

**METODE BIOCHIMICE DE DIAGNOSTIC PRENATAL
AL AFECTIUNILOR EMBRIO-FETALE
ÎN TRIMESTRUL I VS TRIMESTRUL II DE SARCINA**

- Rezumatul tezei de doctorat -

Conducător științific:
Prof. Dr. Florin Stamatian

Doctorand:
Dr. Kovács Tünde Elisabeta

Cuprins

PARTEA GENERALĂ

- I. INTRODUCERE
- II. DEFINIȚIA ȘI OBIECTIVELE DIAGNOSTICULUI PRENATAL
- III. FRECVENȚA ȘI ETIOLOGIA DEFECTELOR CONGENITALE
- IV. SCREENINGUL DEFECTELOR CONGENITALE
- V. METODE DE SCREENING ȘI DIAGNOSTIC ÎN DEPISTAREA ANOMALIILOR CROMZOMIALE

CERCETĂRI PERSONALE

- VI. SCREENINGUL ANOMALIILOR CROMOZOMIALE PRIN IMUNOFLORESCENȚĂ-IMMULITE 1000 - LOTUL I
- VII. SCREENINGUL ANOMALIILOR CROMOZOMIALE PRIN METODA MEIA ȘI ELISA – LOTUL II
- VIII. SCREENINGUL ANOMALIILOR CROMOZOMIALE PRIN IMUNOFLORESCENȚĂ-IMMULITE 2000
LOTUL III
- IX. SCREENINGUL ANOMALIILOR CROMOZOMIALE PRIN METODA IMUNOFUOROMETRICĂ DELFIA XPRESS
LOTUL IV
- X. DISCUȚII GENERALE – SCREENINGUL BIOCHIMIC POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE
- XI. ROLUL SCREENINGULUI PRENATAL ÎN DEPISTAREA ANEUPLOIDIILOR IMPORTANȚA CLINICĂ
- XII. CONCLUZII GENERALE

Cuvinte cheie:

screening de prim trimestru, screening de trimestrul II, edem nuchal, os nazal, duct venos, markeri biochimici, AFP, bhCG, E3, PAPP-A, inhibina A, test combinat, test integrat.

Sinteza părților generale

Detectarea anomaliilor congenitale fetale este o problemă binecunoscută în practica obstetricală și este legată de creșterea mortalității și morbidității perinatale. Astfel, anomaliile fetale au o influență semnificativă și asupra morbidității materne, în special prin diferitele proceduri invazive utilizate pentru diagnosticarea lor.

Diagnosticul prenatal al anomaliilor congenitale s-a perfecționat mult în ultima perioadă datorită progresului citogeneticii și ecografiei pe de o parte și introducerii unor metode de screening biochimic prenatal pe de altă parte. Ecografia împreună cu metodele biochimice (serologice) pot fi folosite în identificarea mai multor tipuri de anomalii, dar în special ne interesează anomaliile cromozomiale.

De la introducerea lui, screeningul prenatal a trecut prin schimbări miraculoase, ajungându-se în zilele noastre la metode de screening precoce, efectuate în trimestrul I de sarcină, cu o rată de detecție care poate atinge chiar 95%.

Deși s-a ajuns la această performanță metodele utilizate în mod curent pentru screeningul antenatal al anomaliilor cromozomiale (în special al trisomiei 21) sunt încă în curs de dezvoltare. Nici acum nu există o situație clară asupra celei mai bune metode de screening (biochimică, ecografică, sau ambele), dar nici despre perioada optimă pentru efectuarea testelor (trimestrul I sau trimestrul II).

În capitolul II se definește termenul de diagnostic prenatal și se descriu principalele obiective ale screeningului prenatal.

Cel de-al treilea capitol trece în revistă datele actuale privind frecvența și etiologia defectelor congenitale, bazându-se pe studii și articole începând din anul 1975 și până în 2009.

Tot în acest capitol se detaliază clasificarea actuală clinică și etiologică a defectelor congenitale, și se descriu cei mai importanți agenți teratogeni care pot determina malformații congenitale.

Capitolul IV este dedicat descrierii principiilor generale ale unui screening, diferenței între o metodă de screening și unul de diagnostic, criteriile de includere respectiv parametrii de validitate a unei metode de screening. Am considerat important descrierea formulelor de calcul pentru parametrii de validitate ai testului de screening. Tot în acest capitol este descris secvența diagnostică care trebuie aplicată în fața unei sarcini cu risc crescut.

Capitolul cuprinde descrierea principalelor programe de screening prenatal folosite la nivel mondial respectiv condițiile necesare pentru includerea unui defect congenital într-un program de screening prenatal. Pornind de la principiul că nici unul din screeningurile prenatale existente nu pot detecta cu certitudine toți factorii de risc, sau toate tipurile de anomalii, deoarece există un număr și o diversitate mare de anomalii care, teoretic, pot afecta fiecare sarcină. În practică, cinci tipuri de screening s-au dovedit eficiente în depistarea anomaliilor congenitale: screening cromozomial; screening ecografic; screening biochimic; screening imunologic; screening al bolilor ereditare.

Diferitele tipuri de screening se pot suprapune, asemănător screeningului pentru defecte de tub neural. În această patologie folosirea combinată a screeningului biochimic (AFP) și a celui ecografic asigură o incidență scăzută a rezultatelor fals pozitive și fals negative.

Ultimul capitol din partea generală descrie metodele de screening și diagnostic în depistarea anomaliilor cromozomiale. Sunt descrise metodele de screening din trimestrul I și II de sarcină (dublu test, screening combinat, triplu test, screening secvențial, screening integrat), calcularea riscului și condiția stabilirii pragului de decizie la 1:250. De asemenea sunt detaliate metodele non invazive de diagnostic prenatal (detectarea ADN-lui fetal din sângele matern) care în acest moment sunt folosite doar sub formă de cercetare în câteva țări din lume și metode invazive de diagnostic prenatal (amniocenteza, biopsia de vilozitate corială) care sunt folosite atât la nivel mondial cât și la noi în țară.

Obiectivul principal al cercetării a fost stabilirea celei mai eficiente metode de screening prenatal pentru anomaliile cromozomiale, pornind de la premiza că în alegerea metodei de screening pentru Down, sunt cel puțin două întrebări care așteaptă răspuns și care nu pot fi tratate separat. Aceste întrebări sunt: *care este cea mai bună metodă?* și *ce ne putem permite?* Răspunsul la prima întrebare este, evident, metoda cu cea mai mare rată de detecție posibilă, dar este sub incidența răspunsului la cea de-a doua întrebare. În situația în care aspectul financiar nu reprezintă o problemă, ar fi posibilă atingerea unui procent de detecție de 100% oferind amniocenteză tuturor femeilor. În afara costului excesiv, această variantă ar fi respinsă din cauza ratei de compromitere a feților normali. Din moment ce ne aflăm însă într-un mediu limitat financiar, trebuie să atingem cele mai mari rate de detecție posibile cu cea mai mică rată fals pozitivă posibilă (RCOG report (1993).

Acest obiectiv poate fi atins numai utilizând metodele de screening biochimic și ecografic, ca și teste preliminare pentru identificarea pacientelor cărora trebuie oferită amniocenteza.

Partea specială a lucrării, screening prenatal biochimic, a fost efectuat în perioada 01.08.2003- 31.03.2009, pe patru loturi de femei însărcinate care s-au prezentat la Clinica Obstetrică Ginecologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, cu patru tehnici diferite de prelucrare a serului.

Pentru fiecare lot între 10 – 13 săptămâni și 6 zile s-a efectuat testul combinat, iar între 15 – 20 săptămâni de amenoree triplu test respectiv la ultimul lot și testul integrat.

Criteriile de includere în screening au fost identice pe toată perioada studiului, acestea fiind vârsta pacientei peste 37 de ani, copil cu cromozomopatie în antecedente, cromozomopatii în familie, malformație evidentă ecografic, respectiv la cererea pacientei.

La toate pacientele s-a efectuat ecografia, verificând parametrii urmăriți, respectiv s-a recoltat sânge.

În primul lot studiat între 01.08.2003 - 01.08.2005, la 214 paciente s-a efectuat testul combinat, iar la triplu test a fost efectuat la 801 paciente. Serul a fost prelucrat prin imunofluorescență pe Immulte – 1000.

În ceea ce privește lotul II de paciente, acestea au fost studiate în perioada 01.08.2005 – 16.04.2007. În această perioadă testul combinat a fost efectuat la 126 de paciente iar triplu test la 565 de paciente. Pentru prelucrarea serului s-au folosit metodele MEIA și ELISA.

În perioada 01.06.2007 – 10.12.2007 au fost luate în studiu 174 de paciente, cărora li s-au efectuat triplu test. Serul a fost prelucrat la un laborator extern prin metoda de imunoflorescență –Immulite 2000.

În lotul IV, studiat în perioada 17.02.2008-31.03.2009, au fost efectuate 3061 de teste din care 810 test combinat iar 2230 triplu test. Serul a fost prelucrat prin metodă imunofluorometrică – DelfiaXpress.

Modalitatea de lucru, parametrii ecografici urmăriți în fiecare trimestru de sarcină, markerii biochimici utilizați în fiecare trimestru de sarcină, medianele folosite respectiv tehnica de lucru folosită au fost detaliate în capitolele Material și Metode pentru fiecare lot în parte.

Din punct de vedere statistic au fost testate sensibilitate și specificitatea fiecărei metode biochimice în parte, comparând ulterior cu rezultatele amniocentezei și fenotipul copilului.

Rezultatele au fost exprimate de asemenea în risc relativ (RR) cu interval de confidență de 95%. Pragul de semnificație statistică a fost stabilit prin calcularea coeficientului Pearson ($p > 0.05$).

În ceea ce privește rezultatele obținute pentru **testul combinat**, în studiul efectuat în perioada 01.08.2003-01.08.2005 (prin imunoflorescență pe Immulite 1000) testul combinat a fost semnificativ statistic $RR=6.73$ 95%CI [1.88-24.05], $p=0.0006$. Sensibilitatea metodei a fost de 75% ,specificitatea de 71,78%, rata de detecție a fost de 13,63%, valoarea predictivă negativă 98,5%, rata fals pozitivă de 28,21%, iar rata fals negativă a fost de 25%. Sensibilitatea este oarecum acceptabilă, rata de detecție este chiar mulțumitoare, iar RFP este destul de ridicată. (28,21%). Privind aceste date, testul combinat este eficient, dar totuși rata fals pozitivă este crescută.

În perioada 01.08.2005 – 16.04.2007 (screening efectuat pe AXSYM și ELISA) testul combinat nu a fost semnificativ statistic $RR=2,35$ 95%CI [0,25-21,96], $p=0.436$. Acest risc relativ ne arată că o gravidă cu test pozitiv are un risc de 2,35 de ori mai mare de a avea un copil cu Down față de cele cu test negativ. Acest risc este nesemnificativ statistic. În ceea ce privește sensibilitatea, aceasta a fost de 75%, specificitatea de 44.64%, rata de detecție a fost de 4,6%, valoarea predictiv negativă de 98.03% , rata fals pozitivă de 55.35% iar rata fals negativă de 25%. În acest caz screeningul este totalmente ineficient deoarece are o sensibilitate redusă, o valoare predictiv pozitivă mare și o rată de detecție foarte mică.

În perioada 12.02.2008 – 31.03.2009 testul combinat a avut o semnificație statistică crescută. $RR=73,79$ 95%CI [9,21-591,46], $p=0.0003$. Se poate observa că o gravidă cu test pozitiv are un risc de 73,79 de ori mai mare de a avea un copil bolnav față de o gravidă cu testul negativ. În ceea ce privește sensibilitatea acesta a fost de 87,5%, specificiatatea a fost de 92,10%, valoarea predictivă pozitivă a fost de 9,7%, valoarea predictivă negativă a fost de 99,86%, rata fals pozitivă a fost de 7,8%, rata fals negativă a fost de 12,5%.

În cazul pacientelor care au efectuat doar **triplu test** în perioada 01.08.2003-01.08.2005 testul a fost semnificativ statistic $RR 3,52$ 95%CI [1,48-8,39] $p=0,0002$. Sensibilitatea testului a fost de 70,83%, specificitatea de 60.10%, rata fals pozitivă de 38,87%, iar rata fals negativă de 29,16%. Rata de detecție a fost de 5,1%, valoarea predictivă negativă a fost de 98,5 %.

Privind aceste date remarcăm o sensibilitate scăzută (70.83%), VPP 5,1% este scăzut iar RFP (38,87%) mai scăzută decât în cazul testului combinat dar încă crescută.

În perioada 01.08.2005 – 16.04.2007 testul a fost nesemnificativ statistic RR= 2,42 95%CI [0,47-12,37], p=0.2719. Din punct de vedere al sensibilității și specificității efectuarea screeningului în condițiile acestea este totalmente inefficient. Sensibilitatea a fost de 75% specificitatea de 60.10%, rata fals pozitivă de 38,87%, iar rata fals negativă de 29,16%. Rata de detecție a fost de 5,1% iar valoarea predictivă negativă a fost de 98,5 %.

În perioada 01.06.2007 – 10.12.2007 testele au fost efectuate la un laborator extern. Rezultatele obținute au fost statistic nesemnificative RR1,23 95%CI [0,18-8,54] p=0,833319. Riscul ca o gravidă cu test pozitiv să nască un copil cu Down este doar cu 1,23 ori mai frecventă față de cele cu test negativ. Sensibilitatea metodei a fost de 50%, specificitatea a fost de 55,29%, rata de detecție a fost de 2,56%, valoarea predictivă negativă a fost de 97,91%, rata fals pozitivă a fost de 44,79% iar rata de fals negativă a fost de 50%.

În perioada 17.02.2008-31.03.2009 testele au fost efectuate în laboratorul Clinicii Obstetrică Ginecologie I. Screeningul efectuat în această perioadă a fost semnificativ statistic. RR=53,66 95%CI [15,85-181,62], p=0.00003. Rata sensibilității a fost de 85%, specificitatea de 91,135, valoarea predictivă pozitivă 7,98%, predictiv negativă 99.8%,rata fals pozitivă 8,86% și rata fals negativă de 15%.

În ultimul capitol din această cercetare am încercat evaluarea prenatală a ratei de detecție al anomaliilor cromozomiale la pacientele care au trecut printr-un screening prenatal ecografic, biochimic sau a efectuat amniocenteza la cerere și prezența anomaliilor cromozomiale la pacientele care nu au efectuat nici un screening sau doar ecografia de rutină efectuată lunar de medicul curant. În acest lot au fost introduse 1170 de paciente la care s-a efectuat amniocenteza respectiv 369 de nou născuți la care s-a efectuat cariotipul din sângele periferic.

Din rezultatele obținute am remarcat că anomaliile cromozomiale au apărut predominant la vârstele extreme adică 15-22 ani respectiv 37-45 ani. Această constatare poate duce la concluzia că ar fi utilă aplicarea screeningului ecografic și biochimic la toate pacientele cu vârsta sub 22 ani,

În ceea ce privește screeningul ecografic, spre deosebire de datele din literatură, semnele indirecte de apel pentru Trisomia 21 (os nazal, edem nuchal, intestin hiperecogen, femur scurt, pielectazie, etc.), au o mare valoare prognostică dar frecvența apariției lor este relativ scăzută. Din cazuistica studiată nu am găsit o concordanță în ceea ce privește malformațiile depistate și aberațiile cromozomiale doar în 15% din cazuri. Au existat însă situații în care sindroamele malformative au fost asociate cu testele biochimice negative.

Privind metodologia de lucru și rezultatele obținute am ajuns în final la câteva concluzii importante și necesare ale unui screening biochimic prenatal corect. Aceste concluzii sunt:

❖ Sunt multe elemente care concură la obținerea unor rezultate concludente astfel:

- stabilirea exactă a vârstei gestaționale joacă un rol important în screeningul Sindromului Down. Confirmarea ecografică a vârstei gestaționale prin măsurarea mai multor parametri în trimestrul II (DBP,CC, CA,LF) este importantă în vederea acurteții diagnosticului. În cazul sarcinilor cu FIV calcularea VG se face în funcție de data embriotransferului, dar e

importantă și data extracției ovulului. Biometria ecografică poate avea erori asemănător markerilor biochimici. O măsurare incorectă corelează vârsta gestațională determinată ecografic cu medianele corespunzătoare, ducând la rezultate fals pozitive.

- calcularea corectă a factorilor de corecție în cadrul softului joacă un rol important în acuratețea rezultatelor. Astfel, pentru un rezultat corect este nevoie de o corelare a markerilor biochimici cu vârsta maternă, greutatea maternă, etnie, fumat, modul de concepție, antecedente obstetricale și antecedente personale patologice (diabet zaharat în special)

- pentru un screening biochimic prenatal corect e nevoie de laborator acreditat, cu folosirea unui aparat de laborator acreditat și dedicat screeningului biochimic

- actualizarea medianelor corespunzător populației studiate reduce semnificativ rata fals pozitivă

- tehnica de prelucrare și depozitare a sângelui este de asemenea un factor important. Temperatura constantă din laborator (25°C), centrifugarea dublă (la 6000 rot/min și 10000 rot/min) și prelucrarea sângelui în mai puțin de o ora de la recoltare scade semnificativ rata fals pozitivă.

- ❖ În ceea ce privește markerii ecografici un rol important joacă atât performanța aparatului folosit cât și experiența examinerilor. Un aparat performant care permite un zoom mare fără a pierde calitatea imaginii crește semnificativ acuratețea rezultatelor.

- ❖ Din punct de vedere al eficienței testelor rata de detecție a testului combinat a fost mai bună decât cea a triplului test pe tot parcursul studiului, iar prin introducerea unui nou marker ecografic, ductul venos, screeningul din trimestrul I s-a îmbunătățit și mai mult, însă încă e nevoie de mai multă experiență în evaluarea ductului venos.

- ❖ Testul screening pozitiv nu este diagnostic, iar testul de screening negativ nu garantează absența patologiei pentru care se face screening. În urma oricărui test de screening se obține doar o estimare.

- ❖ Cu toate că screeningul de trimestru I și screeningul trimestru II sunt cele mai populare pentru depistarea trisomiei 21 respectiv 18, ele pot fi considerate ca un semnal de alarmă pentru suspiciunea și a altor anomalii aneuploidii decât Trisomia 21 și Trisomia 18.

- ❖ Implicațiile economico-sociale prin riscul ridicat de mortalitate perinatală și a handicapurilor copilăriei determinate de anomaliile congenitale impun perfecționarea cadrului organizatoric al diagnosticului prenatal prin înființarea unor registre naționale și înființarea unor centre specializate de diagnostic.

CURRICULUM VITAE

1. Date personale

1.1. Nume: **KOVÁCS**

1.2. Prenume : **TÜNDE ELISABETA**

1.3. Data și locul nașterii: **08. 03. 1971; Huedin, Jud. Cluj**

1.4. Cetățenie: **român**

1.5. Naționalitate: **maghiar**

1.6. Starea civilă: **necăsătorită**

2. Studii gimnaziale, liceale și postliceale:

Școala	Localitatea	Județul	Perioada
Școala elementară	Huedin	Cluj	1976-1984
Liceul industrial	Huedin	Cluj	1985-1989
Bacalaureat - sesiunea iulie, 1989	Instituția Liceul Industrial Huedin		

3. Studii universitare:

Instituția	Localitatea	Perioada	Grade sau diplome obținute
Universitatea de Medicină și Farmacie « Iuliu Hațieganu »	Cluj-Napoca	1994-2000	doctor - medic

4. **Titlul științific:** Doctorand

5. Locuri de muncă

2005 – prezent Preparator la UMF "Iuliu Hațieganu", Catedra de Obstetrică- Ginecologie (medic rezident anul V, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj Napoca)

2002 – 2005 Doctorand cu frecvență la Clinica Obstetrică-Ginecologie I Cluj-Napoca

2001-2002 Statistician - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Obstetrică-Ginecologie I Cluj- Napoca

2000 – 2001 - efectuarea stagiului la Spitalul Clinic Județean Cluj- Napoca (6 luni Clinica Medicală I, 6 luni Clinica Chirurgie II)

6. Cursuri

1. ULTRASOUND EXAMINATION AT 11-13+6 WEEKS

London, United Kingdom 6 – 7 December, 2008

2. CURS INTERNAȚIONAL DE MEDICINĂ FETALĂ

Malaga, Spania 13 – 15 septembrie, 2007

3. 3D/4D VOLUME IMAGING TRAINING

București, 30 iunie – 1 iulie, 2007

4. THEORETICAL COURSE FOR CERTIFICATE OF COMPETENCE IN ULTRASOUND EXAMINATION AT 18-23 WEEKS

London, United Kingdom 27-28 January, 2007

5. ULTRASONOGRAFIA 3D/4D VERSUS ULTRASONOGRAFIA 2D ÎN MEDICINA CONTEMPORANĂ

ARMP & Vienna International School of 3D Ultrasonography
Cluj-Napoca, 23-25 Noiembrie, 2006

6. IAN DONALD INTER-UNIVERSITY SCHOOL

Ultrasound in obstetrics and gynecology
Bucharest, march 17-19,2006

7. 3D VISUS COURSE

Vienna International School of 3D Ultrasonography
Vienna, Austria, August 21 – 24, 2006

8. IAN DONALD INTER-UNIVERSITY SCHOOL

New developments in Gynecoogical and obstetrical ultrasound
Budapest, Hungary, November 21-22, 2004

9. RESEARCH METHODOLOGY IN REPRODUCTIVE HEALTH

Conducted at the East European Institute for Reproductive Health
Targu Mures, 7-22 May, 2004

10. ECOGRAFIA ÎN MEDICINA FETALĂ

UMF "Iuliu Hatieganu", Catedra de Obstetrcă Ginecologie I
Cluj Napoca 17 februarie-30 martie 2003

7. Lista principalelor studii și articole științifice

7.1. Coautor la cărți

1. **Tratat de Ultrasonografie Clinică Vol. III**, Editura Medicală București 2000, ISBN 973-27-0789-5, R.I.Badea, S.M.Dudea, P.A.Mircea, F. Stamatian, tiraj 2000 exemplare, reeditata 2004, format 8-61x86, **F. Stamatian** *Obstetrică-Ginecologie* pg. 568-711

2. **Obstetrica și Ginecologie** – Editura Dacia, 2005, ISBN 973 – 35 – 2010 – 1, sub redacția I.V. Surcel, **F.Stamatian, Tunde Kovacs**, -Metode de screening în depistarea anomaliilor congenitale pg.144-168,

7. 2 Lucrări publicate în extenso

1. EFICIENȚA SCREENINGULUI ANOMALIILOR CROMOZOMIALE ÎN CLINICA OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE I CLUJ-NAPOCA ÎN ANUL 2008

Tunde Kovacs, F.Stamatian, Gabriela Caracostea, M.Surcel
Obstetrica și Ginecologia Nr.4, pg 247-251; 2008

2. ELECTROCARDIOGRAMA FETALĂ ÎN SARCINA SUPRAPURTATĂ

Gabriela Caracostea, F.Stamatian, D.Mureșan, **Tunde Kovacs**, Ioana Rotar, Raluca Cucu
Obstetrica și Ginecologia Nr.3, pg 171-177, 2008

3. AVANTAJELE ECOGRAFIEI 3D 4D ÎN MONITORIZAREA EVOLUȚIEI SARCINII DE PRIM TRIMESTRU

Mircea Muncean, **Kovacs Tunde**, Florin Stamatian, Ioan Munteanu
Obstetrica și Ginecologia Nr.2, pg 123-133, 2008

4. MARKERI BIOCHIMICI AI AFECTĂRII FETALE ÎN NSUFICIENȚA UTERO-PLACENTARĂ

Gabriela Caracostea, F.Stamatian, D.Mureșan, Gabriela Zaharie, **Tunde Kovacs**, Ioana Rotar, Raluca Cucu

Obstetrica și Ginecologia Nr.2,pg 87-93, 2008

5. REZOLVAREA LAPAROSCOPICA A UNUI CAZ DE SARCINA EXTRAUTERINA CU LOCALIZARE OVARIANA

D.Ona, M.Surcel, Magda Petrescu, F.Stamatian, *Tunde Kovacs*, R.Harsa
Obstetrica și Ginecologia Nr.1,pg 43-46, 2008

6. FACTORI DE RISC AI HEMORAGIEI CEREBRALE LA NOU NASCUT

Gabriela Zaharie, F. Stamatian, Monica Popa, *Tunde Kovacs*, D. Ona
Obstetrica si Ginecologia Nr.3, pg97-105, 2007

7. TRISOMIE 16 IN MOZAIC DEPISTATA PRENATAL

G. Pop, Mariela Militaru, *Tunde Kovacs*, F. Stamatian
Obstetrica si Ginecologia Nr.3, pg 187-191, 2007

8. EFICIENȚA DEPISTĂRII PRENATALE A ANOMALIILOR CROMOZOMIALE IN TRIMESTRUL II DE SARCINA

Gh. Pop. *Tunde Kovacs*, Mariela Militaru, F. Stamatian
Obstetrica si Ginecologia Nr.2, pg 105-109, 2007

9. URGENȚA ÎN OBSTETRICĂ – O VECHE ȘI NOUĂ PROVOCARE

Florin Stamatian, *Kovacs Tunde*, Dan Ona, Daniel Mureșan
Obstetrica și Ginecologia, vol.LIV, supliment, pg. 70-76; 2006

10. METODE SE SCREENING ÎN DEPISTAREA ANOMALIILOR CONGENITALE

Tunde Kovacs, F. Stamatian, Alin Butnaru, Adina Gheorghe, Gabriela Caracostea
Obstetrica și Ginecologia, vol.LII, nr.2, pg. 117-128 ; 2004

11. PRENATAL DIAGNOSIS OF CHROMOSOMAL DISORDERS N CLUJ NAPOCA, ROMANIA

Mariela Militaru, R.A. Popp, I.V. Popp, F. Stamatian, *Tunde Kovacs*
Obstetrica și Ginecologia, vol.LI, supliment, pg. 34-37 ; 2003

12. THE ROLE OF PULSOXIMETRY IN INTRAPARTUM FETAL MONITORING PRELIMINARY STUDY

Gabriela Caracostea, F. Stamatian, D. Muresan, S. Andreica, *Tunde Kovacs*
Obstetrica și Ginecologia, vol.LI, supliment, pg. 86-90 ; 2003

13. ULTRASOUND DETECTION OF FETAL ANOMALIES A RETROSPECTIVE STUDY

A.Butnaru, D.Ona, Anca Moza, *Tunde Kovacs*
Pathophysiology of pregnancy The Proceeding of the 33th International Congress November 15-17
2001, Cluj – Napoca Romania, Editura Iuliu Hațieganu Cluj-Napoca

14. DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC ÎNTRU-UN CAZ DE ASOCIERE RARĂ DE TUMORI UTERO ANEXIALE

Clara Mironiuc A. Mironiuc, Gh. Cruciat, T. Zaharie , *Tunde Kovacs*,
Cercetări experimentale medico-chirurgicale nr.1 ; pg. 18-20; 2001.

15. DIAGNOSTICUL ECOGRAFIC AL UNEI MALFORMATII COMPLEXE RARE

Clara Mironiuc, Cristina Viscopoleanu, *Tunde Kovacs*, T. Zaharie
Cercetări experimentale medico-chirurgicale nr.4 ; pg. 278-280; 1999.

7.2 Lucrări publicate în rezumat

1. FACTORI GENETICI CU RISC PROTROMBOTIC

Florin Stamatian, Gabriela Caracostea, *Kovacs Tunde*
Obstetrica și Ginecologia, vol.LV, supliment, pg. 3-6; 2007

2. THE DOPPLER ULTRASOUND ON THE FETAL VENOUS SYSTEM IN THE ESTIMATION OF THE FETAL WELL BEING POSSIBILITIES AND LIMITS

Florin Stamatian, D. Diculescu, *Kovacs Tunde*
XVI FIGO world Congress 3-8 September, 2000 Washington D.C.

3. EXAMINAREA DOPPLER IN OBSTETRICĂ. ASPECTE NORMALE SI PATOLOGICE

Florin Stamatian, *Kovacs Tunde*
Primul Congres Național de Ultrasonografie, 27-31 mai 2000, București

4. VALOAREA PREDICȚIEI MALFORMAȚIILOR FETALE PRIN ULTRASONOGRAFIE

Kovacs Tunde

UMF « Gr. T. Popa » Iasi – Sesiunea Anuală de comunicări Științifice Studentești. 22-24 mai 1998, Iași

5. DEPISTAREA ULTRASONOGRAFICA A NATURII BENIGNE SAU MALIGNE A TUMORILOR OVARIENE

Kovacs Tunde

Zilele Universității de Medicină și Farmacie « Iuliu Hațieganu » Cluj Napoca 3-4 decembrie 1998

7.3 Lucrări comunicate la simpozioane

1. PROBLEME ACTUALE ALE SCREENINGULUI ȘI DIAGNOSTICULUI PRENATAL ÎN PROFILAXIA SINDROAMELOR CROMOSOMIALE

Screeningul prenatal biochimic – Kovacs Tunde

Zilele UMF Cluj – Napoca, Catedra de Genetică – 07.12.2007

2. TERAPIA DE SUBSTITUTIE HORMONALĂ

Florin Stamatian, Gheorghe Preda, *Kovacs Tunde*

Simpozion Sheering, 11 mai 2001, Cluj Napoca

8. Granturi prin competiție:

Programul/Proiectul	Funcția	Perioada
Metode și tehnici noi în depistarea precoce a anomaliilor cromozomiale la făt	membru	2000
Epidemiologia și profilaxia afecțiunilor embrio fetale și materne asociate sarcinii cu potențial de a induce un handicap grav	membru	2003 - 2006
Reevaluarea metodelor de diagnostic ale suferinței fetale acute intrapartum	membru	2007-2009

Cluj – Napoca
Data : 15.10.2009

Semnătura

BIOCHEMICAL METHODS IN PRENATAL DIAGNOSIS OF EMBRYO-FETAL AFFECTIONS IN THE FIRST VS. SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

– PhD Thesis Summary –

Supervisor:
Prof. Dr. Florin Stamatian

PhD Student:
Dr. Kovács Tünde Elisabeta

SUMMARY

GENERAL PART

- I. INTRODUCTION
- II. DEFINITION AND OBJECTIVES OF PRENATAL DIAGNOSIS
- III. FREQUENCY AND ETIOLOGY OF CONGENITAL MALFORMATIONS
- IV. CONGENITAL MALFORMATIONS SCREENING
- V. SCREENING AND DIAGNOSIS METHODS FOR CHROMOSOMAL ANOMALIES

PERSONAL RESEARCH

- VI. SCREENING FOR CHROMOSOMAL ANOMALIES WITH IMMUNOFLUORESCENT ASSAY – IMMULITE 1000 – GROUP I
- VII. SCREENING FOR CHROMOSOMAL ANOMALIES WITH MEIA AND ELISA METHODS – GROUP II
- VIII. SCREENING FOR CHROMOSOMAL ANOMALIES WITH IMMUNOFLUORESCENT ASSAY – IMMULITE 2000 – GROUP III
- IX. SCREENING FOR CHROMOSOMAL ANOMALIES WITH IMMUNOFLUOROMETRIC ASSAY – DELFIA XPRESS – GROUP IV
- X. GENERAL DISCUSSIONS – BIOCHEMICAL SCREENING – POSSIBILITIES AND LIMITS
- XI. THE ROLE OF PRENATAL SCREENING IN THE DETECTION OF ANEUPLOIDS – CLINICAL IMPORTANCE
- XII. GENERAL CONCLUSIONS

Keywords :

first-trimester screening, second-trimester screening, nuchal translucency, nasal bone, venous duct, biochemical markers, AFP, bhCG, E3, PAPP-A, Inhibin A, combined test, integrated test.

Synthesis of the General Parts

The detection of fetal congenital anomalies is a well-known problem in the obstetrical practice and is linked with the increase of mortality and morbidity. Thus, fetal anomalies have a significant influence also on maternal morbidity, particularly through different invasive procedures used for their diagnosis.

The prenatal diagnosis of congenital anomalies has improved a lot recently, on the one hand due to the progress in the fields of cytogenetics and ultrasound and due to the introduction of some prenatal biochemical screening methods on the other hand. The ultrasound along with the biochemical (serologic) methods can be used for the identification of several types of anomalies, but we are particularly interested in chromosomal anomalies.

Since its introduction, the prenatal screening has undergone miraculous changes, nowadays having precocious screening methods performed in the first trimester of pregnancy, with a detection rate that can reach even 95%.

Though such performance has been reached, the currently used methods for antenatal screening of chromosomal anomalies (Trisomy 21 in particular) are still under development. There isn't a clear situation either regarding the best screening method (biochemical, ultrasound, or both), or the best period for performing the tests (first or second trimester).

The second chapter defines the term prenatal diagnosis and describes the main objectives of the prenatal screening.

The third chapter outlines the current data regarding the frequency and etiology of congenital anomalies, based on studies and articles from 1975 to 2009.

In the same chapter the current clinical and etiological classification of the congenital anomalies, and the most important teratogenic agents which determine congenital anomalies, are detailed.

Chapter four is dedicated to the description of the general principles of a screening, to the difference between a screening method and diagnosis, the including criteria and the validity parameters of a screening method. The description of the calculation formulas of the validity parameters for the screening test seemed to be important. The diagnostic sequence that must be applied at a high risk pregnancy is also described in this chapter.

Chapter five includes the description of the main prenatal screening programs used worldwide and the necessary conditions to include a congenital malformation in a prenatal screening program. Starting from the principle that none of the existing prenatal screening can detect for certain every risk factor or type of anomaly, as there is a huge number and variety of anomalies, theoretically, they can affect every pregnancy. In practice five types of screening proved to be efficient in detecting congenital anomalies: chromosomal screening, ultrasound screening, biochemical screening, immunological screening, hereditary diseases screening.

Different types of screening may overlap, similarly to the screening for neural tube defects. In this pathology the combined use of the biochemical screening (AFP) and the ultrasound one provides a low incidence of false positive and false negative results.

The last chapter from the general part presents the screening and diagnostic methods in detecting chromosomal anomalies. It also describes screening methods from the first and second trimester of pregnancy (double test, combined screening, triple test, sequential screening, integrated screening), the risk calculation, and the condition of establishing the decision threshold 1:250. Non-invasive methods for prenatal diagnosis are also described in detail (fetal DNA detection from maternal blood), which at the moment are used as research in some countries, and invasive methods for prenatal diagnosis (amniocentesis, CVS), which are used worldwide and in our country as well.

The main objective of the research was to establish the most efficient prenatal screening methods for chromosomal anomalies, starting from the premise that in the choice of a screening method for Down syndrome there are at least two questions that are to be answered and which cannot be treated separately. These questions are: *which is the best method?* and *what can we afford?* The answer to the first question is, evidently, the method with the highest possible detection rate, but it is under the incidence of the answer to the second question. In case that there are no financial problems, 100% detection would be possible, offering an amniocentesis to every woman. Besides the excessive costs, this alternative would be rejected due to the rate of normal fetuses compromised. As we have a financial limit, we have to reach the highest possible detection rate with the lowest possible false positive rate (RCOG report (1993)).

This objective can be attained only by using biochemical and ultrasound screening methods as preliminary tests for the identification of the patients who may need amniocentesis.

The special part of the paper, biochemical prenatal screening, was performed between 01.08.2003- 31.03.2009, on four lots of pregnant women, who presented themselves at Cluj Emergency District Hospital, 1st Obstetrics and Gynecology Clinic, with four different plasma processing techniques.

A combined test was performed on every lot between 10-13 GW and 6 days, a triple test on 15-20 GW respectively, and the integrated test on the last lot.

The inclusion criteria for the screening were constant during the whole period of the study, i.e. the age of the patient over 37, a child with chromosopathy in the medical record, chromosopathy in the family, obvious malformations with ultrasound, at the patient's request respectively.

Ultrasound was performed at every patient, checking the examined parameters, respectively blood was harvested.

In the case of the first lot, studied between 01.08.2003 - 01.08.2005, the combined test was performed in 214 patients, and the triple test in 801 patients. The plasma was processed with Immunofluorescent Assay- Immulite 1000.

The second lot of patients was studied between 01.08.2005 - 16.04.2007. In this period the combined test was performed in 126 patients, and the triple test in 565 patients. For the plasma processing the MEIA and ELISA methods were used.

Between 01.06.2007 - 10.12.2007, 174 patients were studied with the triple test. The plasma was processed in an external laboratory with the Immunofluorescent Assay - Immulite 2000 method.

In the fourth lot, studied between 17.02.2008-31.03.2009, 3061 tests were performed, out of which 810 combined tests and 2230 triple tests. The plasma was processed with Immunofluorometric Assay – DelfiaXpress.

The work methodology, the examined ultrasound parameters in each trimester of pregnancy, the used biochemical markers in each trimester of pregnancy, the medians, and the working techniques, were described in detail for every lot separately in the chapters Material and Methods.

Statistically, the sensibility and specificity of every biochemical method were tested, subsequently comparing them with the results of the amniocentesis and the phenotype of the child.

The results were also expressed in relative risk (RR) with 95% confidence interval. The statistical significance threshold was established by calculating Pearson's correlation coefficient ($p > 0.05$).

As for the results obtained for the **combined test**, in the study from 01.08.2003-01.08.2005 (with Immunofluorescent Assay– Immulite 1000) the combined test was statistically significant $RR=6.73$ 95%CI [1.88-24.05], $p=0.0006$. The sensibility of the method was 75%, the specificity 71.78%, the detection rate 13.63%, the negative predictive value 98.5%, the false positive rate 28.21%, and the false negative rate 25%. The sensibility is somehow acceptable, the detection rate is even satisfactory, and the FPR is rather high. (28,21%) Taking into account these data the combined test is efficient, though the false positive rate is increased.

Between 01.08.2005 – 16.04.2007 (screening performed with AXSYM and ELISA) the combined test was not significant statistically $RR=2.35$ 95%CI [0.25-21.96], $p=0.436$. This relative risk shows us that a pregnant woman with positive test has 2.35 times higher risk to give birth to a child with Down syndrome, in comparison with those having a negative test. This risk is statistically insignificant. As for the sensibility, it was 75%, the specificity 44,64%, the detection rate 4,6%, the negative predictive value 98,03%, the false positive rate 55.35%, and the false negative rate 25%. In this case the screening is totally inefficient because it has a reduced sensibility, a high positive predictive value, and a very low detection rate.

In the period between 12.02.2008 – 31.03.2009 the combined test had an increased statistical significance. $RR=73.79$ 95%CI [9.21-591.46], $p=0.0003$. It can be noticed that a pregnant woman with a positive test has 73.79 times higher risk to give birth to a sick child than a pregnant woman with a negative test. Regarding sensibility, it was 87.5%, the specificity 92.10%, the positive predictive value 9.7%, the negative predictive value 99.86% , the positive false rate 7.8%, the negative false rate 12.5%.

In case of the patients who performed only the **triple test** between 01.08.2003-01.08.2005, the test was statistically significant $RR 3.52$ 95%CI [1.48-8.39] $p=0.0002$. The sensibility of the test was 70.83%, the specificity 60.10%, the positive false rate 38.87%, and the negative false rate 29.16%. The detection rate was 5.1%, the negative predictive value 98.5%.

Looking at the data we notice a decreased sensibility 70.83%, decreased PPV 5.1%, and the FPR (38.87%) lower than in the combined test but still increased.

Between 01.08.2005 – 16.04.2007 the test was insignificant statistically RR= 2.42 95%CI [0.47-12.37], p=0.2719. From point of view of sensibility and specificity the performing of screening under these circumstances is totally inefficient. The sensibility was 75%, the specificity 60.10%, the positive false rate 38.87%, and the negative false rate 29.16%. The detection rate was 5.1%, and the negative predictive value 98.5%.

In the period between 01.06.2007 – 10.12.2007 the tests were performed in an external laboratory. The obtained results were statistically insignificant RR 1.23 95%CI [0.18-8.54] p=0.833319. The risk that a pregnant woman with a positive test gives birth to a child with Down syndrome is only 1.23 times more frequent than those with a negative test. The sensibility of the method was of 50%, the specificity 55.29%, the detection rate 2.56%, the negative predictive value 97.91%, the false positive rate 44.79%, and the false negative rate 50%.

Between 17.02.2008-31.03.2009 the tests were performed in the laboratory of the 1st Obstetrics and Gynecology Clinic. The screening done in this period was statistically significant RR=53.66 95%CI [15.85-181.62], p=0.00003. The sensibility rate was 85%, the specificity 91.13%, the positive predictive value 7.98%, the negative predictive value 99.8%, the false positive rate 8.86%, and the false negative rate of 15%.

In the last chapter of this research I tried to evaluate the prenatal detection rate of the chromosomal anomalies in patients who had a prenatal ultrasound or biochemical screening, or an amniocentesis was performed on demand, and the presence of chromosomal anomalies in patients who did not have any kind of screening or just the routine ultrasound, performed monthly by the general practitioner. In this lot 1170 patients were included, all of them having a amniocentesis performed, and 369 new-born children in case of whom the karyotype was done from peripheric blood.

From the obtained results we noticed that the chromosomal anomalies appeared predominantly at extreme ages, i.e. 15-22 years old and 37-45 years old, respectively. This finding may lead to the conclusion that it would be useful the application of ultrasound and biochemical screening for all patients under the age of 22.

As for the ultrasound screening, unlike the data in the literature, the indirect signs of Trisomy 21 (nasal bone, nuchal translucency, hyperecogenic intestine, short femur, pielectasy, etc.) have a high value of prognosis but the frequency of their appearance is relatively low. In the studied cases I have not found a concordance regarding the traced malformations and chromosomal abberations, only in 15% of the cases. Though there were cases in which the malformative syndromes were associated with the negative biochemical tests.

Regarding the work methodology and the obtained results, eventually I have come to some important and necessary conclusions for a correct prenatal biochemical screening.

These conclusions are:

- ❖ There are many elements which compete for the obtaining of some conclusive results, thus:
 - defining exactly the gestational age plays an important role in the creening of the Down Syndrome. The ultrasound confirmation of the gestational age by measuring several parameters in the second trimester (BPD,CC, AC,FL) is important with the view to the accuracy of the diagnosis. In case of IVF pregnancies the GW calculation is made

depending on the embryo transfer, but the date of the ovule extraction is also important. The ultrasound biometry may have errors similar to the biochemical markers. An incorrect measuring correlates the gestational age determined by ultrasound with the corresponding medians, leading to false positive results.

- the correct calculation of the correction factors in the software, plays an important role in the accuracy of the results. Thus, for a correct result a correlation of the biochemical markers with the maternal age, maternal weight, ethnicity, smoking, conception mode, obstetrical records and personal pathological records (especially diabetes) is necessary.
- for a correct prenatal biochemical screening an accredited laboratory is necessary, with an accredited laboratory device for biochemical screening
- the bringing up-to-date of the medians corresponding to the studied population reduces the false positive rate significantly
- the processing technique and the depositing of plasma is also an important factor. The constant temperature in the laboratory (25°C), the double centrifugation (at 6000 rot/min and 10000 rot/min), and the plasma processing in less than an hour after the harvest decrease the false positive rate significantly.

❖ As for the ultrasound markers, important roles play both the efficiency of the applied device and the

examiner's experience. A performant ultrasound, which offers a big zoom without losing the quality of the image, significantly increases the accuracy of the results.

❖ From the point of view of the efficiency, the detection rate of the combined test was better than that of the triple test throughout the study, and by introducing a new ultrasound marker, the ductus venosus, the screening for the first trimester improved even more, still more experience is necessary for the evaluation of the ductus venosus.

❖ The positive screening test is not a diagnosis, and the negative screening test does not guarantees

the absence of the pathology for which the screening has been made. By performing any kind of screening test, only an assessment is obtained.

❖ Although the first-trimester screening and the second-trimester screening are the most popular in

detecting trisomy 21 and 18, respectively, they can be also considered alarm signals for the presence of other aneuploidic anomalies, besides Trisomy 21 and Trisomy 18.

❖ The socio-economic implications, through the increased risk of perinatal mortality and the childhood handicaps determined by congenital anomalies, require the improvement of the organization framework of the prenatal diagnosis by establishing some national registers and specialized diagnosis centers.

CURRICULUM VITAE

2. Personal data

1.1. Surname: **KOVÁCS**

1.2. Surname : **TÜNDE ELISABETA**

1.3. Date and palce of birth: **08. 03. 1971/ Huedin, Cluj county**

1.4. Citizenship: **romanian**

1.5. Nationality: **hungarian**

1.6. Social status: **not married**

2. Basic studies:

Institution	City	County	Period
Elementary school	Huedin	Cluj	1976-1984
Industrial highschool	Huedin	Cluj	1985-1989
Bachelor's degree - session	Institution		
July, 1989	Industrial Highschool Huedin		

3. University:

Institution	City	Period	Degrees
University of Medicine and Pharmacy « Iuliu Hatieganu »	Cluj-Napoca	1994-2000	Medical doctor

4. **Scientific degree:** Ph.D student

5. Employment :

2005 – present Assistent lecturer at the University of Medicine and Pharmacy « Iuliu Hatieganu », Department of Obstetrics and Gynecology (fifth year medical rezident, Emergency Clinical County Hospital Cluj Napoca)

2002 – 2005 Day Ph.D. Student at the Obstetrics and Gynecology Clinic I Cluj-Napoca

2001 - 2002 Statistician - Spitalul Clinic Județean de Urgență, Clinica Obstetrică-Ginecologie I Cluj- Napoca

2000 – 2001 Rotations at Emergency Clinical County Hospital Cluj-napoca (6 months in the Medical Clinic I,6 months in Surgery Clinic II)

6. Courses

6. ULTRASOUND EXAMINATION AT 11-13+6 WEEKS

London, United Kingdom 6 – 7 December, 2008

7. INTERNATIONAL FETAL MEDICINE COURSE

Malaga, Spain 13 – 15 september, 2007

8. 3D/4D VOLUME IMAGING TRAINING

Bucharest, 30th June – 1st July, 2007

9. THEORETICAL COURSE FOR CERTIFICATE OF COMPETENCE IN ULTRASOUND EXAMINATION AT 18-23 WEEKS

London, United Kingdom 27-28 January, 2007

10.3D/4D VERSUS 2D ULTRASOUND IN CONTEMPORARY MEDICINE

ARMP & Vienna International School of 3D Ultrasonography
Cluj-Napoca, 23-25 November, 2006

11.IAN DONALD INTER-UNIVERSITY SCHOOL

Ultrasound in obstetrics and gynecology
Bucharest, march 17-19,2006

12.3D VISUS COURSE

Vienna International School of 3D Ultrasonography
Vienna, Austria, August 21 – 24, 2006

13.IAN DONALD INTER-UNIVERSITY SCHOOL

New developments in Gynecological and obstetrical ultrasound
Budapest, Hungary, November 21-22, 2004

14.RESEARCH METHODOLOGY IN REPRODUCTIVE HEALTH

Conducted at the East European Institute for Reproductive Health
Targu Mures, 7-22 May, 2004

15.ULTRASOUND IN FETAL MDICINE

UMF "Iuliu Hatieganu", Obstetrics Gynecology I Department
Cluj Napoca 17th February -30th March 2003

7. Main Studies and Scientifical Papers

7.1. Co-author

1. **Treaty of Clinical Ultrasound Vol. III**, Medical Publishing House București 2000, ISBN 973-27-0789-5, R.I.Badea, S.M.Dudea, P.A.Mircea, F. Stamatian, reedited 2004, format 8-61x86, *F. Stamatian Obstetrics-Gynecology pg. 568-711*

2. **Obstetrics and Gynecology** – Dacia Publishing House, 2005, ISBN 973 – 35 – 2010 – 1, V. Surcel, *F.Stamatian, Tunde Kovacs, -Screening methods for the diagnosis congenital anomalies pg.144-168,*

7. 2 Papers published fulltext

9. THE EFFICIENCY OF CHROMOZOMAL ANOMALIES SCREENING IN THE OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINIC I CLUJ-NAPOCA IN THE YEAR 2008

Tunde Kovacs, F.Stamatian, Gabriela Caracostea, M.Surcel
Obstetrics and Gynecology Nr.4, pg 247-251; 2008

10.FETAL ELECTROCARDIOGRAM IN POSTTERM PREGNANCIES

Gabriela Caracostea, F.Stamatian, D.Mureșan, Tunde Kovacs, Ioana Rotar, Raluca Cucu
Obstetrics and Gynecology Nr.3, pg 171-177, 2008

11.3D/4D ULTRASOUND ADVANTAGES IN MONITORING FIRST TRIMESTER PREGNANCIES

Mircea Muncean, Kovacs Tunde, Florin Stamatian, Ioan Munteanu
Obstetrics and Gynecology Nr.2, pg 123-133, 2008

12.BIOCHEMICAL MARKERS OF FETAL SUFFERING IN UTERINE-PLACENTAL INSUFFICIENCY

Gabriela Caracostea, F.Stamatian, D.Mureşan, Gabriela Zaharie, *Tunde Kovacs*, Ioana Rotar, Raluca Cucu
Obstetrics and Gynecology Nr.2,pg 87-93, 2008

13. LAPAROSCOPIC SURGERY IN A CASE OF OVARIAN ECTOPIC PREGNANCY

D.Ona, M.Surcel, Magda Petrescu, F.Stamatian, *Tunde Kovacs*, R.Harsa
Obstetrics and Gynecology Nr.1,pg 43-46, 2008

14. RISK FACTORS OF CEREBRAL HAEMORHAGE IN NEW-BORNS

Gabriela Zaharie, F. Stamatian, Monica Popa, *Tunde Kovacs*, D. Ona
Obstetrics and Gynecology Nr.3, pg97-105, 2007

15. A MOSAICAL TRISOMY 16 DIAGNOSED BEFORE BIRTH

G. Pop, Mariela Militaru, *Tunde Kovacs*, F. Stamatian
Obstetrics and Gynecology Nr.3, pg 187-191, 2007

16. THE EFFICIENCY OF PERINATAL DIAGNOSIS OF CHROMOSOMAL ANOMALIES IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

Gh. Pop. *Tunde Kovacs*, Mariela Militaru, F. Stamatian
Obstetrics and Gynecology Nr.2, pg 105-109, 2007

9. EMERGENCY IN OBSTETRICS – AN OLD AND NEW CHALLENGE

Florin Stamatian, *Kovacs Tunde*, Dan Ona, Daniel Mureşan
Obstetrics and Gynecology, vol.LIV, supliment, pg. 70-76; 2006

10. SCREENING METHODS FOR DISCOVERING CONGENITAL ANOMALIES

Tunde Kovacs, F. Stamatian, Alin Butnaru, Adina Gheorghe, Gabriela Caracostea
Obstetrics and Gynecology, vol.LII, nr.2, pg. 117-128 ; 2004

11. PRENATAL DIAGNOSIS OF CHROMOSOMAL DISORDERS CLUJ NAPOCA, ROMANIA

Mariela Militaru, R.A. Popp, I.V. Popp, F. Stamatian, *Tunde Kovacs*
Obstetrics and Gynecology, vol.LI, supliment, pg. 34-37 ; 2003

16. THE ROLE OF PULSOXIMETRY IN INTRAPARTUM FETAL MONITORING - A PRELIMINARY STUDY

Gabriela Caracostea, F. Stamatian, D. Muresan, S. Andreica, *Tunde Kovacs*
Obstetrics and Gynecology, vol.LI, supliment, pg. 86-90 ; 2003

17. ULTRASOUND DETECTION OF FETAL ANOMALIES A RETROSPECTIVE STUDY

A.Butnaru, D.Ona, Anca Moza, *Tunde Kovacs*

Pathophysiology of pregnancy The Proceeding of the 33th International Congress November 15-17
2001, Cluj – Napoca Romania, Iuliu Haţieganu Publishing House Cluj-Napoca

18. DIAGNOSIS HINDRANCE IN A CASE OF RARE UTERINE-ADNEXAL MASSES ASSOCIATION

Clara Mironiuc A. Mironiuc, Gh. Cruciat, T. Zaharie , *Tunde Kovacs*,
Medical-surgical experimental research nr.1 ; pg. 18-20; 2001.

19. ULTRASOUND DIGNOSIS OF A RARE COMPLEX MALFORMATION

Clara Mironiuc, Cristina Viscopoleanu, *Tunde Kovacs*, T. Zaharie
Medical-surgical experimental research nr.4 ; pg. 278-280; 1999.

7.2 Papers published as abstracts

2. GENETIC FACTORS WITH PROTROMBOTIC RISK

Florin Stamatian, Gabriela Caracostea, *Kovacs Tunde*
Obstetrics and Gynecology, vol.LV, supplement, pg. 3-6; 2007

2. DOPPLER ULTRASOUND ON THE FETAL VENOUS SYSTEM FOR THE ESTIMATION OF THE FETAL WELLBEING - POSSIBILITIES AND LIMITS

Florin Stamatian, D. Diculescu, *Kovacs Tunde*
XVI FIGO world Congress 3-8 September, 2000 Washington D.C.

3. DOPPLER EXAM IN OBSTETRICS. NORMAL AND PATHOLOGICAL ASPECTS

Florin Stamatian, *Kovacs Tunde*

The First National Congress of Ultrasound, 27th -31th May 2000, Bucharest

4. THE VALUE OF ULTRASONOGRAPHY IN FETAL MALFORMATIONS' PREDICTION

Kovacs Tunde

UMF « Gr. T. Popa » Iasi – The Annual Session of Students' Scientifical communications.
22-24 mai 1998, Iasi

6. ULTRASONOGRAPHIC DISCOVERY OF BENIGN OR MALIGN NATURE OF OVARIAN TUMORS

Kovacs Tunde

UMF « Iuliu Hațieganu » Days, Cluj Napoca 3-4 decembrie 1998

7.3 Papers presented in symposiums

3. CROMOSOMIALE ACTUALITIES OF PRENATAL SCREENING AND DIAGNOSIS FOR THE PROPHILAXY OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

Prenatal biochemical screening – Kovacs Tunde

UMF Cluj – Napoca Days, Genetics department – 07.12.2007

4. HORMONAL SUBSTITUTIVE THERAPY

Florin Stamatian, Gheorghe Preda, *Kovacs Tunde*

Schering Symposium, 11th May 2001, Cluj Napoca

8. Grants:

Programme/Project	Position	Period
New methods and technics for the early diagnosis of fetal chromosomal anomalies	Member	2000
Epidemiology an prophylaxis of embryo-fetal and maternal pregnancy related affections with the potential of inducing severe handicap	Member	2003 – 2006
Reevaluation of intrapartum acute fetal sufference diagnosis techniques	Member	2007-2009

Cluj – Napoca
Date : 15.10.2009

Signature