

ASPECTE PRIVIND DIAGNOSTICUL PRENATAL ȘI MEDICINA FETALĂ

Medicina fetală și diagnosticul prenatal, fie privite individual, fie prin prisma sferei mai largi a medicinei perinatale comportă un spectru foarte bogat de aspecte etice, provenite fie din cercetare, fie din practica clinică.

Progresele formidabile, cu adevărat impresionante realizate în domenii precum genetica, ultrasonografia fetală sau medicina perinatală au adus numeroase beneficii atât pentru pacienți cât și pentru medicii practicieni, însă au generat și numeroase controverse și probleme de bioetică. Din această cauză etica reprezintă o dimensiune esențială în medicina perinatală.

Trebuie menționat încă de la început faptul că în contextul medicinei fetale pe de o parte, al diagnosticării prenatale pe de alta, și nu în ultimul rând în cel al medicinei perinatale în general, noțiunile de embrion sau făt privit ca și pacient sunt pe deplin justificate. Este corect din punct de vedere etic, medical și științific ca produsul de concepție uman care urmează să se nască, deci să capete personalitate și individualitate proprie, să fie tratat ca și pacient încă din viața intrauterină. Astfel, conceptul clinic și etic de *făt ca și pacient* nu presupune faptul că acesta dispune de un statut individual și moral propriu. Mai concret, statutul de pacient presupune pentru făt, faptul că acesta poate beneficia de posibilitățile profesionale, clinice sau tehnice ale medicului practician.

FĂTUL CA ȘI PACIENT

Conceptul clinic și etic de *făt ca și pacient* este esențial pentru raționamentul și practica medicinei perinatale. Noile achiziții științifice în ceea ce privește diagnosticul fetal și managementul perinatal au devenit practic unanim acceptate, încurajând din plin dezvoltarea acestui concept.

Dincolo de multiplele controverse de ordin religios, filosofic, moral sau chiar politic, cu privire la atribuirea unui statut personal și moral propriu produsului de concepție uman, este evident faptul că prin prisma principiilor medicinei perinatale, acesta trebuie cu certitudine privit ca și pacient.

Astfel, fătul devine pacient în momentul când asupra sa se intervine prin manevre și tehnici medicale, fie ele diagnostice sau terapeutice, având drept scop principal identificarea, prevenirea sau chiar tratarea anumitor elemente care ar putea interfera în mod nefavorabil cu calitatea vieții fătului ce se va naște. Noțiunea de făt ca și pacient este puternic corelată din punct de vedere etic cu calitatea vieții pe care produsul de concepție uman o va avea atunci când se va naște, deci atunci când va dobândi un statut moral și personalitate proprie.

Un alt aspect important în cadrul conceptului de făt ca și pacient este acela al viabilității fetale. Limita viabilității fetale, adică momentul de la care fătul ar fi potențial capabil de viață extrauterină diferă în funcție de experiența diferitelor școli, atât în Europa cât și în SUA. În SUA această limită este undeva

în jurul vârstei de 24 de săptămâni, iar în Europa variază între 24 și 28 de săptămâni de gestație.

Intervențiile fetale intrauterine, efectuate în diferite scopuri terapeutice sunt încă în stadiul predominant experimental chiar și în centre cu foarte bogată experiență în medicina perinatală. Progresele cu adevărat remarcabile sunt prezente în special în cadrul metodelor de diagnostic prenatal.

Gestația multifetală și conceptul de făt ca și pacient – gestația multifetală, fie apărută spontan, fie prin intermediul tehnicilor de reproducere umană asistată reprezintă un factor deosebit de important pentru prognosticul sarcinii. Problema cea mai importantă care influențează cel mai evident prognosticul sarcinii este aceea a corionicității. Această problemă survine în cadrul sarcinii gemelare monozigotice. Monocorionicitatea în cadrul sarcinii gemelare poate atrage după sine apariția sindromului transfuzor-transfuzat (STT).

STT este rezultatul unui transfer de sânge de la fătul donor – transfuzorul, geamănul mic, către fătul receptor – transfuzatul, geamănul mare, prin intermediul unor anastomoze vasculare existente în placentele monocorionice. Anatomia vasculară placentară este substratul morfologic al sindromului. Anastomozele vasculare placentare sunt prezente la toate sarcinile gemelare monocoriale și foarte rar în cele bicoriale.

Diagnosticul prenatal al STT se realizează ultrasonografic, prin examinări obstetricale repetate. Examenul ecografic în trimestrele al II-lea și al III-lea de sarcină, în cadrul STT evidențiază:

I. Sarcina gemelară monocorială:

- ambii feți au același sex;
- monocorionicitatea – masă placentară unică;
- sept membranar subțire;
- lipsa semnului *lambda*;

II. Anomalii ale lichidului amniotic:

- unul dintre sacii amniotici – hidramnios – transfuzatul, geamănul mare;
- celălalt sac amniotic – oligoamnios – transfuzorul, geamănul mic.

III. Anomalii la nivelul vezicii urinare la ambii feți:

- vezica urinară mică sau nevizualizabilă la transfuzor;
- vezica urinară mare la fătul cu hidramnios – transfuzatul.

Examenul ultrasonografic în sarcina cu STT mai poate releva:

- discordanța ponderală dintre cei doi feți >20%;
- aspectul de făt *blocat* – *stuck twin* al transfuzorului;
- hidrops fetal;
- în primul trimestru de sarcină există anumite elemente ultrasonografice care sugerează apariția ulterioară a STT:
 - o sarcina gemelară monocorială;
 - o translucența nuchală > 3mm la 11-13⁺⁶ săptămâni gestaționale (sg);

- lungime craniocaudală redusă la unul dintre feți.

Protocolul de urmărirea sarcinilor multiple cu componentă monocorionică, între 12 sg și 22 sg, respectiv momentul diagnosticului și momentul morfologiei fetale este complet diferit față de sarcina unică. Gestația multifetală cu componentă monocorionică trebuie reevaluată săptămânal pentru surprinderea cât mai precoce a semnelor de STT. În absența tratamentului, aproape toate cazurile de STT sever mor în cel de-al II-lea trimestru de sarcină, iar prognosticul celorlalte cazuri este rezervat.

De asemenea, pe parcursul sarcinii transfuzorul poate deveni transfuzat și invers. Este posibilă și situația în care unul dintre feți moare, procesul de transfer sanguin încetează, iar celălalt făt supraviețuiește și ajunge la termen.

Tratamentul STT cuprinde mai multe etape, unele dintre ele având o puternică componentă din punct de vedere etic.

Tratamentul medical – administrarea de indometacin mamei, pe de o parte datorită efectului său tocolitic, iar pe de altă parte datorită proprietății de a reduce cantitatea de urină produsă de transfuzat și în consecință și a hidramniosului. Efectele sunt modeste, iar administrarea de antiinflamatorii nesteroidiene în timpul sarcinii este controversată, astfel încât metoda este practic abandonată.

Amniodrenajul seriat – este cea mai veche variantă terapeutică în STT. Aceasta ameliorează simptomele materne, îmbunătățește creșterea transfuzorului, restabilește forma placentei rearanjând arterele spiralate materne și lobulii placentari. Printre complicațiile metodei se regăsesc: nașterea prematură, ruptura prematură de membrane sau decolarea prematură de placentă. Fiind vorba de o procedură invazivă trebuie avută în vedere balanța riscuri versus beneficii. Practic așteptarea în absența tratamentului lasă sarcina în voia destinului, ținând cont de prognosticul STT, pe când intervenția în scop terapeutic poate oferi o șansă măcar unuia dintre feți. În orice circumstanță, pacienta trebuie corect și complet informată asupra riscurilor pe care această manevră le comportă. De asemenea este necesar acordul scris al pacientei, cu mențiunea că acesteia i s-au adus la cunoștință atât riscurile cât și beneficiile metodei.

Coagularea laser a anastomozelor placentare – reprezintă metoda de elecție în tratamentul actual al STT sever. Metoda este indicată atunci când anatomia anastomozelor vasculare placentare produce un STT progresiv și inevitabil. Tehnica de fotocoagulare laser folosește laser Nd:YAG. Abordul pungii amniotice se realizează fie prin laparotomie, histerotomie, pătrunderea cu fetoscopul în punga amniotică și fotocoagularea anastomozelor vizibile, fie prin introducerea transabdominal, fără laparotomie, a fetoscopului în cavitatea amniotică, sub control strict ultrasonografic, urmată de coagularea laser a anastomozelor.

Chiar dacă, atât amniodrenajul cât și coagularea laser sunt metode terapeutice invazive, care comportă anumite riscuri, rata supraviețuirii a cel puțin unui făt variază între 70-95%, față de maxim 5% în lipsa tratamentului. În acest context medicul are obligația de a interveni terapeutic pentru salvarea a cel puțin

unuia dintre feți, dar aceasta numai cu consimțământul pacientei și în deplina cunoștință de cauză a acesteia.

Fetoreducția selectivă – este cea mai controversată metodă de tratament în cadrul STT, cel puțin din punct de vedere etic. Această metodă are la bază raționamentul conform căruia decesul unuia dintre feți, stopează transferul sanguin și maximizează șansele de supraviețuire ale celuilalt făt. Există mai multe soluții tehnice prin care această variantă terapeutică poate fi aplicată:

1. histerotomie și îndepărtarea chirurgicală a unuia dintre feți;
2. injecția pericardică ghidată ecografic a unor soluții saline sau KCl cu scopul de a provoca tamponadă cardiacă fetală;
3. embolizarea ghidată ecografic, a cordului sau venei ombilicale a unuia dintre feți;
4. ligatura ghidată ecografic a cordonului ombilical al unuia dintre feți.

Această metodă este rezervată în exclusivitate cazurilor în care unul dintre feți este compromis sever, sau decesul acestuia este iminent, mai ales în prezența hidropsului fetal. Numai în acest context metoda este justificată de scopul de a salva unul dintre feți, în condițiile în care celălalt este afectat ireversibil și periclitează astfel și evoluția celuilalt.

Abordarea terapeutică cea mai rațională a STT rămâne în continuare coagularea laser a anastomozelor placentare.

Reproducerea umană asistată și fetoreducția selectivă – milioane de copii apar datorită fertilizării *in vitro* (FIV). Pe lângă beneficiile imense ale acestei tehnici, există în mod firesc și complicații sau efecte secundare nedorite. Odată cu implementarea FIV, numărul sarcinilor multiple a crescut constant, iar numărul sarcinilor gemelare aproape s-a dublat. Multiplele terapii pentru infertilitate, incluzând aici și tehnicile de reproducere umană asistată, generează aproape 70% din sarcinile gemelare și aproape 99% dintre sarcinile multiple. Introducerea noțiunilor de donare de ovule sau donare de zigoți umani a deschis o nouă perspectivă prin prisma femeilor cu vârsta peste vârsta reproductivă fiziologică, aducând totodată o serie de controverse de ordin moral și etic. Peste 10% dintre pacientele care solicită fetoreducție selectivă au peste 40 de ani, iar jumătate dintre acestea au primit zigotul de la donator. De asemenea fetoreducția este corelată și cu existența unor relații anterioare, în urma cărora au rezultat copii, astfel încât la momentul respectiv pacienta dorește existența a unui singur făt. Cu toate acestea există foarte puține centre care acceptă fetoreducția doi la unu.

De asemenea un alt argument pentru fetoreducție este afectarea genetică documentată a unuia dintre produșii de concepție. Diagnosticarea este posibilă prin amniocenteză sau biopsia de vilozități coriale, analizând cromozomii 13, 18, 21, X și Y.

Tehnicile agresive de reproducere umană asistată, care presupun implantarea mai multor embrioni în ideea că fetoreducția se va produce natural, generează gestațiile multifetale cu tripleți, cvadrupeți, cvintupleți, mergând chiar până la octupleți. Gestația multifetală reprezintă o problemă obstetricală specială și în condiții fiziologice, dar cu atât mai mult în condițiile reproducerii umane asistate. În acest context, managementul obstetrical poate să impună de foarte

multe ori fetoreducția selectivă în scop terapeutic, în scopul unui prognostic favorabil a minimum unuia dintre feți.

Din punct de vedere tehnic, fetoreducția presupune în accepțiunea actuală introducerea transabdominală a unui ac prin care fie se injectează diferite substanțe cu efect fetucid, fie fetoreducția se realizează mecanic.

Din punct de vedere etic problema este deosebit de complexă, având multiple similitudini cu bioetica avortului.

Ideea implantării mai multor embrioni, având drept rezultat apariția gestației multifetale, cu toate consecințele și complicațiile subsecvente, este intens combătută de către multiple personalități din domeniul medicinei fetale sau perinatologiei.

Problema implantării mai multor embrioni sau recoltarea mai multor ovule decât este necesar, în scopul valorificării acestora din punct de vedere material, reprezintă o gravă problemă etică, morală și nu în ultimul rând juridică, ce trebuie intens combătută sub toate aspectele.

SCREENING-UL ȘI DIAGNOSTICUL PRENATAL

Managementul sarcinii prin prisma diagnosticului prenatal include atât screeningul cât și diagnosticul genetic prenatal propriu-zis.

Screening-ul defectelor cromozomiale – unul dintre rolurile acestui screening este acela de a identifica printr-un procedeu non-invaziv sarcinile care trebuie să efectueze teste diagnostice invazive de tipul amniocentezei sau biopsiei de vilozități coriale.

Screening-ul combinat de trimestrul I – cuprinde măsurarea translucenței nucleale și determinarea valorilor serice ale β -HCG și PAPP-A.

Translucența nuchală – reprezintă principalul marker pentru sindromul Down și pentru aneuploidii în general în trimestrul I de sarcină.

În 1866 Langdon Down observa caracteristicile definitorii ale pacienților cu trisomie 21. Acestea includ deficiența de elasticitate a tegumentului, dând impresia că este prea largă pentru corp, fața este plată, iar nasul este mic. Translucența nuchală reprezintă expresia ultrasonografică a excesului tegumentar și poate fi măsurată în condiții foarte bine standardizate în cadrul celei de-a treia luni de viață intrauterină. Imaginea transsonică nuchală este considerată patologică, cel puțin într-o primă aproximație, dacă depășește 3 mm în diametru sagital. Valorile normale ale translucenței nucleale sunt dependente de vârsta gestațională. Creșterea dimensiunilor translucenței nucleale nu apare doar în cadrul sindromului Down, ea este corelată chiar mai puternic cu malformațiile cardiace majore și cu alte cromozomopatii fetale. Imaginea transsonică nuchală se remite după 14 săptămâni gestaționale, la feții cu sindrom Down, astfel încât intervalul strict în care poate fi măsurată este între 11-13⁺⁶ săptămâni gestaționale.

β -HCG – Gonadotropina corionică umană (HCG) este un hormon glicoproteic prezent în condiții normale în sânge și urină numai în cursul sarcinii.

Este sintetizat de țesutul placentar (începând cu trofoblastul primitiv) încă din momentul nidației și are rolul de a susține corpul luteal în primele săptămâni de sarcină. *Free β-HCG* - subunitatea beta liberă a HCG - este considerat a fi un marker mai relevant decât molecula de HCG intact în trimestrul I de sarcină. În sarcinile asociate cu sindrom Down, nivelurile de *free beta-HCG* sunt de peste două ori mai mari față de medianele calculate pentru sarcina normală. În prezența trisomiei 18, concentrațiile de *free beta-HCG* sunt considerabil scăzute.

PAPP-A – (proteina plasmatică asociată sarcinii) este o glicoproteină derivată din placentă. În timpul sarcinii este produsă în cantitate mare de către trofoblast și eliberată în circulația maternă. Nivelurile serice ale acestei proteine cresc odată cu vârsta gestațională, cel mai pregnant în ultima parte a sarcinii. Studii recente au demonstrat că scăderea concentrației *PAPP-A* în cursul sarcinii este asociată cu anomalii cromozomiale ale fătului.

Grosimea translucenței nuchale măsurată la 11-13⁺⁶ săptămâni gestaționale combinată cu vârsta maternă, oferă o rată de detecție a trisomiei 21 de aproximativ 75%. Când acestor doi markeri le sunt asociate și nivelurile serice ale β -HCG și *PAPP-A*, rata de detecție se ridică la aproximativ 85-90%.

Este cunoscut faptul că în 60-70% dintre feții cu sindrom Down, osul nazal nu este vizibil ecografic. Examinarea osului nazal în cadrul screeningului la 11-13⁺⁶ săptămâni gestaționale, împreună cu biochimia serică, pot aduce rata de detecție la peste 95%.

Osul nazal – hipoplazia osului nazal, identificabilă ecografic, corespunde din punct de vedere fenotipic unei caracteristici care se poate observa postnatal la pacienții cu sindrom Down. Cu toate acestea, ținând cont de faptul că această caracteristică fenotipică are o mare variabilitate individuală, este considerată drept marker pentru sindromul Down, numai absența osului nazal, la evaluarea ultrasonografică de prim trimestru.

Velocimetria pe ductul venos – descoperire relativ recentă, alterarea profilului de curgere pe ductul venos pare unul dintre markerii cei mai specifici pentru sindrom Down. Absența sau inversarea fluxului pe ductul venos, în timpul contracției atriale – unda a inversată – au fost identificate la aproximativ 90% dintre feții cu sindrom Down, și la numai 3% dintre feții euploizi.

Regurgitarea tricuspidiană – reprezintă la rândul său, o altă descoperire ecografică recentă, sugestivă pentru anomalii cromozomiale, contând în cadrul screening-ului combinat de prim trimestru.

Corelarea tuturor acestor markeri ecografici de prim trimestru - translucența nuchală în primul rând, apoi osul nazal, velocimetria pe ductul venos și regurgitarea tricuspidiană, împreună cu markerii serici (β -HCG și *PAPP-A*), duc rata de detecție a aneuploidiilor, și în special a sindromului Down la peste 95%, dovedindu-se un test de screening foarte eficient. Școala de la Londra, din cadrul Fetal Medicine Foundation, condusă de KH Nicolaides, este un puternic susținător al acestui screening precoce, argumentând eficacitatea acestuia și rata redusă a rezultatelor fals pozitive.

În cazul în care screening-ul combinat de trimestrul I este pozitiv, există două posibilități în ceea ce privește urmărirea ulterioară a sarcinii:

- trecerea la următorul nivel al diagnosticului prenatal – investigațiile invazive. Între 11-16 sg biopsia de vilozități coriale, între 16-20 sg amniocenteza.
- Evaluarea seriată a riscului. Se reevaluează riscul în trimestrul al II-lea, prin teste serologice și ultrasonografie (Triplul test), corelându-se aceste date cu cele obținute în primul trimestru. Dacă prin integrarea celor două teste, de trimestru I și II riscul se menține crescut, atunci indicația de elecție este amniocenteza.

Screening-ul de trimestrul II – cuprinde screening ecografic, screening serologic sau screening combinat de trimestrul II (triplul test serologic și cvadruplul test serologic).

Markerii ecografici de trimestrul II pentru anomalii cromozomiale, sunt defecte sau anomalii structurale care apar mai frecvent la feții aneuploizi decât la cei euploizi. Gravitatea anomaliei structurale nu se corelează cu puterea de predicție pentru anomaliile genetice. Unele anomalii minore (soft markers) se corelează puternic cu un anumit sindrom cromozomial, în timp ce unele malformații majore nu se asociază semnificativ cu defecte genetice, ci apar frecvent ca defecte izolate, la feți euploizi. Anomaliile structurale care pot fi frecvent asociate cu cromozomopatii fetale, pot să apară practic la nivelul oricărui aparat sau sistem:

- Anomalii ale cordului și vaselor mari – aneuploidiile sunt frecvent asociate cu malformații cardiace majore, de tipul defectelor septale atrioventriculare, malformații valvulare, transpoziție de mari vase etc.
- Anomalii cerebrale – în marea majoritate a cazurilor sunt anomalii majore, cu doar câteva excepții: chisturile de plexuri coroide și creșterea în dimensiune a ventriculilor laterali, până la limita superioară a normalului (10 mm) – ventriculomegalia borderline. Ventriculomegalia patentă în schimb, este o malformație majoră, indicându-se amniocenteza. Modificările structurilor din fosa posterioară, chiar dacă sunt minime, reprezintă malformații majore și au prognostic grav.
- Anomaliile aparatului digestiv și defectele peretelui abdominal anterior – sunt de asemenea malformații majore. Atrezia duodenală este o entitate specific asociată cu sindromul Down, iar omfalocelul la rândul său are uneori ca substrat defecte cromozomiale. Intestinul hiperecogenic este în fapt un soft marker, nereprezentând el însuși o boală în sine, însă este destul de puternic asociat cu diferite anomalii genetice astfel încât descoperirea sa să constituie indicație pentru amniocenteză.
- Anomalii ale feței – sunt malformații majore, în cazul defectelor de linie mediană, sau malformații minore (micrognația, hipoplazia osului nazal). Atât anomaliile minore cât și cele majore sunt asociate cu anomalii genetice (trisomia 18 sau 21).
- Anomalii renale – pot fi majore sau minore și se pot asocia cu anomalii cromozomiale.
- Restricția de creștere intrauterină – poate fi simetrică sau asimetrică și poate avea ca și substrat prezența unei aneuploidii. În aproximativ 20% din cazuri sunt diagnosticate anomalii cromozomiale fetale. În contextul

asocierii cu aneuploidii, restricția de creștere intrauterină se instalează încă din primul trimestru de sarcină.

- Malformații la nivelul cordonului ombilical – cordonul ombilical bivascular/artera ombilicală unică, anomalia cea mai frecventă, se poate asocia cu anomalii cromozomiale.
- Anomalii la nivelul regiunii nucale – de tipul faldului nucal sau hygroma chistică, se pot asocia cu diferite trisomii.
- Anomalii scheletale – sunt în general malformații minore de tipul: membre scurte, clinodactilie, hipoplazia falangei mijlocii a degetului V, mână în flexie fixă și pliu palmar simian, aplazia de sferă radială, hipoplazia claviculară, malpoziții plantare sau ale degetelor picioarelor, anomalii ale formei craniului. Aceste anomalii se pot asocia cu diferite defecte genetice, în special cu sindromul Down și sindromul Edwards.

Evaluarea morfologiei fetale din trimestrul al II-lea, de preferat între săptămânile 18-24, poate identifica anumiți markeri care formează asocieri caracteristice cu diferite sindroame genetice. Se consideră la nivelul medicinei perinatale, că fiecărui sindrom cromozomial îi corespunde în trimestrul al II-lea un anumit sindrom ecografic, astfel încât prin corelarea acestora rata de rezultate fals pozitive se diminuează semnificativ.

Triplul test serologic – presupune determinarea valorilor serice ale următorilor parametri: α FP (alfa feto proteina), β -HCG și estriolul neconjugat (uE3). Este absolut necesar ca acest test serologic să fie însoțit de o examinare ultrasonografică, pe de o parte pentru a reconfirma viabilitatea sarcinii și pe de altă parte pentru a identifica eventuala prezență a unor markeri caracteristici unui anumit sindrom genetic. Estimarea riscului în cadrul acestui test, presupune introducerea valorilor într-un software (PRISCA), alături de alte date legate de pacientă (greutate corporală înainte de gestație, fumat), urmând ca acesta să realizeze evaluarea statistică a riscului.

α feto proteina (α FP) – este o glicoproteină produsă de țesuturile fetale (ficat, sac Yolk, epiteliu intestinal) și de tumorile diferențiate din structuri embrionare. În cursul dezvoltării fetale, nivelurile de alfa feto proteină (α FP) cresc în ser și în lichidul amniotic; având în vedere că această proteină traversează placentă, ea apare și în serul matern.

Valorile normale ale alfa feto proteinei (α FP) sunt mai mici de 10 ng/ml. Creșteri fiziologice ale α FP survin la copii sub 1 an și la femeile însărcinate, începând din săptămâna a 10-a, cu un maximum de 400 - 500 ng/ml în săptămânile 32 - 36, urmat de o scădere ușoară până la naștere (250 ng/ml) și după naștere, cu un timp de înjumătățire de 4 zile.

Creșteri ușoare și tranzitorii ale alfa feto proteinei (AFP) apar și în diverse afecțiuni benigne : hepatite acute virale, toxice, hepatite cronice, boala Crohn, polipoze.

β -HCG – a fost descrisă în cadrul screening-ului de trimestrul I.

Estriolul neconjugat (uE3) – reprezintă o formă de estrogeni sintetizați în cantități mari în timpul sarcinii. Ca și în cazul α FP, niveluri reduse de estriol se întâlnesc în anomalii cromozomiale, ca trisomia 21 și 18.

Cvadruplul test serologic – adaugă celor trei parametri ai triplului test un al patrulea : inhibina A dimerică.

Inhibina A dimerică (DIA) – este un hormon glicoproteic secretat de către placentă, membrane amniotice, făt, ovare sau testicule. Nivelurile serice materne ale DIA cresc pe durata primului trimestru de sarcină, apoi rămân relativ stabile între săptămânile 15-25, apoi cresc încă odata, atingând nivelul maxim la termen. Valorile serice ale DIA în cazul sarcinilor cu sindrom Down sunt aproape duble față de feții euploizi. De asemenea valorile crescute ale DIA sunt asociate și cu alte aneuploidii – trisomia 18.

Estimarea riscului și managementul screening-ului pozitiv – screeningul prenatal pentru aneuploidii trebuie făcut la toate gravidele care sunt de acord, în cunoștință de cauză cu acest tip de investigație. Pacienta trebuie să înțeleagă diferența dintre un test de screening și unul diagnostic. Prin urmare trebuie să înțeleagă faptul că în urma testului, rezultatul acestuia reprezintă o estimare, o cifră cu caracter statistic, pe baza căreia va trebui să adopte împreună cu partenerul și cu consilierea adecvată din partea medicului, o anumită decizie cu privire la propria sarcină. Testul de screening negativ nu garantează faptul că pacienta nu va naște un copil cu sindrom Down, așa cum un test screening pozitiv nu înseamnă că acel copil are sigur sindrom Down.

Managementul screening-ului pozitiv – în condițiile unui test de screening pozitiv, medicul obstetrician are datoria de a informa pacienta asupra posibilelor riscuri și asupra consecințelor acestora pe de o parte, dar și asupra opțiunilor pe care aceasta le are în privința continuării sau nu a cursului respectivei sarcini, pe de altă parte. Astfel, practicianul obstetrician nu va sugera niciodată pacientei, din propria inițiativă întreruperea cursului sarcinii. Există defecte genetice care reprezintă indicație absolută de întrerupere a cursului sarcinii sau defecte ce constituie indicație relativă de întrerupere a cursului sarcinii, însă medicul are strict datoria de a prezenta ambilor genitori care sunt opțiunile, fără a influența în vreun fel decizia acestora. Este ceea ce definește în literatura anglo-saxonă *non-directive counselling*.

Rezultatul pozitiv al testului sau testelor de screening reprezintă în prezent indicația cea mai importantă și mai justificată pentru trecerea la cel de-al doilea nivel al diagnosticului prenatal, testarea invazivă, cu scop diagnostic. Testarea invazivă în diagnosticul prenatal cuprinde la acest moment două elemente bine statuate: biopsia de vilozități coriale (CVS – chorionic villus sampling) și amniocenteza. Ambele metode au la bază același principiu – prelevarea de celule placentare sau fetale care să poată fi analizate genetic.

Biopsia de vilozități coriale (CVS) – reprezintă prelevarea transcervical sau transabdominal a țesutului placentar (vilozități coriale), în vederea examenului genetic al acestuia. Principiul acestei tehnici invazive de diagnostic este acela că atât fătul cât și placentă au aceeași origine și deci aceeași formulă cromozomială.

Biopsia de vilozități coriale este din punct de vedere cronologic prima opțiune de diagnostic prenatal. Conform recomandărilor *Fetal Medicine Foundation*, intervalul optimal în care această tehnică poate fi aplicată este cuprins între 11-16 săptămâni gestaționale. Anumite studii au demonstrat

prezența unui risc redus de anomalii fetale la nivelul degetelor mâinilor și/sau picioarelor, în condițiile utilizării acestei tehnici înainte de 10 săptămâni gestaționale. Pentru acest motiv, biopsia de vilozități coriale nu trebuie niciodată practică înainte de 11 săptămâni gestaționale.

Din punct de vedere tehnic există două variante de abordare a sacului gestațional: transcervical sau transabdominal. Ambele necesită strictă supraveghere și ghidaj ultrasonografic. În intervalul cuprins între 9-12 săptămâni gestaționale, sacul amniotic nu umple în totalitate cavitatea uterină, favorizând astfel abordul transcervical. Cu toate acestea, majoritatea centrelor cu bogată experiență în diagnosticul prenatal, preferă și recomandă abordul transabdominal. Tehnica presupune introducerea transabdominal, cu sau fără anestezie locală, a unui ac spinal, care pătrunde transmiometrial la nivelul patului placentar, paralel cu acesta, prin care sunt prelevate fragmentele coriale. Pe lângă evaluarea ultrasonografică riguroasă inițială, manevra se desfășoară sub strictă supraveghere și ghidaj ecografic.

Siguranța, riscurile și complicațiile metodei – marea majoritate a studiilor internaționale de prestigiu subliniază faptul că riscul de pierdere a sarcinii în urma biopsiei de vilozități coriale este de aproximativ 1%, fiind comparabil cu riscul prin amniocenteză după 16 săptămâni. Riscul de pierdere a sarcinii în urma CVS se menține maxim 5 zile după aplicarea procedurii, apoi acesta dispare definitiv. Următoarele câteva zile ulterioare intervenției pot fi însoțite de disconfort sau durere în etajul abdominal inferior, sau eventual de apariția unei ușoare sângerări pe cale vaginală. Aceste manifestări sunt relativ frecvente și în marea majoritate a cazurilor sarcina evoluează fără complicații, dacă diagnosticul genetic nu impune terminarea acesteia.

Complicațiile biopsiei de vilozități coriale pot fi: infecția, sângerarea, izoimunizarea Rh, ruperea membranelor, complicații perinatale, riscul apariției anomaliilor fetale în urma CVS.

Riscul de infecție nu diferă în funcție de calea de abord al pungii gestatorii: transcervical sau transabdominal. Elementul esențial în prevenirea infecției este reprezentat de schimbarea acului de puncție în condițiile în care se impun puncții repetate, pe de o parte, dar și de aseptizarea locală, pe de altă parte. Astfel, riscul de apariție a corioamniotitei în urma CVS este redus.

Sângerarea sau *spotting-ul* vaginal apar mai frecvent atunci când abordul este transcervical. Hematomul subcorial însoțit de sângerare apare în aproximativ 4% din cazuri și se remite înainte de săptămâna a 16-a. Experiența examinatorului diminuează semnificativ apariția acestei complicații.

Izoimunizarea Rh în cazul femeilor Rh-negative care necesită CVS este posibilă și în acest context se recomandă administrarea obligatorie de Imunoglobulină anti-D, ulterior intervenției. Pacientele care prezintă deja izoimunizare, prezintă riscul de agravare a acesteia și în consecință, în această circumstanță izoimunizarea pre existentă, constituie contraindicație relativă pentru CVS.

Ruperea acută a membranelor documentată fie prin pierderea evidentă de lichid amniotic, fie prin examinare ultrasonografică este o complicație rară a biopsiei de vilozități coriale. Aceasta se produce fie datorită afectării în diferite

grade a amniosului, fie printr-o ușoară formă de corioamniotită. Diferite studii prezintă o incidență de 0,3% a acestei complicații după CVS.

Nu există date, în contextul actual al medicinei bazate pe dovezi, care să demonstreze apariția anumitor complicații perinatale la pacientele supuse CVS, față de diferite loturi martor.

Riscul apariției anomaliilor fetale în urma CVS este foarte redus în condițiile respectării condițiilor standard ale metodei. Astfel, tot în contextul medicinei bazate pe dovezi, diferite studii raportează apariția unui risc redus de apariție a unor anomalii la nivelul regiunii distale a membrilor superioare și inferioare, atunci când biopsia de vilozități coriale se practică mai devreme de 10 săptămâni gestaționale. Pentru a evita potențiala apariție a unor asemenea defecte, este puternic recomandat ca CVS să nu fie practică mai devreme de 11 săptămâni de gestație.

Biopsia de vilozități coriale reprezintă un procedeu invaziv de diagnostic prenatal și în consecință presupune existența unui raport risc/beneficii. Pacienta trebuie astfel să realizeze importanța acestui test, în condițiile în care a fost diagnosticată cu risc crescut pentru anomalii cromozomiale la testele de screening. Medicul este obligat să prezinte în mod obiectiv avantajele dar și riscurile metodei. Dacă la testele de screening este evaluat riscul pentru o anumită anomalie, aceasta putând să existe sau nu în realitate, testul diagnostic aduce certitudinea prin examenul genetic. Astfel, gravida trebuie să înțeleagă faptul că pentru un risc de pierdere a sarcinii de aproximativ 1%, există posibilitatea unei certitudini diagnostice. Trebuie de asemenea prezentat aspectul psihologic în contextul unui screening pozitiv: gravida nu-și asumă riscul de 1% pentru pierderea sarcinii și așteaptă timp de nouă luni deznodământul posibil nefericit al acelei sarcini, cu toate consecințele care derivă de aici, sau acceptă acest risc pentru a avea un diagnostic de certitudine. Medicul practician are datoria de a expune toate aspectele diagnosticului prenatal precoce, prin prisma biopsiei de vilozități coriale, însă decizia finală aparține în exclusivitate celor doi genitori, dar în special mamei.

Amniocenteza – reprezintă recoltarea de lichid amniotic în vederea prelevării de celule de origine fetală, care vor fi ulterior analizate din punct de vedere genetic.

Amniocenteza reprezintă din punct de vedere cronologic cea de-a doua opțiune de diagnostic prenatal. Conform recomandărilor *Fetal Medicine Foundation*, intervalul optim în care această tehnică poate fi aplicată este cuprins între 16-20 săptămâni gestaționale.

Există anumite studii care au demonstrat prezența unui risc redus de apariție a piciorului strâmb congenital (*talipes equinovarus*), în condițiile utilizării acestei tehnici înainte de 16 săptămâni gestaționale. Pentru acest motiv, amniocenteza nu trebuie niciodată practică înainte de 16 săptămâni gestaționale.

Indicațiile amniocentezei – cele mai frecvente indicații pentru efectuarea amniocentezei sunt riscul crescut pentru sindrom Down, detectat prin testele de screening și defectele de tub neural. Sistematizat, amniocenteza se indică:

- risc crescut de sindrom Down – detectat prin screening combinat de trimestru I sau II (translucență nucală, triplu test, cvadruplu test etc.);
- vârsta maternă peste 35 de ani;
- nașterea sau avortul în antecedente a unui produs de concepție cu anomalii cromozomiale;
- cariotip anormal al unuia sau ambilor genitori;
- morfologie fetală anormală, detectată ultrasonografic.

Din punct de vedere tehnic, este unanim acceptat abordul transabdominal al sacului gestațional, sub ghidaj ultrasonografic strict. Anestezia locală reprezintă un timp opțional, care depinde de experiența fiecărui practician. Asepsia abdominală strictă este obligatorie. Acul de puncție este de tip spinal cu dimensiunea cuprinsă între 18 și 20 maxim. Utilizarea acelor de puncție cu dimensiuni peste 20 este asociată cu creșterea riscului de pierdere a sarcinii. Este necesară recoltarea a maximum 20 ml de lichid amniotic pentru a fi ulterior analizat genetic prin tehnica PCR (*polymerase chain reaction*) sau FISH (*flurescent in situ hybridisation*). Lichidul prelevat din pungă gestatorie își reface volumul inițial în următoarele câteva ore de la intervenție. Procedura durează câteva minute, iar după extragerea acului de puncție din abdomen, este obligatorie verificarea ecografică a viabilității fetale, prin vizualizarea și auscultarea bătăilor cardiace fetale. Rezultatele amniocentezei sunt disponibile între 3 zile și 2 săptămâni de la prelevare, în funcție de complexitatea investigațiilor genetice solicitate.

Siguranța, riscurile și complicațiile metodei – marea majoritate a studiilor internaționale de prestigiu subliniază faptul că riscul de pierdere a sarcinii în urma amniocentezei este de aproximativ 1%, fiind comparabil cu riscul prin biopsie de vilozități coriale între 11-16 săptămâni gestaționale. Riscul de pierdere a sarcinii în urma amniocentezei se menține maxim 5 zile după aplicarea procedurii, apoi acesta dispare definitiv. Următoarele câteva zile ulterioare intervenției pot fi însoțite de disconfort sau durere în etajul abdominal inferior, sau eventual de apariția unei ușoare sângerări pe cale vaginală. Aceste manifestări sunt relativ frecvente și în marea majoritate a cazurilor sarcina evoluează fără complicații, dacă diagnosticul genetic nu impune terminarea acesteia.

Necesitatea abordului transplacentar – există numeroase situații în care, datorită inserției anterioare a placentei, pentru abordarea celei mai favorabile cisterne de lichid amniotic este necesară trecerea transplacentară a acului de puncție. Diferite studii aduc în discuție această problemă: crește sau nu riscul de pierdere a sarcinii, abordul transplacentar? Controversele sunt numeroase, însă există două concluzii clare: inserția anterioară a placentei, impunând perforarea acesteia prin trecerea transfixiantă a acului de puncție, nu reprezintă contraindicație pentru amniocenteză, pe de o parte, dar pe de altă parte acest lucru trebuie pe cât posibil evitat.

Complicațiile asociate amniocentezei pot fi: materno (sângerarea, infecția, izoimunizarea Rh, anxietatea), fetale (pierderea sarcinii, gestația multifetală) sau perinatale (morbiditatea perinatală, evoluția ulterioară a nou-născutului).

Sângerarea vaginală – atunci când este redusă cantitativ, poate reprezenta un fenomen comun și fără consecințe semnificative asupra sarcinii. Atunci când sângerarea este semnificativă poate reprezenta debutul unui avort și în acest context poate fi inclusă în procentul de aproximativ 1% al pierderilor de sarcină după amniocenteză.

Infecția – riscul de apariție a amniotitei după amniocenteză este foarte redus (<0,1%) în condițiile respectării condițiilor standard de efectuare a procedurii.

Izoimunizarea Rh – este posibilă în cadrul amniocentezei la mamele Rh-negative. Diferite studii raportează incidența izoimunizării ca fiind cuprinsă între 2,1%-3,4%. Organizația Mondială a Sănătății recomandă administrarea unei doze mici de imunoglobulină anti-D, la momentul efectuării amniocentezei, tuturor femeilor Rh-negative. În Statele Unite și în Anglia se recomandă administrarea a 100-125 μg imunoglobulină anti-D în contextul amniocentezei.

Anxietatea – este un fenomen comun, asociat amniocentezei prin prisma faptului că femeia percepe (în mod firesc) ca și o amenințare pentru sarcina sa introducerea transabdominală a acului de puncție. Nivelul anxietății crește direct proporțional cu vârsta pacientei. Din aceste motive este recomandat ca pacienta să fie pe cât posibil scutită de a asista la pregătirile premergătoare amniocentezei.

Pierderea sarcinii – reprezintă cea mai frecventă complicație a amniocentezei. Există multiple studii asupra acestui aspect, însă acestea ajung aproape în unanimitate la concluzia că incidența acestei complicații variază sensibil în jurul valorii de 1%, comparabil cu frecvența CVS între 11-16 săptămâni gestaționale. În anumite circumstanțe, cum sunt patologia uterină preexistentă sarcinii, vârsta maternă crescută, gestația multifetală, această valoare poate să crească.

Gestația multifetală – amniocenteza în cadrul sarcinii multiple comportă riscuri sporite, în primul rând pentru faptul că de cele mai multe ori, realizarea acesteia necesită puncții multiple. Dacă în cadrul sarcinii unice incidența riscului de pierdere a sarcinii este în jurul valorii de 1%, în gestația multifetală acesta poate fi mai mult decât dublu (în diferite studii variind între 2-8%).

Morbiditatea perinatală – poate să aducă în discuție anumite probleme cum ar fi: malformații ale membrilor inferioare (displazia congenitală de șold, *talipes equinovarus*), sindromul de detresă respiratorie a nou-născutului, pneumonia etc. Deși există multiple studii, multe dintre ele controversate, practic nu există dovezi evidente asupra faptului că toate aceste aspecte patologice apar datorită amniocentezei. Nu există diferențe semnificative între loturile de studiu, ce includ sarcini cu amniocenteză, și loturile martor.

Evoluția ulterioară a nou-născutului – deși au fost invocate și aici anumite potențiale complicații datorate amniocentezei (probleme de dezvoltare fizică, afectare neurologică), medicina bazată pe dovezi nu aduce niciun argument în favoarea acestei ipoteze.

Concluzii – biopsia de vilozități coriale și amniocenteza reprezintă elementele de referință în diagnosticul genetic prenatal. Atâta timp cât din punct de vedere tehnic pe de o parte, cât și din punct de vedere al siguranței și

complicațiilor pe de altă parte, cele două metode sunt absolut comparabile, apré întrebarea firească, pe care dintre ele trebuie să o aleagă practicianul?

Există diferite studii care pledează în favoarea uneia sau alteia dintre metode, însă concluziile lasă la latitudinea experienței echipei sau centrului respectiv alegerea tehnicii de diagnostic prenatal.

Oricare dintre cele două metode va fi aleasă, aceasta trebuie realizată numai după consilierea corectă și completă a pacientei, și numai în centre specializate și dotate corespunzător pentru a putea respecta condițiile standard obligatorii pentru efectuarea diagnosticului genetic prenatal.

DECLARAȚIA DE LA ISTANBUL CU PRIVIRE LA ETICĂ ÎN MEDICINA PERINATALĂ

În cadrul celui de-al XXI-lea Congres European de Medicină Perinatală, desfășurat la Istanbul în Septembrie 2008, comitetele reunite ale Asociației Europene de Medicină Perinatală și Asociației Mondiale de Medicină Perinatală au adoptat această declarație ca și ghid pentru etica practicii în medicina perinatală.

Considerații etice generale – medicina privită ca artă și știință, presupune ca și element esențial comunicarea adecvată și permanentă între medic și pacient. Dincolo de diferențele culturale, naționale, sociale sau legale, în practica medicinei perinatale este deosebit de importantă respectarea și permanenta reevaluare a codurilor de etică. Bioetica, având chiar dimensiuni filozofice, este o componentă esențială a medicinei perinatale și trebuie să ofere răspunsuri la întrebările *ce este corect să facem?* sau *ce trebuie să facem?* în anumite circumstanțe clinice.

I. Raționamente etice – raționamentul științific este bazat pe cele mai bune dovezi posibile. Raționamentul etic este bazat pe argumente sau pe motive bine întemeiate care să vină în sprijinul unei anumite conduite diagnostice sau terapeutice, în cazul diferitelor situații clinice. Principalele concepte etice în practica clinică sunt:

- avantajul optim pentru pacient, în toate aspectele medicale, reprezintă principiul etic care impune practicianului să caute maximul de echilibru între beneficii și riscuri, în folosul pacientului.
- medicul trebuie să apere și să promoveze cu toată conștiința și buna intenție interesul pacientului.
- justiția ca și principiu de etică presupune corectitudine deplină în aplicarea tuturor aspectelor diagnostice sau terapeutice, fără abatere de la condițiile standard pe care fiecare procedeu diagnostic sau terapeutic le presupune.
- practicianul trebuie să respecte ca și principiu de etică personalitatea, autonomia și demnitatea umană, prin furnizarea de informații corecte și complete cu privire la actul medical, cu toate beneficiile și riscurile pe care acesta le comportă.
- drepturile omului derivă din conceptul de demnitate umană. Astfel, drepturile omului nu depind de niciun sistem politic și toate sistemele politice trebuie să

respecte drepturile omului. Dacă acest principiu nu este respectat, orice sistem devine practic injust.

II. Aplicarea raționamentelor etice în medicina perinatală – prin prisma eticii medicale, noțiunea de pacient presupune faptul că o ființă umană se adresează medicului, care dispune de elementele necesare pentru a-i oferi acesteia un beneficiu net asupra stării sale de sănătate. Relația care există între femeia gravidă și făt este cea mai intimă, din toată experiența umană. Astfel, interesul amândurora trebuie luat în considerare prin aplicarea raționamentelor etice în medicina perinatală.

În medicina perinatală există trei potențiali pacienți: femeia gravidă, fătul și nou-născutul. Practicienii din cadrul medicinei perinatale au obligația etică să promoveze și să protejeze interesele legate de sănătate, dar și alte interese, legate de mamă, făt și nou-născut. Două concepte etice vin în sprijinul acestor afirmații. Primul, se referă la perspectiva clinică a medicului, care își exercită profesia cu responsabilitate, corectitudine și conștiință, prin prisma medicinei bazate pe dovezi, scopul fiind interesul pacientului. Cel de-al doilea, se referă la perspectiva gravidei asupra propriilor interese, bazate pe propriile valori și convingeri, fiind expresia principiului etic al respectării individualității umane.

Justiția reprezintă un principiu etic global care presupune ca fiecăru individual să i se ofere ceea ce i se cuvine, atunci când resursele sunt limitate. O politică justă în domeniul sănătății și implicit al medicinei perinatale, previne exploatarea fătului, nou-născutului sau a femeii însărcinate prin asigurarea accesului facil la resursele medicinei perinatale.

III. Gravida, fătul și nou-născutul ca și pacienți în etica medicinei perinatale

Gravida – are dreptul să se comporte conform propriilor convingeri și sisteme de valori în ceea ce privește atât sarcina cât și propria persoană. Practicianul are datoria de a expune pacientei toate aspectele legate de practica medicinei perinatale, a screeningului și diagnosticului prenatal, fără însă a încerca să interfere în vreun fel cu convingerile (religioase, sociale, filosofice, politice etc.) acesteia și fără să încerce să-i direcționeze în vreun fel deciziile.

Fătul – abordarea fătului ca și pacient este complexă. Diferența dintre noțiunile de existență umană și ființă umană se manifestă cu predilecție în cadrul medicinei perinatale. Fătul previabil este lipsit de atât individualitate și personalitate, dar cu atât mai mult de convingeri și sisteme de valori. Astfel, acesta devine pacient doar când femeia gravidă dorește să îi confere acest statut, în interesul diagnosticului prenatal sau în eventualitatea efectuării anumitor manevre terapeutice *in utero*. Fătul viabil este pacient doar în virtutea faptului că este potențial capabil de viață extrauterină, altfel, are exact același statut ca și cel neviabil. Deoarece abordul fătului ca și pacient se face întotdeauna prin intermediul organismului matern, opțiunile acesteia ca și pacient trebuiesc de fiecare dată luate serios în considerare.

Nou-născutul – are din momentul trecerii la viața extrauterină statut de ființă umană. Chiar dacă acesta nu are capacitatea evolutivă de a avea convingeri sau sisteme de valori, nou-născutul începe să-și dezvolte personalitatea și comportamentul. Principalul scop al medicului practician este

acela de a supraveghea și de a interveni atunci când trebuie, asupra creșterii sănătoase și a dezvoltării armonioase a copilului. Există situații când medicul este nevoit să apere nou-născutul de anumite atitudini ale membrilor familiei. În acest caz practicianul este dator să apere, să promoveze și să încurajeze interesele pacientului nou-născut.

IV. Diagnosticul genetic, consilierea și cercetarea

Cercetarea în domeniul geneticii evoluează rapid. Informația genetică obținută prin metodele diagnosticului prenatal nu implică numai produsul de concepție de la care aceasta a fost obținută, ci poate avea efecte negative și asupra familiilor sau comunităților implicate. Diagnosticul genetic, consilierea și cercetarea în medicina perinatală sunt ghidate de respectul pentru individualitatea și personalitatea femeii însărcinate.

Practicienii au obligația de a menține confidențialitatea rezultatelor obținute.

Consilierea pacientelor cu privire la metodele de diagnostic prenatal trebuie să fie de tip non-directiv. Medicul trebuie să expună pacientei care sunt riscurile, beneficiile, limitele metodelor, alternativele existente, consecințele posibile ale acestora, dar cel mai important, pacienta trebuie să primească asigurări că este în exclusivitate decizia ei de a accepta sau a refuza diagnosticul prenatal al propriei sarcini. Aceste afirmații sunt valabile atât pentru actualele metode de diagnostic invaziv, cât și pentru cele non-invazive care ar putea deveni disponibile în viitor.

Consilierea asupra rezultatelor diagnosticului prenatal trebuie de asemenea să fie de tip non-directiv. În cazul diagnosticării unei anomalii genetice, este în exclusivitate decizia pacientei asupra continuării cursului respectivei sarcini. Ambele alternative, de continuare sau de întrerupere a cursului sarcinii trebuie să fie oferite pacientei, fără însă ca medicul să facă vreă recomandare cu privire la vreuna dintre opțiuni.

Dacă pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii, aceasta trebuie să fie efectuată într-un centru capabil să asigure în condiții de siguranță terminarea cursului sarcinii.

Dacă gravida alege continuarea cursului sarcinii, consilierea directivă cu privire la aspectele managementului matern, fetal sau neonatal, în contextul unui anumit sindrom genetic, este recomandată. Consilierea trebuie să fie non-directivă în ceea ce privește participarea pacientei în proiecte de cercetare în domeniul fetal sau neonatal, incluzând aici și posibile diferite aspecte terapeutice pe care genetica le-ar putea oferi în viitor.

Orice tip de informație genetică fie de proveniență maternă, fetală sau neonatală trebuie să beneficieze de protecție strictă, medicul având drept obligație profesională păstrarea confidențialității.

V. Aspecte sociale în medicina perinatală

Accesul universal la serviciile de sănătate reprezintă un drept uman fundamental. Acest lucru trebuie să fie valabil și în practica medicinei perinatale, astfel încât orice femeie gravidă să poată beneficia de programe de screening pentru anomalii fetale, precum și de tehnicile de diagnostic genetic prenatal. Indiferent de diferențele sociale, economice, geografice sau politice între

diferitele națiuni sau culturi, accesul la serviciile de sănătate, reprezintă o problemă etică globală.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

1. Apuzzio J.J., Vintzileos A.M., Iffy L. – *Operative Obstetrics – Third Edition*, Taylor and Francis, United Kingdom, 2006.
2. Bottis M.C. – Wrongful birth and wrongful life actions, *Eur J Health Law*, 2004, 11(1):55-9.
3. Brambati B., Tului L. – Prenatal genetic diagnosis through chorionic villus sampling. In Milunsky A, editor. *Genetic Disorders and the Fetus*, 5th ed. Baltimore and London: The Johns Hopkins University Press, 2004:179-213.
4. Britt D.W., Evans W.J., Mehta S.S. et al. – Framing the decision: Determinants of how women considering MFPR as a pregnancy-management strategy frame their moral dilemma, *Fetal Diagn Ther*, 2004, 19:232-40.
5. Kurjak A., Chervenak F.A. – *Textbook of Perinatal Medicine*, Second Edition, Informa UK Ltd, United Kingdom, Abingdon, 2006.
6. Nicolaides K.H. – *The 11-13⁶ weeks scan*, Fetal Medicine Foundation, London, 2004.
7. Papp Y. – Change in public demand for genetic counselling in the past 25 years. In Chervenak F.A., Kurjak A., Papp Z. Eds. *The Fetus as a Patient: The Evolving Challenge*, Boca Raton: Parthenon Publishing Group, 2002, 11:130-45.
8. Pelinescu Onciul D., Vlădăreanu R. – *Anomalii Fetale – diagnostic și conduită*, Editura Medicală Antaeus, București, 2007.
9. Philip J., Silver R.K., Wilson R.D. et al. – Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial, *Obstet Gynecol*, 2004;103:1164-73.
10. *Recommendations on Ethical Issues in Obstetrics and Gynecology by the FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction*, London: FIGO, 2003.
11. Stirrat G.M. – How to approach ethical issues, *Obstetrician Gynecol (RCOG)*, 2003, 5:214-7.
12. Vlădăreanu R. – *Obstetrică și Ginecologie Clinică*, Editura Universitară Carol Davila, București, 2006.
13. Yukobowich E., Anteby E.Y., Cohen S.M. et al. – Risk of fetal loss in twin pregnancies undergoing second trimester amniocentesis, *Obstet Gynecol*, 2001, 98:231-4.
14. Zadori J., Kozinsky Z., Orvos H. et al. – The incidence of major birth defects following in vitro fertilization, *J Assist Reprod Genet*, 2003, 20(3):131-2.