsia Induced Ocular Change. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 6(2), pp. 123-126.
112. Ghelmen, E. A., Nastasia, S. & Russu, M. C., 2024. Fetal Growth Restriction in Patients with Adenomyosis. Incidence and Mechanism. *Moden Medicine*, 31(2).
113. Ghelmen, E. A., Nastasia, S. & Russu, M. C., 2024. Sonographic Placental Aspects in Fetal Growth Restriction. *Moden Medicine*, 31(1).
114. Górczewski, W. și alții, 2023. Role of First Trimester Screening Biochemical Markers to Predict Hypertensive Pregnancy Disorders and SGA Neonates—A Narrative Review. *Healthcare*, 11(17), p. 2454.
115. Gordijn, S. J., Beune, I. M. & Ganzevoort, W., 2018. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, Volumul 49, pp. 117-126.
116. Gordjin, S. J. și alții, 2016. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(3), pp. 333-339.
117. Gouhar, G. K., Sadek, S. M., Siam, S. & Ahmad, R. A., 2012. Role of transperineal sonography in diagnosis of placenta previa/accreta: A prospective study. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 43(4), pp. 637-645.
118. Gray, K. J., Saxena, R. & Karumanchi, A. S., 2018. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 218(2), pp. 211-218.
119. Guerby, P. și alții, 2021. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biology*, 40(101861).
120. Guttmacher, A. E. & Spong, C. Y., 2015. The human placenta project: it's time for real time. *The human placenta project: it's time for real time*, pp. S3-S5.
121. Guzmán, Y. N., Uriel, M., Ramírez, A. P. & Romero, X. C., 2021. Uterine Artery Pulsatility Index as a Preeclampsia Predictor in the 3 Trimesters in Women with Singleton Pregnancies. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 43(12), pp. 904-910.
122. Gyokova, E., Hristova-Atanasova, E. & Iskrov, G., 2024. Fetal Cardiovascular MR Imaging. *J. Clin. Med.*, 13(4), p. 950.
123. Gyselaers, W., 2020. Preeclampsia Is a Syndrome with a Cascade of Pathophysiologic Events. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), p. 2245.
124. Hall, M. E., George, E. M. & Granger, J. P., 2011. The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Cardiol.*, 64(11), pp. 1045-1050.
125. Handa, S. & Pujar, Y., 2019. Evaluation of Uterine Artery Doppler at 11–13+6 Weeks of Gestation for Prediction of Preeclampsia: A Descriptive Observational Study. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 11(5), p.

- <https://www.jsafog.com/abstractArticleContentBrowse/JSAFOG/19096/JPJ/fullText>.
126. healthline, 2019. Growth Retardation (Delayed Growth). [Interactiv], Available at: <https://www.healthline.com/health/delayed-growth> ,[Accesat 28 01 2024].
  127. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, et al., 2017. Screening for Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet].. Preventive Services Task Force [Internet], Agency for Healthcare Research and Quality (US), 148(4).
  128. Hibbard, J. . U., Shroff, S. G. & Lang, R. . M., 2004. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Seminars in nephrology*, 24(6), pp. 580-587.
  129. Hodgins, S., 2015. Open Access Pre-eclampsia as Underlying Cause for Perinatal Deaths: Time for Action. *Global Health: Science and Practice*, 3(4), pp. 525-527.
  130. Hokken-Koelega, A. C. S. și alții, 2023. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood. *Endocrine Reviews*, 44(3), pp. 539-565.
  131. Hong, S. și alții, 2020. Severe early-onset PE with or without FGR in Chinese women. *Placenta*, Volumul 101, pp. 108-114.
  132. Horgan, R. și alții, 2023. Low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia: time to reconsider our recommendations?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 229(4), pp. 410-418.
  133. Hudson Institute of Medical Research, 2024. Fetal growth restriction (FGR). [Interactiv], Available at: <https://www.hudson.org.au/disease/newborn-health/fetal-growth-restriction-fgr/>[Accesat 09 02 2024].
  134. Hunkapiller, N. M. & Fisher, S. J., 2008. Placental remodeling of the uterine vasculature. s.l.:Methods Enzymol.
  135. Huppertz, B. și alții, 2013. Placental protein 13 (PP13): a new biological target shifting individualized risk assessment to personalized drug design combating pre-eclampsia. *Human Reproduction Update*, 19(4), pp. 391-405.
  136. International Vasa Previa Foundation, 2024. Vasa Previa Fact Sheet. [Interactiv], Available at: <https://vasaprevia.com/Vasa-Previa-Fact-Sheet>[Accesat 05 04 2024].
  137. isuog.org, 2020. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction, s.l.: Ultrasound Obstet Gynecol.
  138. isuog.org, 2021. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics, s.l.: Ultrasound Obstet Gynecol.
  139. ISUOG, 2018. Ghidurile ISUOG de practică medicală: Rolul ecografiei în screening-ul și monitorizarea preeclampsiei, s.l.: s.n.
  140. Ives, C. W. și alții, 2020. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(14), pp. 1690-1702.
  141. Jaatinen, N., Jääskeläinen, T., Ekholm, E. & Laivuori, H., 2022. Searching for a paternal phenotype for preeclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101(8), pp. 862-870.
  142. Jain, V., Bos, H. & Bujold, E., 2020. Guideline No. 402: Diagnosis and Management of Placenta Previa. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 42(7), pp. 906-917.

143. Jauniaux, E. & Burton, G. J., 2018. Pathophysiology of Placenta Accreta Spectrum Disorders: A Review of Current Findings. *Clinical obstetrics and gynecology*, 61(4), pp. 743-754.
144. Jenabi, E. și alții, 2022. The risk factors associated with placenta previa: An umbrella review. *Placenta*, Volumul 117, pp. 21-27.
145. Johnson, P., Stojilkovic, T. & Sarkar, P., 2001. Middle cerebral artery Doppler in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 17(5), pp. 416-420.
146. Johnson, T. C., 2024. Placenta Previa. [Interactiv], Available at: <https://www.webmd.com/baby/what-is-placenta-previa>, [Accesat 27 01 2024].
147. Jost, K. și alții, 2017. Dynamics and complexity of body temperature in preterm infants nursed in incubators. *PLoS One*, 12(4), p. E0176670.
148. Kaponis, A. și alții, 2011. The importance of venous Doppler velocimetry for evaluation of intrauterine growth restriction. *Journal of ultrasound in medicine*, 30(4), pp. 529-545.
149. Karumanchi, A. S. și alții, 2005. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney international*, 67(6), pp. 2101-2113.
150. Kayem, G. și alții, 2024. Risk factors for placenta accreta spectrum disorders in women with any prior cesarean and a placenta previa or low lying: a prospective population-based study. *Scientific Reports*, 14(6564).
151. Khalil, G. & Hameed, A., 2017. Preeclampsia: Pathophysiology and the Maternal-Fetal Risk. *Journal of Hypertension and Management*, 3(1), pp. 1-5.
152. Khurana, A., 2017. Placenta and Transvaginal Sonography. *J Ultrasound Obstet Gynecol*, 11(2), pp. 107-114.
153. Kilcoyne, A. și alții, 2016. MRI of Placenta Accreta, Placenta Increta, and Placenta Percreta: Pearls and Pitfalls. *American Journal of Roentgenology*, 2018(1).
154. King, V. J. și alții, 2022. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. *Frontiers in Physiology*, Volumul 13, p. 959750.
155. King, V. J. și alții, 2022. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses. *Frontiers in Physiology*, Volumul 13, p. 959750.
156. Kobayashi, H., Ichikawa, M., Akasaka, J. & Sado, T., 2019. Immune related pathophysiological causes relevant to a subset of patients with preeclampsia (Review). [Interactiv], Available at: [https://www.researchgate.net/figure/The-three-stage-model-of-preeclampsia-hLA-human-leucocyte-antigen-EVT-extravillous\\_fig1\\_332491732](https://www.researchgate.net/figure/The-three-stage-model-of-preeclampsia-hLA-human-leucocyte-antigen-EVT-extravillous_fig1_332491732), [Accesat 03 2024].
157. Kosmeri, C. și alții, 2023. Classification and Special Nutritional Needs of SGA Infants and Neonates of Multiple Pregnancies. *Nutrients*, 15(12), p. 2736.
158. Kosmeri, C. și alții, 2023. Classification and Special Nutritional Needs of SGA Infants and Neonates of Multiple Pregnancies. *Nutrients*, 15(12), p. 2736.
159. Koulouraki, S. și alții, 2023. Short- and Long-Term Outcomes of Preeclampsia in Offspring: Review of the Literature. *Children*, 10(5), p. 826.
160. Koulouraki, S. și alții, 2023. Short- and Long-Term Outcomes of Preeclampsia in Offspring: Review of the Literature. *Children*, 10(5), p. 826.
161. Labarrere, C. A. și alții, 2017. Labarrere, Carlos A., et al. "Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *American journal of obstetrics and gynecology*, Volumul 216.3, pp. 287-e1.
162. Lailler, G. și alții, 83. Aspirin for the Prevention of Early and Severe Preeclampsia Recurrence: A Real-World Population-Based Study. *Drugs*, 5(429-437).



163. Lamminpää, R., Vehviläinen-Julkunen, K., Gissler, M. & Heinonen, S., 2012. Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12(47).
164. Leños-Miranda, A. și alții, 2020. Usefulness of the sFlt-1/PlGF (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor) Ratio in Diagnosis or Misdiagnosis in Women With Clinical Diagnosis of Preeclampsia. *Hypertension*, 76(3), pp. 892-900.
165. Lees, C., Stampalija, T. & Hecher, K., 2021. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the ISUOG guideline and comparison with the SMFM guideline. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 57(6), pp. 884-887.
166. Leipälä, J. A. și alții, 2003. Cardiac Hypertrophy and Altered Hemodynamic Adaptation in Growth-Restricted Preterm Infants. *Pediatric research*, 53(6), pp. 989-993.
167. Leite, D. F. B. & Cecatti, J. G., fără an Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond. *The Scientific World Journal*, Volumul 2019.
168. Lie, R. T. și alții, 1998. Fetal and Maternal Contributions to Risk of Preeclampsia: Population Based Study. *BMJ: British Medical Journal*, 316(7141), pp. 1343-1347.
169. Logue, O. C., George, E. M. & Bidwell, G. L., 2016. Preeclampsia and the brain: neural control of cardiovascular changes during pregnancy and neurological outcomes of preeclampsia. *Preeclampsia and the brain: neural control of cardiovascular changes during pregnancy and neurological outcomes of preeclampsia*, 130(16), pp. 1417-1434.
170. MA'AYEH, M. & COSTANTINE, M. M., 2020. Prevention of Preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 25(5), p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8236336/>.
171. Maeda, Y. și alții, 2021. The effect of parity, history of preeclampsia, and pregnancy care on the incidence of subsequent preeclampsia in multiparous women with SLE. *Modern Rheumatology*, 31(4), pp. 843-848.
172. Maged, A. M. și alții, 2023. Diagnostic accuracy of ultrasound in the diagnosis of Placenta accreta spectrum: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23(1), p. 354.
173. Maher, M. A., Abdelaziz, A. & Bazeed, M. F., 2013. Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI in the prenatal diagnosis of placenta accreta. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92(9), pp. 1017-1022.
174. Maksym, K. și alții, 2023. Maternal PlGF and umbilical Dopplers predict pregnancy outcomes at diagnosis of early-onset fetal growth restriction. *The Journal of Clinical Investigation*, 133(18), pp. e169-199.
175. Malhotra, A. și alții, 2019. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Frontiers in endocrinology*, Volumul 10, p. 433458.
176. Malone, S., Woodrow, N. & Palma-Dias, R., 2017. EP15.14: An optimal timing of Caesarean delivery in placenta previa. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, Volumul 50, pp. 331-331.
177. Manandhar, T., Prashad, B. & Pal, M. N., 2018. Risk Factors for Intrauterine Growth Restriction and Its Neonatal Outcome. *Gynecol Obstet*, 8(2), p. 1000464.
178. Marchofdimes, 2024. Placenta previa. [Interactiv], Available at: <https://www.marchofdimes.org/find-support/topics/pregnancy/placenta-previa>

179. Marinescu, I. P., Foarfă, M. C., Pîrlog, M. C. & Turculeanu, A., 2014. Prenatal depression and stress - risk factors for placental pathology and spontaneous abortion. *J Morphol Embryol*, 55(3 Suppl), pp. 1155-1160.
180. Markestad, T. și alții, 1997. Small-for-gestational-age (SGA) infants born at term: growth and development during the first year of life. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. Supplement, Volumul 165*, pp. 93-101.
181. Martins, L. și alții, 2020. Uterine vascular resistance and other maternal factors associated with the risk of developing hypertension during pregnancy. *Journal of Medical and Biological Research, Volumul 54*.
182. Mashiah, S. R. & Belfort, M. A., 2005. Preeclampsia Is Associated With Global Cerebral Hemodynamic Changes. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI, Volumul 12*, pp. 253-256.
183. Maulik, D., Mundy, D., Heitmann, E. & Maulik, D., 2011. Umbilical artery Doppler in the assessment of fetal growth restriction. *Clinics in perinatology*, 38(1), pp. 65-82.
184. Maynard, S. E. & Karumanchi, . S. A., 2011. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Seminars in nephrology*, 31(1), pp. 33-46.
185. Maynard, S. E. și alții, 2003. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*, 111(5), pp. 649-658.
186. Mayo Clinic, 2023. Placenta previa, s.l.: Mayo Clinic.
187. Mayo Clinic, 2024. Placenta accreta. [Interactiv], Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/placenta-accreta/symptoms-causes/syc-20376431>, [Accesat 12 03 2024].
188. Mayo Clinic, 2024. Preeclampsia. [Interactiv], Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/preeclampsia/symptoms-causes/syc-20355745>, [Accesat 29 03 2024].
189. McMillen, C. I. și alții, 2001. Fetal growth restriction: adaptations and consequences. *Reproduction, Volumul 122*, pp. 195-204.
190. Mediciens Sans Frontieres, 2024. Placenta praevia. [Interactiv], Available at: <https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/ONC/english/3-1-placenta-praevia-51416266.html>, [Accesat 3 02 2024].
191. Medline Plus, 2024. Intrauterine growth restriction. [Interactiv], Available at: <https://medlineplus.gov/ency/article/001500.htm>, [Accesat 14 02 2024].
192. MedlinePlus, 2024. Placenta previa. [Interactiv], Available at: <https://medlineplus.gov/ency/article/000900.htm>, [Accesat 12 02 2024].
193. Medscape, 2024. medscape.com. [Interactiv], Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview?form=fpf>, [Accesat 02 04 2024].
194. Melchiorre, . K., Rajan, S. & Basky, T., 2012. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 24(6), pp. 412-421.
195. Mendoza, . M. și alții, 2020. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(11), pp. 1374-1380.
196. Miller, S. L., Huppi, P. S. & Mallard, C., 2016. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of physiology*, 594(4), pp. 807-823.



197. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, 2024. GHID din 9 august 2019, s.l.: MONITORUL OFICIAL nr. 738 bis din 10 septembrie 2019.
198. Min, Z. și alții, 2013. Placental expression of VEGF is increased in pregnancies with hydatidiform mole: Possible association with developing very early onset preeclampsia. *Early Human Development*, 89(8), pp. 583-588.
199. Mires, G. J., Patel, N. B., Forsyth, J. S. & Howie, P. W., 1994. Neonatal cerebral Doppler flow velocity waveforms in the uncomplicated pre-term infant: reference values. *Early human development*, 36(3), pp. 205-212.
200. Monash Health Women's, 2024. Preventing pre-eclampsia. [Interactiv], Available at: <https://monashwomens.org/health-information/first-trimester-pregnancy/preventing-pre-eclampsia/>, [Accesat 31 01 2024].
201. Morin, L. și alții, 2011. Ultrasound in twin pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*, 33(6), pp. 643-656.
202. Mossman, H. W., 1991. Classics Revisited: Comparative Morphogenesis of the Fetal Membranes and Accessory Uterine Structures. *Placenta*, Volumul 12, pp. 1-5.
203. Mount Sinai, 2024. Placenta previa. [Interactiv], Available at: <https://www.mountsinai.org/health-library/diseases-conditions/placenta-previa>, [Accesat 23 01 2024].
204. Murthi, P. & Vaillancourt, C., 2018. Preeclampsia. *Methods and Protocols*. Laval, QC, Canada: Springer Science+Business Media.
205. Myatt, L. L. & Roberts, J. M., 2015. Preeclampsia: Syndrome or Disease?. *SpringerLink*, 17(83).
206. Naeh, A. și alții, 2022. Preeclampsia-Like Syndrome in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 44(2), pp. 193-195.
207. Nardoza, L. M. M. și alții, 2017. Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of gynecology and obstetrics*, Volumul 295, pp. 1061-1077.
208. National Library of Medicine, 2024. Intrauterine growth restriction. [Interactiv], Available at: <https://medlineplus.gov/ency/article/001500.htm>, [Accesat 12 02 2024].
209. Neerhof, m. G., 1995. Causes Of Intrauterine Growth Restriction. *Clinics in Perinatology*, 22(2), pp. 375-385.
210. NHS, 2024. NHS. Pre-eclampsia. [Interactiv], Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/pre-eclampsia/symptoms/>, [Accesat 08 02 2024].
211. NIH, 2024. What are the risks of preeclampsia & eclampsia to the fetus?. [Interactiv]
212. Available at: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/preeclampsia/conditioninfo/risk-fetus>, [Accesat 23 02 2024].
213. Nikuei, P. și alții, 2020. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC pregnancy and childbirth*, Volumul 20, pp. 1-6.
214. Nounemi, K. N., Sando, Z., Mbu, R. E. & Mbede, J., 2015. Risk factors and placental histopathological findings of term born low birth weight neonates. *Placenta*, 36(2), pp. 138-141.
215. O'Donoghue, K. și alții, 2014. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality—case studies from the multicentre PORTO study. *BMC pregnancy and childbirth*, Volumul 14, pp. 1-6.
216. Odegård, R. A., Vatten, L. J., Salvesen, K. A. & Austgulen, R., 2000. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.*, 96(6), pp. 950-5.

217. O'Gorman, N. și alții, 2016. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRE). *BMJ open* , 6(6), p. e0111801.
218. Ohkuchi, A. și alții, 2021. Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study. *Hypertension Research*, 44(7), pp. 813-821.
219. osmosis.org, 2021. Uterine Atony What Is It, Risk Factors, Treatment, and More. [Interactiv], Available at: <https://www.osmosis.org/answers/uterine-atonu>, [Accesat 19 03 2024].
220. Osuchukwu, O. O. & Reed., D. J., 2020. Small for Gestational Age. National Center for Biotechnology Information, p. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563247/>.
221. Oyelese, Y., Javinani, A. & Shamshirsaz, A. A., 2024. Vasa Previa. *Obstetric Anesthesia Digest* , 44(1), pp. 13-14.
222. Oyelese, Y. & Smulian, J. C., 2006. Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa. *Obstetrics & Gynecology*, 107(4), pp. 927-941.
223. Padhan, S. C. și alții, 2023. Risk Factors of Pre-eclampsia: A Hospital-Based Case-Control Study. *Cureus*, 15(7), p. e42543.
224. Paravitana, L. și alții, 2021. Sex differences in uterine artery Doppler during gestation in pregnancies complicated by placental dysfunction. *Biology of sex Differences*, Volumul 12, pp. 1-6.
225. Patel, O., Pradhan, P., Das, P. & Mishra, S. K., 2023. Placental Pathology and Maternal Risk Factors for Stillbirth: A Case-Control Study. *Cureus*, 15(5).
226. Patey , O., Carvalho, J. S. & Thilaganathan, B., 2019. Perinatal changes in cardiac geometry and function in growth-restricted fetuses at term. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(5), pp. 655-662.
227. Pedroso, M. A. și alții, 2018. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia*, Volumul 40, pp. 287-293.
228. Pedroso, M. A. și alții, 2018. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia*, Volumul 40, pp. 287-293.
229. PELEG, D., KENNEDY,, C. M. & HUNTER, S. .. K., 1998. Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management. *American Family Physician*, 58(2), pp. 453-460.
230. PELEG, D., KENNEDY, . C. . M. & HUNTER, S. K., 1998. Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management. *Am Fam Physician.*, 58(2), pp. 453-460.
231. Peng, F. și alții, 2019. Using transperineal ultrasound to predict labor onset. *Annals of Translational Medicine*, 7(23).
232. Pijnenborg, R., Vercruyssen, L. & Hanssens, M., 2006. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Elsevier*, 27(9-10), pp. 939-958.
233. Poon, L. C. & Nicolaides, K. H., 2014. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.*.
234. Poon, L. C. și alții, 2019. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the*

- official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 145(1), pp. 1-33.
235. Poon, L. C. și alții, 2017. ASPRE trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
  236. Portelli , M. & Baron, B., 2018. Clinical Presentation of Preeclampsia and the Diagnostic Value of Proteins and Their Methylation Products as Biomarkers in Pregnant Women with Preeclampsia and Their Newborns. *Journal of Pregnancy*.
  237. Poston, L., 1997. The control of blood flow to the placenta. *Experimental Physiology*, Volumul 82, pp. 377-387.
  238. Preeclampsia Foundation, 2024. 2,400 YEARS OF PREECLAMPSIA HISTORY. [Interactiv], Available at: <https://www.preeclampsia.org/the-news/health-information/history-of-preeclampsia>, [Accesat 05 04 2024].
  239. Putra , I. W. A., 2022. Molecular Development of Placenta and Its Relationship with Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *European Journal of Medical and Health Sciences*, 4(4), pp. 38-42.
  240. Rafique, Z. și alții, 2021. The Ability of Ultrasound Sonography (USG) to Detect Intrauterine Growth Restriction (IUGR) in the Third Trimester of Pregnancy With the Gold Standard of IUGR (Parameters by USG Hadlock) as a Diagnostic Criterion. *Cureus*, 13(12), p. e20523.
  241. Ramesh, P. & Sumathy, S., 2022. Role of Routine Mid-Trimester Uterine Artery Doppler for Surveillance of Placental Mediated Disorders in a Low-Risk Population. *Cureus*, 14(10).
  242. Rana, S., Lemoine, . E., Granger, J. P. & Karumanchi, A. S., 2019. Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circulation Research*, Volumul 124, pp. 1094-1112.
  243. Redman, C. W., Bchir, M., Staff, a. C. & Roberts, J. M., 2022. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, pp. S907-S927.
  244. Redman, C. W. & Sargent, I. L., 2005. Latest advances in understanding preeclampsia, Oxford: University of Oxford.
  245. Regina Maria, 2023. [reginamaria.ro](https://www.reginamaria.ro/articole-medicale/preeclampsia). [Interactiv], Available at: <https://www.reginamaria.ro/articole-medicale/preeclampsia>, [Accesat 04 02 2023].
  246. Regnault, T. R. H., Galan, H. L., Parker, T. A. & Anthonya, . R. . V., 2002. Placental Development in Normal and Compromised Pregnancies— A Review. *Placenta*, 23(16), pp. S119-S129.
  247. Ren, Y. și alții, 2023. Application of low dose aspirin in pre-eclampsia. *Frontiers in Medicine*, Volumul 10, p. 1111371.
  248. Rescinito, R., Ratti, M., Payedimarri, A. B. & Panella, M., 2023. Prediction Models for Intrauterine Growth Restriction Using Artificial Intelligence and Machine Learning: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*, 11(11), p. 1617.
  249. Reynolds, L. P. și alții, 2013. Maternal Stress and Placental Vascular Function and Remodeling. s.l.:Current Vascular Pharmacology,.
  250. Roberts, J. M. & Escudero, C., 2012. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 2(2), pp. 72-83.
  251. Roberts, J. M. & Escudero, C., 2012. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 2(2), pp. 72-83.

252. Roberts, J. M. & Hubel, C. A., 2009. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta, Volumul Placenta*, pp. S32-S37.
253. Roberts, M. J. & Gammill, S. H., 2005. Preeclampsia. *Hypertension, Volumul 46*, p. 1243–1249.
254. Robertson, W. B., 1976. Uteroplacental vasculature. *Journal of Clinical Pathology*, 29(10), pp. 9-17.
255. Robertson, W. B., Dixon, A. G. & Dixon, H. G., 1973. Placental bed vessels. s.l.:American journal of obstetrics and gynecology.
256. Rolnik, D. L., Nicolaides, K. H. & Poon, L. C., 2020. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, p. <https://fetalmedicine.org/var/pdf/publications/1241.pdf>.
257. Rolnik, D. L., Nicolaides, K. H. & Poon, L. C., 2022. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American journal of obstetrics and gynecology* , 226(2), pp. S1108-S1119.
258. Rolnik, D. L. și alții, 2017. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 50(4), pp. 492-495.
259. Ross, M. . G., 2020. Fetal Growth Restriction. *Medscape*, pp. <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview?form=fpf>.
260. Ross, M. G. & Smith, C. V., 2020. Fetal Growth Restriction. [Interactiv], Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview?form=fpf>, [Accesat 30 01 2024].
261. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2014. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus, s.l.: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.
262. Ruffin, J. D., Pearson, J. & Woods, T., 1992. The fundamentals of Transperineal Ultrasound. *JDMS, Volumul 8*, pp. 188-192.
263. Saint Luke's, 2024. Small for Gestational Age (SGA). [Interactiv], Available at: <https://www.saintlukeskc.org/health-library/small-gestational-age-sga>, [Accesat 05 02 2024].
264. Saito, S., 2018. Preeclampsia. Basic, Genomic, and Clinica. s.l.:Springer Nature Singapore Pte Ltd. .
265. Sanchez, S. E. și alții, 2008. Headaches and Migraines Are Associated With an Increased Risk of Preeclampsia in Peruvian Women. *Headaches and Migraines Are Associated With an Increased Risk of Preeclampsia in Peruvian Wome*, 21(3), pp. 360-364.
266. Schiffer, V. și alții, 2020. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(680), pp. 1-15.
267. ScienceDirect, 2020. Intrauterine Growth Retardation. [Interactiv], Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/intrauterine-growth-retardation>, [Accesat 02 2024].
268. Seravalli, V., Miller, J. L., Block-Abraham, D. & Baschat, A. A., 2016. Ductus venosus Doppler in the assessment of fetal cardiovascular health: an updated practical approach. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 95(6), pp. 635-644.
269. Serrano, B. și alții, 2023. Confirmation of preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: an observational study. *Original Research*, 5(1).
270. Shahid, N. și alții, 2021. Role of Uterine Artery Doppler Ultrasound in Predicting Pre-Eclampsia in High-Risk Women. *Cureus*, 13(7).

271. Shinker, S. & Golen, T., 2021. Preventing preeclampsia may be as simple as taking an aspirin. [Interactiv], Available at: <https://www.health.harvard.edu/blog/preventing-preeclampsia-may-be-as-simple-as-taking-an-aspirin-202111092634>, [Accesat 12 2023].
272. Sharma, D., Shastri, S. & Sharma, P., 2016. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, Volumul 10, pp. 67-83.
273. Sheikh, Y., 2021. Abnormal ductus venosus waveforms. [Interactiv], Available at: <https://radiopaedia.org/articles/abnormal-ductus-venosus-waveforms>, [Accesat 31 03 2024].
274. Sherman, S. J., Carlson, D. E., Platt, L. D. & Medearis, A. L., 1992. Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta previa?. *The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2(4), pp. 256-260.
275. Sherman, S. J., Carlson, D. E., Platt, L. D. & Medearis, A. L., 1992. Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta previa?. *The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2(4), pp. 256-260.
276. Sibai, B. M., 2003. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 102(1), pp. 181-192.
277. Siepmann, T. și alții, 2017. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia*, 88(13), pp. 1256-1264.
278. Singh, M., Sharma, A. & Singh, P., 2013. Role of Doppler indices in the prediction of adverse perinatal outcome in preeclampsia. *National journal of medical research*, 3(04), pp. 315-318.
279. Sławek-Szmyt, S. și alții, 2022. Preeclampsia and Fetal Growth Restriction as Risk Factors of Future Maternal Cardiovascular Disease—A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11(20), p. 6048.
280. Smith, R. S. și alții, 1997. Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. *Ultrasound Obstetrical Gynecol*, Volumul 9, pp. 22-24.
281. Societatea de Obstetrica și Ginecologie din Romania, 2011. BIOMARKERI ÎN DEPISTAREA PRECLINICĂ A PREECLAMPSIEI. [Interactiv], Available at: <https://sogr.ro/revista-sogr/biomarkeri-in-depistarea-preclinica-a-preeclampsiei/>, [Accesat 02 03 2024].
282. Society for Maternal-Fetal Medicine, 2012. smfm.org. [Interactiv], Available at: <https://www.smfm.org/publications/289-smfm-consult-series-52-diagnosis-and-management-of-fetal-growth-restriction>, [Accesat 16 03 2024].
283. Society for Maternal-Fetal Medicine, 2018. Placenta Accreta Spectrum. *Obstetric Care Consensus*, 132(6).
284. Springer, S. și alții, 2020. Notching and Pulsatility Index of the Uterine Arteries and Preeclampsia in Twin Pregnancies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), p. 2653.
285. Staff, A. C., 2019. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *Journal of Reproductive Immunology*, Volumul 134-135, pp. 1-10.
286. Staff, A. C. și alții, 2013. Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers. *Hypertension*, Volumul 61, pp. 932-942.



287. Stanford Medicine, 2024. Fetal Growth Restriction. [Interactiv], Available at: <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=fetal-growth-restriction-90-P02462>, [Accesat 02 03 2024].
288. Steinhorsdottir, V. & et. al., 2020. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nature Communications*, 11(1), p. 5976.
289. Stillman, I. E. & Karumanchi, A. S., 2007. The Glomerular Injury of Preeclampsia. *Journal of the American Society of Nephrology* , 18(8), pp. 2281-2284.
290. Stöppler, M. C. & Shiel, W. C., 2024. Placenta Previa: Symptoms, Types, Causes, Risks, & Treatment. *MedicineNet*, p. [https://www.medicinenet.com/stages\\_of\\_pregnancy\\_pictures\\_slideshow/article.htm](https://www.medicinenet.com/stages_of_pregnancy_pictures_slideshow/article.htm)
291. Suekane, T. și alții, 2021. Time interval analysis of ductus venosus and cardiac cycles in relation with umbilical artery pH at birth in fetal growth restriction. *BMC Pregnancy and Childbirth*, Volumul 21, pp. 1-7.
292. Suhag, A. & Berghella, V., 2014. Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and Diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep*, Volumul 2, pp. 102-111.
293. Takahashi, M. și alții, 2021. Fetal growth restriction as the initial finding of preeclampsia is a clinical predictor of maternal and neonatal prognoses: a single-center retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, Volumul 21.
294. Tang, Y. și alții, 2021. Poor sleep is associated with higher blood pressure and uterine artery pulsatility index in pregnancy: a prospective cohort study. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(7), pp. 1192-1199.
295. [teachmeobgyn.com](https://teachmeobgyn.com), 2024. [teachmeobgyn.com](https://teachmeobgyn.com/pregnancy/antenatal/small-gestational-age/). [Interactiv], Available at: <https://teachmeobgyn.com/pregnancy/antenatal/small-gestational-age/>, [Accesat 09 02 2024].
296. [TeachMeObGyn](https://teachmeobgyn.com), 2024. Placenta Praevia. [Interactiv], Available at: <https://teachmeobgyn.com/pregnancy/medical-disorders/placenta-praevia/>, [Accesat 17 02 2024].
297. The American Colege og Obstetricians and Gynecologists, 2024. Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality, s.l.: The American Colege og Obstetricians and Gynecologists.
298. The American College of Obstetriciand and Gynecologists, 2024. Preeclampsia and Pregnancy, s.l.: The American College of Obstetriciand and Gynecologists.
299. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012. Placenta Accreta Spectrum. *Obstetric Care Consensus*, 7(Opinion no. 529).
300. The American College of Obstetricians and Gynecologists, July 2012. (Mayo Clinic, 2024), s.l.: The American College of Obstetricians and Gynecologists.
301. Thekkedathu, V. C., 2015. Maternal and Placental Risk Factors associated with Intrauterine Growth Restriction and the Perinatal Outcomes. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 7(3), pp. 176-181.
302. Theophilus , K. A.-B.și alții, 2022. A simple guide to ultrasound screening for placenta accreta spectrum for improving detection and optimizing management in resource limited settings. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 160(3), pp. 732-741.
303. ThermoFisherSCIENTIFIC, 2022. Pre-eclampsia: First Trimester Screening. [Interactiv], Available at: <https://www.brahms.de/en-gb/products/prenatal-screening/first-trimester-screening.html>, [Accesat 29 04 2024].

304. Tian, Y. & Yang, X., 2022. A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications. *Frontiers in Medicine*, Volumul 9, p. 813343.
305. Tidy, C., 2022. Small for gestational age. [Interactiv], Available at: <https://patient.info/doctor/small-for-gestational-age-babies>, [Accesat 23 03 2024].
306. Tomimatsu, T. și alții, 2019. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *International journal of molecular sciences* , 20(17), p. 4246.
307. Tousty, P. și alții, 2023. Low-Dose Aspirin after ASPRE—More Questions Than Answers? Current International Approach after PE Screening in the First Trimester. *Biomedicines*, 11(6), p. 1495.
308. Townsend, R., O'Brien, P. & Khalil, A., 2016. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. *Integr Blood Press Control*, Volumul 9, pp. 79-94.
309. Turpin, C. A. și alții, 2015. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*, 15(189), pp. 1-10.
310. Tyrmi, J. S. și alții, 2022. GWAS of preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy uncovers genes related to cardiometabolic, endothelial and placental function. *medRxiv*, Volumul 05, pp. 2022-05.
311. University of Cincinnati College of Medicine, 2022. Fetal Growth Restriction, s.l.: University of Cincinnati College of Medicine.
312. US Preventive Services Task Force, 2021. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. *Jama*, 326(12), pp. 1186-1191.
313. Uzan, J. și alții, 2011. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular health and risk management*, pp. 467-474.
314. Vakil, P., Henry, A., Craig, M. E. & Gow, M. L., 2022. A review of infant growth and psychomotor developmental outcomes after intrauterine exposure to preeclampsia. *BMC Pediatrics* , 22(513).
315. Valensise, H., Vasapollo, B., Gagliardi, G. & Novelli, G. . P., 2008. Early and Late Preeclampsia. 52(5), pp. 873-880.
316. Van Doorn, R. și alții, 2021. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16(3), p. e0247782.
317. van Esch, J. J. A., van Heijst, A. F. & de Haan, A. . F., 2017. Early-onset preeclampsia is associated with perinatal mortality and severe neonatal morbidity.. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(23), pp. 2789-2794..
318. VANDENBOSCHE, R. C. & KIRCHNER, J. T., 1998. Intrauterine Growth Retardation. *Am Fam Physician.*, 58(6), pp. 1384-1390.
319. Vieira Leal, C. R. și alții, 2023. Comparison between Protocols for Management of Fetal Growth Restriction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 45(2), pp. 096-103.
320. Vinayagam, L. . D., Khalil, . K. & Thilaganathan, B., 2015. Preeclampsia- What is to blame? The placenta, maternal cardiovascular system or both?.. *World Journal of Obstetrics and Gynecology*, 4(4), pp. 77-85.
321. Vorherr, H., 1982. Factors influencing fetal growth. *American journal of obstetrics and gynecology*, 142(5), pp. 577-588.
322. Wagner, L. K., 2004. Diagnosis and Management of Preeclampsia. *Am Fam Physician*, 70(12), pp. 2317-2324.

323. Wales Maternity and Neonatal Network, 2021. Small for Gestational Age and Fetal Growth Restricted Babies – Antenatal Management, s.l.: Wales Maternity and Neonatal Network.
324. Wardinger, J. . E. & Ambati., S., 2022. Placental Insufficiency. [Interactiv], Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171>, [Accesat 27 04 2024].
325. webmd.com, 2024. Placenta previa. [Interactiv], Available at: <https://www.webmd.com/baby/what-is-placenta-previa>, [Accesat 02 03 2024].
326. WESTBY, A. & MILLER, L., 2021. Fetal Growth Restriction Before and After Birth. *American Family Physician*, 104(5), pp. 486-492.
327. Wetta, L. A. și alții, 2013. Risk Factors for Uterine Atony/Postpartum Hemorrhage Requiring Treatment after Vaginal Delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(1), pp. 51-e1.
328. Wetta, L. A. și alții, 2013. Risk Factors for Uterine Atony/Postpartum Hemorrhage Requiring Treatment after Vaginal Delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(1), pp. 51-e1.
329. Wilcox, M. . A. și alții, 1995. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 102(11), pp. 918-924.
330. Williams, P. J. & Broughton Pipkin, F., 2011. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 25(4), pp. 405-417.
331. Wójtowicz, A. și alții, 2019. Early- and Late-Onset Preeclampsia: A Comprehensive Cohort Study of Laboratory and Clinical Findings according to the New ISHHP Criteria. *International journal of hypertension*.
332. Wright , D. și alții, 2017. ASPRE trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history, s.l.: <https://fetalmedicine.org/var/pdf/publications/1093.pdf>.
333. Wu, J.-l.și alții, 2019. Placental Origins of Preeclampsia: Potential Therapeutic Targets. *Current Medical Science*, Volumul 39, pp. 190-195.
334. Wu, Y., Yang, L. & Ding, Y., 2021. Predictive Performance of Placental Protein 13 for Screening Preeclampsia in the First Trimester: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*, Volumul 8, p. 756383.
335. www.marchofdimes.org, 2024. Placenta Previa. [Interactiv], Available at: <https://www.marchofdimes.org/find-support/topics/pregnancy/placenta-previa>, [Accesat 24 03 2024].
336. www.preventaccreta.org, 2024. www.preventaccreta.org. [Interactiv], Available at: <https://www.preventaccreta.org/>[Accesat 05 03 2024].
337. Yale Medicin, 2024. Placenta Previa. [Interactiv], Available at: <https://www.yalemedicine.org/conditions/placenta-previa>, [Accesat 10 02 2024].
338. Yingying, T. & Yang, X., 2022. A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications. *Frontiers in Medicine*, Volumul 9.
339. Yingying, Y. și alții, 2021. Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. *JAMA Network Open*, 4(5), pp. e218401-e218401.
340. Youssef, L. și alții, 2021. Paired maternal and fetal metabolomics reveal a differential fingerprint in preeclampsia versus fetal growth restriction. *Scientific Reports*, 11(1), p. 14422.



341. Zeisler, H. și alții, 2016. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 374(1), pp. 13-22.
342. Zeve, D., Regelman, . M. . O., Holzman, I. R. & Rapaport, R., 2016. Small at Birth, but How Small? The Definition of SGA Revisited. *Hormone research in paediatrics*, 86(5), pp. 357-360.
343. Zhu, C. și alții, 2023. Association between abnormal uterine artery pulsatility index and the risk of fetal congenital heart defects: a hospital-based cohort study. *SCIENTIFIC REPORTS*, 13(1), p. 22924.
344. Zunaira, . R. și alții, 2021. The Ability of Ultrasound Sonography (USG) to Detect Intrauterine Growth Restriction (IUGR) in the Third Trimester of Pregnancy With the Gold Standard of IUGR (Parameters by USG Hadlock) as a Diagnostic Criterion. *Cureus*, 13(12).