

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

**CORTICOPROFILAXIA CU GLUCOCORTICOIZI LA FEȚII
PESTE 36 SĂPTĂMÂNI.
ADAPTARE RESPIRATORIE ȘI DIAGNOSTICUL
NEUROLOGIC AL NOU-NĂSCUTULUI
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Vlădăreanu Radu

Student-doctorand:

Dr. Tecuci Adriana

2023

Cuprins

INTRODUCERE	4
I. PARTEA GENERALĂ	8
1.1. Noțiuni de embriologie	9
1.1.1. Dezvoltarea embrionară a căilor respiratorii și a plămânilor	9
1.1.2. Maturarea plămânilor	10
1.2. Noțiuni despre fiziologia surfactantului	14
1.2.1. Date generale	14
1.2.2. Compoziția surfactantului	15
1.2.3. Funcțiile surfactantului	20
1.3. Mișcările respiratorii fetale și adaptarea la viața extrauterină	22
1.3.1. Mișcările respiratorii fetale	22
1.3.2. Pregătirea fătului pentru primele respirații	23
1.3.3. Prima respirație a nou-născutului	24
1.4. Noțiuni despre canalele epiteliale de Na^+ de la nivel pulmonar	26
1.5. Noțiuni despre operația cezariană	31
1.5.1. Introducere și istoric	31
1.5.2. Prevalența nașterilor prin operație cezariană	32
1.6. Noțiuni despre corticoterapia antenatală	35
1.6.1. Istoric	35
1.6.2. Structura chimică	36
1.6.3. Recomandări de administrare	38
1.6.4. Efectele adverse materne ale corticoprofilaxiei antenatale	41
1.6.5. Efecte adverse fetale ale corticoprofilaxiei antenatale	42
1.6.6. Protocol de administrare al corticoprofilaxiei antenatale:	43
1.6.7. Contraindicații de administrare a corticoterapiei antenatale	46
1.7. Noțiuni despre complicațiile pe termen scurt ale corticoterapiei antenatale	47
1.7.1. Hipoglicemia neonatală	47

1.7.2. Infecțiile neonatale	48
1.7.3. Greutate mică pentru vârsta de gestație (SGA)	49
1.8. Noțiuni despre complicațiile pe termen lung ale corticoterapiei antenatale	50
1.8.1. Impactul corticoterapiei antenatale asupra dezvoltării neurologice a nou-născutului	50
1.8.2. Follow-up-ul neurologic al copiilor care au fost expuși terapiei corticosteroidiene antenatale	55
II. PARTEA SPECIALĂ	56
2.1. Obiectivele generale ale tezei de doctorat	57
2.2. Ipotezele de lucru	58
2.3. Metodologia generală a cercetării	59
2.3.1. Tipul studiului	59
2.3.2. Populația de studiu	60
2.3.3. Criteriile de includere în studiu au fost:	62
2.3.4. Criterii de excludere:	62
2.3.5. Protocolul de administrare al dexametazonei în lotul de gravide	62
2.3.6. Protocolul de monitorizare și admisie în secția de Terapie Intensivă a nou-născuților	63
2.3.7. Protocolul de monitorizare a nou-născuților după externare	65
2.3.8. Monitorizarea evoluției modului de naștere și a nou-născuților în perioada pandemiei Covid-19	66
2.4. Evaluarea lotului de gravide și a modalității de naștere	68
2.4.1. Introducere (ipoteza de lucru)	68
2.4.2. Material și metodă	68
2.4.3. Rezultate	69
2.4.4. Discuții	78
2.5. Evaluarea lotului de nou-născuți	82
2.5.1. Introducere (ipoteza de lucru)	82
2.5.2. Material și metodă	82
2.5.3. Rezultate	84

2.5.4. Discuții	120
2.6. Evoluția modalității de naștere și adaptarea nou-născuților extrași prin operație cezariană în perioada pandemiei COVID-19	129
2.6.1. Introducere	129
2.6.2. Material și metodă	129
2.6.3. Rezultate	129
2.6.4. Discuții	148
2.7. Concluzii și contribuția personală	151
BIBLIOGRAFIE	157

În organismul uman, glucocorticoizii sunt hormoni steroizi, de stres, cu efecte importante asupra sistemului imun. Sunt sintetizați la nivel zonei corticale a glandei suprarenale (cortizon și hidrocortizon) și au numeroase roluri și efecte asupra aparatelor și sistemelor. Efectele antiinflamatorii importante ale glucocorticoizilor naturali pot fi obținute prin administrarea de analogi sintetici ai glucocorticoizilor (GC), cum ar fi prednison, prednisolon, dexametazonă, betametazonă.

Glucocorticoizii sintetici sunt folosiți în medicină umană de peste 70 de ani, fiind descoperiți la finalul anilor 1950 ca tratament pentru artrita reumatoidă, dar efectele asupra organismului nu sunt pe deplin deslușite. Toți GC sintetici sunt asemănători structural cu cortizolul și corticosteronul, care sunt principalii GC endogeni la mamifere.

Folosirea GC se desfășoară atât în studiile clinice, cât și în cele preclinice, importanța lor constă în efectele antiinflamatorii și acțiunile imunosupresoare. Prin atașarea cu ușurință de receptorul glucocorticoid de la nivel celular, GC sintetici influențează axa hipotalamo-hipofizară, și interferează cu nivelul cortizolului.

Există o plajă largă de recomandări în ceea ce privește administrarea de GC sintetici pornind de la efectelor lor puternice antiinflamatoare și imunosupresoare.

Din punct de vedere istoric, GC sunt folosiți în timpul sarcinii cu scopul de maturării pulmonare fetale încă de la mijlocul anilor 1950, când omul de știință Liggins G. a observat o mai bună adaptare respiratorie a puilor de oi născuți prematur, dacă aceștia au fost administrați oilor gestante înainte de naștere.

Din anul 1994 s-a introdus la nivel mondial recomandarea de utilizarea a GC sintetici (Betametazona sau Dexametazona) pentru toate sarcinile cu risc de naștere prematur cu vârsta de gestație sub 32 de săptămâni, cu scopul îmbunătățirii adaptării postnatale a nou-născutului, reducerea morbidității și a mortalității neonatale.

Efectele benefice asupra plămânului fetal prin administrarea lor antenatală constau în stimularea sintezei de surfactant la nivelul pneumocitelor de tip II, ceea ce asigură o mai bună complianță pulmonară și o reducere a tensiunii de suprafață de la nivelul alveolei, îmbunătățind astfel schimburile gazoase. De asemenea, un alt efect important la nivelul celular constă în creșterea transcripției și sintezei a canalelor epiteliale de Na⁺ de la nivel pulmonar și a aquaporinelor, cu implicații în procesul de resorbție a lichidului pulmonar fetal.

Datele clinice din ultimii 20 de ani au corelat nou-născuții prematuri cu VG peste 34 și pe cei earlyterm cu riscul de adaptare postnatală dificilă, prin apariția detresei respiratorii, a tahipneei tranzitorii neonatale, cu necesitatea admiterii în unitățile de terapie intensivă neonatală (TINN) și asigurării suportului respirator (oxigen sub cort cefalic, CPAP, ventilație mecanică). În urma acestor constatări, în majoritatea statelor, se recomandă administrarea unei singure cure de corticosteroizi și la aceasta categorie de vârstă de gestație.

Prin extrapolarea informațiilor obținute în ultimul deceniu despre beneficiile administrării antenatale a corticosteroizilor, coroborat cu informațiile despre creșterea ratei nașterilor prin operație cezariană, s-a ajuns la extinderea utilizării acestei terapii și în cazul nou-născuților early term.

Beneficiile corticoprofilaxiei antenatale asupra fătului și nou-născutului în reușita acestuia de adaptare la viața extrauterină, prin reducerea riscului de evenimente respiratorii, de tipul detresei respiratorii, tahipneei respiratorii neonatale, sunt de necontestat. Însă, îngrijorările cercetătorilor sunt legate de datele insuficiente cu privire la reacțiile adverse, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. GC traversează cu ușurință placentă și ajung la concentrații crescute în sângele fetal, la scurt timp după administrare, concentrația serică scade prin instalarea rapidă a efectului mineralocorticoid și prin influențarea secreției endogene de GC, prin axa hipotalamo-hipofizară.

Nefiind cunoscute în totalitate influențele glucocorticoizilor sintetici asupra axei hipotalamo-hipofizare, s-au efectuat mai multe studii în decursul timpului, care au avut ca scop urmărirea dezvoltării neurocognitive la categoriile de nou-născuți care au beneficiat de administrarea de GC antenatal. Rezultatele acestor studii efectuate cu precădere pe nou-născuți prematuri la care s-au administrat mai multe cure de corticoprofilaxie, au subliniat apariția unor tulburări de dezvoltare de personalitate, lipsa de toleranță la stres și întâzieri în abilitățile de achiziții la vârstă școlară.

Trebuie menționat faptul că în literatura există în prezent puține studii efectuate cu privire la administrarea GC antenatali la VG peste 36 de săptămâni, pornindu-se probabil de la premisa că adaptarea postnatală imediată a acestor nou-născuți este în general favorabilă, iar secreția de surfactant este suficientă pentru asigurarea succesului tranziției la viața la extrauterină. Însă, rata în creștere a nașterilor prin operație cezariană la 36 săptămâni 6/7 – 37 săptămâni 6/7 zile, de multe ori în absența unui travaliu, au generat apariția unor modificări în adaptarea feților la viața

extrauterină, manifestate prin detresă respiratorie, tahipnee tranzitorie neonatală, HTPP cu necesitatea de suport terapeutic intensiv neonatal.

În prezent prevalența globală a nașterilor prin operație cezariană a crescut considerabil, astfel că OMS (Organizația Mondială Sănătății) atenționa asupra faptului că în anul 2021, 1 din 5 copii a fost născut astfel, ajungându-se ca un procent de 21% din totalul nașterilor să fie reprezentat de nașterile prin cezariană. În România, în prezent, nu există date statistice certe care să indice procentul de nașteri prin operație cezariană, însă trendul nașterilor prin operație cezariană este în continuă creștere, depășind cu mult procentele din țările din nord-vestul Europei sau a statelor din America de Nord. Din ultimele date statistice țara noastră se apropie îngrijorător de țări precum cele din zona Caraibelor, Egipt, zona Balcanilor sau zona de Est a Asiei.

Cu privire la stadiul actual al cunoașterii, menționez studii care au evaluat adaptarea nou-născutului la viața extrauterină în urma nașterii prin operație cezariană, la vârstă de gestație peste 36 de săptămâni (studii pe care le voi detalia pe parcursul acestei teze de cercetare). Astfel au fost descrise date semnificative statistic cu privire la apariția evenimentelor respiratorii la nou-născuții extrași prin operație cezariană, la vârste peste 36 de săptămâni de gestație, mai ales în lipsa declanșării travaliului, cât și efectele corticoprofilaxiei antenatale asupra acestor categorii de nou-născuți.

De asemenea, pe parcursul tezei de cercetare vor fi detaliate studii care evaluează efectele adverse ale administrării corticoprofilaxiei antenatal, ținându-se cont de influența corticosteroizilor sintetici asupra axei hipotalamo-hipofizare.

Studiul nostru se încadrează la studiile de tip prospectiv observațional, ce prezintă diferențele obținute între două loturi de nou-născuți (lot martor fără administrare de dexametazonă antenatal și lotul de studiu a nou-născuților cu administrare de dexametazonă antenatal). Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 3 ani (2017-2019) și cuprinde un număr de 81 nou-născuți proveniți din sarcini dispensarizate, cu vârsta de gestație cuprinsă între 36 de săptămâni și 38 + 6/7 săptămâni, extrași prin operație cezariană, cu o cură de dexametazonă efectuată antenatal. Lotul martor a cuprins un număr de nou-născuți cu aceeași vârstă de gestație ca acelor din lotul de studiu, extrași prin operație cezariană și care nu au primit dexametazonă antenatal.

În urma analizării datelor cu privire la prezența sindromului funcțional respirator pentru care nou-născuții au necesitat admisia în Terapie Intensivă Neonatală și a îngrijirilor specifice în lotul de nou-născuți care nu au primit dexametazonă antenatal și care au fost extrași prin operație cezariană, această asociere a fost grevată de semnificație statistică.

Totodată, în urma analizării asocierii riscului de apariție a hipoglicemiei în lotul nou-născuților proveniți din sarcini la care s-a administrat dexametazonă înainte de naștere s-a observat o tendință la valori mai mici ale glicemiei (< 40 mg/dL) în prima oră de viață.

În schimb, în urma analizării comportamentului neurocognitiv după externarea din maternitate, nu s-au evidențiat diferențe semnificative între cele două loturi de nou-născuți.

Particularitatea studiului a constat în:

1. Rata crescută de nașteri prin operație cezariană comparativ cu nașterile vaginale
2. Majoritatea pacientelor care au optat pentru naștere prin operație cezariană este reprezentată de femei cu studii superioare cu vârsta cuprinsă între 28-35 ani

Limitele studiului au fost reprezentate în primul rând de caracterul unicentric, el desfășurându-se exclusiv în Clinica Obstetrică- Ginecologie și Neonatologie din Spitalul Universitar de Urgență „Elias”.

În al doilea rând, follow-up-ul nou-născuților care au beneficiat de corticoprofilaxie antenatal s-a putut efectua cu precădere în prima lună de viață, ulterior menținerea legăturii cu pacientele devenind anevoioasă, marea majoritate îndreptându-se către cabinetele medicilor de familie sau a medicilor pediatrii. Importanța urmăririi acestor copii din punctul de vedere al neurodezvoltării este la vârste mai mari, respectiv la vârsta școlară, unde este recomandată colaborarea multidisciplinară medic de familie sau pediatru și medic neurolog pediatru.

Precizând limitările tezei de cercetare îmi doresc să deschid calea spre noi idei și oportunități de studiu, prin formarea unor echipe care să urmărească în evoluție pacienții nou-născuți la vârste diferite de dezvoltare, astfel putându-se efectua o cercetare mai fidelă și mai consecventă.

Noțiuni de embriologie

Dezvoltarea sistemului respirator este realizat de un complex de procese embriologice, care implică multiple structuri embrionare, majoritatea cu punct de plecare din ectoderm, și care își au originea încă din primele săptămâni de gestație. Ulterior, în viața intrauterină, apropierea de încheierea acestui proces se observa prin apariția unor mișcări respiratorii fetale.(1)

Apariția și creșterea bronhiilor principale, dreaptă și stângă, cu diferențierea ulterioară în 3 bronhii secundare drepte și 2 bronhii secundare stângi debutează în a cincea săptămână de gestație, reprezentând începutul formării lobilor pulmonari. Creșterea în direcțiile caudală și respectiv laterală a primordiilor pulmonare, cu pătrunderea în canalele pleuroperitoneale, determină astfel ocuparea unui volum tot mai mare din corpul embrionar și formarea cavităților pleurale prin

alungirea canalelor pleuroperitoneale. deplasarea septului transvers și al stomacului. Din mezoteliul canalelor pleuroperitoneale se vor dezvolta cele două foițe ale seroasei pleurale (viscerală și parietală). (2,3)

În evoluție, dezvoltarea embrionară pulmonară se realizează pe parcursul a 4 etape, începând cu faza *pseudoglandulară* din săptămâna 5-6 de gestație, care implică procesul de ramificare a bronhiilor principale până la formarea bronhiolelor terminale.

În cea de-a doua fază, faza *canaliculară*, respirația devine posibilă prin apariția ductelor alveolare, etapă care se desfășoară între săptămânile 16-26 de gestație. Din săptămâna 26 până la nașterea apar sacii terminali și în tot acest timp se pun bazele formării membranei alveolo-capilare (*faza sacilor terminali*).

Numărul sacilor terminali crește treptat în ultimele 2 luni de viață intrauterină, iar acest proces se extinde până în primii ani după naștere.

Ultima fază, cea *alveolară*, începe la vârsta de 8 luni de viață și presupune formarea de alveole noi, proces ce se desfășoară continuu în perioada pediatrică până în apropierea vârstei de 10 ani. (1-3)

Noțiuni despre surfactant

Este bine cunoscut faptul că rolul surfactantului constă în reducerea tensiunii superficiale de la nivel alveolar, prevenind astfel colabarea alveolelor la sfârșitul expirului și reducerea efortului respirator.(4)

Surfactantul (provenit din acrominul englezesc SURFace ACTive AgeNT) este esențial pentru a asigura supraviețuirea. În structura lui biochimică au fost descrise în procent predominant substanțele fosfolipidice, în amestec, mai ales dipalmitatfosfatidil colina, dar și patru proteine, SP-A, SP-B, SP-C, SP-D, cu rol esențial în asigurarea calității surfactantului și integrarea funcțiilor imunologice.(5,6)

Proteinele hidrofobe SP-B și SP-C împreună cu fosfatidil colina au proprietatea de a reduce tensiunea de suprafață, astfel încât inflația alveolară să necesite o presiune inspiratorie mai mică. Drept urmare, ele contribuie la stabilitatea alveolară și la scăderea riscului de apariție a atelectaziei.(4,7,8)

Proteinele hidrofile, SP-A și SP-D participă la îndeplinirea răspunsului imun, ca urmare sunt capabile să se lege de antigenele bacteriene, virale sau fungice, formând complexe proteice care activează celulele sistemului imun și astfel declanșând o serie de reacții de apărare. (7,8)

Sunt cunoscute, de asemenea, acțiuni imunosupresoare ale anumitor fosfolipide asociate surfactantului, cum ar fi fosfatidilglicerolul. În schimb, experimentele preclinice au demonstrat efectul agenților patogeni microbieni asupra sintezei și secreției de surfactant, prin degradarea proteinelor asociate surfactantului de către proteinazele bacteriene.

Alterarea componentelor de bază din structura surfactantului a fost descrisă în mod clasic în sindromul de detresă respiratorie neonatală prin deficit de surfactant (SDR). Terapia de substituție a surfactantului cu surfactant exogen reprezintă în continuare pilonul de bază în tratarea acestei patologii caracteristică nou-născutului prematur. Sindromul de detresa respiratorie prin deficit de surfactant reprezintă cauza principală de perturbare a funcției respiratorii la nou-născut, dar în decursul ultimilor ani, au fost descrise și alte patologii pulmonare acute sau cronice care interferă și determină deficiențe compoziționale, atât cantitativ, cât și calitativ ale surfactantului. Polimorfismele genetice ale unor proteine asociate surfactantului, cum ar fi proteina SP-C, sunt legate de fiziopatologia fibrozei pulmonare interstițiale.

Rolul surfactantului implică reducerea tensiunii de suprafață la interfața aer-apă în alveole, prevenind astfel colapsul acestor structuri la sfârșitul expirului. În acest mod, surfactantul diminuează munca asociată cu efortul respirator. (5,6)

Într-adevăr, aceste observații esențiale au ajutat la propulsarea terapiei de înlocuire cu surfactant ca o abordare care a revoluționat tratamentul SDR la nou-născuții prematur. Cu toate acestea, în anii 1990, oamenii de știință au descoperit câteva proprietăți biologice importante suplimentare ale acestei substanțe, în ceea ce privește asigurarea imunității gazdei împotriva infecțiilor microbiene și a activității imunomodulatoare. (3,4)

Noțiuni despre mișcările respiratorii fetale și adaptarea la viața extrauterină

Noțiunile despre mișcările respiratorii fetale (FBM/MRF) au fost descrise inițial, în urma studiilor efectuate pe feți de animale (oi) și în urma cărora s-a constatat că FBM antrenează inițial, mișcările diafragmului, scăzând astfel presiunea intratoracică cu aproximativ 3-4 mmHg. Cu toate acestea, fiecare mișcare fetală produce schimbări nesemnificative la nivelul volumelor pulmonare (< 1 ml), din cauza a trei factori: vâscozitatea lichidului amniotic care este crescută, comparativ cu aerul, timpul inspirator scurt și rezistența crescută de la nivelul căilor aeriene superioare. (8,15,16)

Importanța acestor mișcări respiratorii fetale este bine stabilită prin implicarea lor în mecanismele de creștere a complianței pulmonare, astfel, prezența episoadelor de apnee determină scăderea eliminării lichidului pulmonar prin îngustarea laringelui. Atunci când se intensifică perioadele de mișcări fetale respiratorii, acestea stimulează deschiderea laringelui și eliminarea lichidului pulmonar. (8,17)

Noțiuni despre canalele epiteliale de Na^+ de la nivel pulmonar

Epiteliul alveolar este compus din două tipuri distincte de celule alveolare, celule alveolare sau pneumocitele de tip I (AT1) și pneumocitele de tip II (AT2). (19)

Clearance-ul lichidului pulmonar este esențial în procesul de adaptare a nou-născutului la viața extrauterină. Canalele epiteliale de Na^+ (ENaC) și pompa Na^+/K^+ -ATP-ază, induse de enzima serum-gluccorticoid-inductibil kinază (SGK1) și de asemenea, aquaporinele reprezintă verigi importante în tranziția de la faza secretorie fetală pulmonară, la faza de absorbție pulmonară, după naștere. (20,21)

Stresul nașterii prin eliberarea unei cantități importante de catecolamine (norepinefrina) în sângele fetal, facilitează adaptarea postnatală pulmonară, în principal prin modularea canalelor epiteliale de Na^+ de la nivel pulmonar. (22)

Asocierea dintre expresia ENaC, pompa Na^+/K^+ -ATP-ază, SGK1 și concentrația norepinefrinei în sângele din cordonul ombilical scoate la iveală importanța stresului travaliului și nașterii în stimularea clearance-ului lichidului pulmonar. Contribuția acestor structuri în procesul de adaptare a nou-născutului la viața extrauterină imediată este de necontestat. (20,22,23)

Na^+ este transportat de la suprafața apicală a celulelor AT1 și AT2 prin intermediul canalelor ENaC. Electroneutralitatea este conservată prin mișcarea ionului de Cl^- prin canalele CFTR sau CLC de la nivelul celulelor AT2. Na^+ este transportat prin membrana bazală a celulelor alveolare în interstițiu prin intermediul pompei Na^+/K^+ -ATP-ază. Canalele ciclice de nucleotide (CNGL) sunt o alternativă pentru transportul intracelular al Na^+ și Ca^{2+} . (22,24)

Perturbarea clearance-ului fluidului pulmonar poate cauza apariția unei patologii specifice neonatale, tahipneea tranzitorie neonatală, cea mai frecventă cauză de detresa respiratorie în primele ore de viață la nou-născuții la termen sau a nou-născuților early-term. Tahipneea tranzitorie neonatală (TTN) afectează 2,5% dintre nou-născuții la termen și 20% dintre nou-născuții early-term extrași prin operație cezariană, reprezentând o patologie care aparține în exclusivitate acestei categorii de nou-născuți. (20,23)

Trecerea de la faza secretorie pulmonară la faza de absorbție care se declanșează în apropierea nașterii și se continuă pe tot parcursul travaliului, menținându-se și în primele ore după naștere, a fost asociată cu eliberarea unui val de glucocorticoizi și catecolamine. În timpul nașterii se atingându-se astfel nivelul maxim al concentrației de catecolamine implicate în acest proces. (20)

Studiile desfășurate în ultimii ani au concluzionat că nivelul de catecolamine este mai mic în cazul nou-născuților extrași prin operație cezariană, comparativ cu lotul nou-născuților care provin din nașteri fiziologice, vaginale.(23,24)

Cercetările recente desfășurate pe loturi animale, in vitro, cu scopul de a explica cât mai bine legătura dintre prezenta unor concentrații crescute ale glucocorticoizilor și catecolaminelor și activarea enzimei serom glucocorticoid-inductibil kinaza (SGK1), au demonstrat că prezenta unor niveluri crescute de SGK1 a fost asociată cu expresia crescută și activarea canalelor epiteliale de sodiu pulmonare. (23,24)

Cu toate acestea, studiile moleculare pe modele umane încă nu pot fi realizate, astfel că mecanismul de absorbție a lichidului pulmonar rămâne incomplet elucidat. Distribuția moleculară de la nivelul celulelor epiteliale pulmonare din primele ore de viață are un rol important în adaptarea respiratorie a nou-născutului și rămâne în continuare în atenția oamenilor de știință. (20,23)

Noțiuni despre operația cezariană

Nașterea prin operație cezariană reprezintă o procedură chirurgicală tot mai des întâlnită la nivel mondial, multe dintre aceste intervenții fiind efectuate în absența unei indicații medicale, practic la cererea pacientei. Dacă la începutul anilor 1990 rata nașterilor prin această metodă era de 7 % la nivel mondial, conform OMS(WHO- Organizația Mondială a Sănătății), acest procent a ajuns să se tripleze, iar trendul tinde să fie într-o creștere constantă, astfel ca se estimează atingerea unui procent de aproximativ 29% până în anul 2030.(25)

În ceea ce privește România, nu există date statistice exacte legate de prevalența nașterilor prin operație cezariană. În cadrul Clinicii noastre din Spitalul Universitar de Urgență Elias am efectuat o analiză statistică retrospectivă observațională pe parcursul a cinci ani (2017, 2018, 2019, 2020, 2021), urmărind evoluția modalității de naștere. Astfel că pe parcursul celor cinci ani studiați, tendința este una ascendentă și în clinica noastră, în detrimentul nașterilor fiziologice, majoritatea pacientelor fiind paciente din categoria primiparelor cu vârsta de gestație de până în

41 de săptămâni fără patologii asociate și gravide care deja au avut o astfel de intervenție în antecedente.(31)

Noțiuni despre corticoterapia antenatală

Administrarea corticosteroizilor în sarcinile cu risc de naștere prematură este una dintre cele mai importante terapii antenatale disponibile pentru astfel de situații, care are ca scop îmbunătățirea prognosticului neonatal prin reducerea semnificativă a morbidității și mortalității neonatale. Efectele benefice asupra evoluției ulterioare a nou-născuților sunt demonstrate prin reducerea semnificativă a severității și frecvenței apariției sindromului de detresă respiratorie, a hemoragiei intracraniene, a enterocolitei ulcero-necrotice și a mortalității în cazul acestor copii proveniți din mame cărora li s-au administrat corticosteroizi antenatal, comparativ cu nou-născuții din sarcini la care nu s-a putut efectua corticoprofilaxie.

Corticosteroizii recomandați de către societățile de obstetrică-ginecologie la nivel internațional, pentru efectuarea profilaxiei în vederea maturării pulmonare fetale la gravidele cu risc de naștere prematură sunt dexametazona și betametazona. Dozele și modul de administrare sunt aproape identice, ambele administrându-se cu minim 48 ore înaintea nașterii, iar efectele în cazul betametazonei s-au observat încă din primele 6 ore de la administrarea primei doze. (34,35,38)

Protocolul de administrare a corticoprofilaxie la gravida cu risc este același în majoritatea statelor și implică, în funcție de disponibilitatea medicației în țările respective și a protocoalelor fiecărei clinici în parte, profilaxia fie cu dexametazonă cu administrarea a 4 doze (6 mg) intramuscular la interval de 12 ore, fie cea cu betametazonă 2 doze (12 mg) la interval de 24 ore. Concentrația serică maximă în sângele matern după administrarea de betametazonă se instalează la o oră de la injectare, iar timpul de înjumătățire în sângele fetal este la 12 ore, astfel că la 48 de ore de la ultima administrare nu se mai pot identifica urme de betametazonă în sângele matern sau în cel fetal. Administrarea dexametazonei în doze mai mici (6 mg) pe o perioadă mai lungă de timp, 48 ore, permite menținerea concentrațiilor serice pe o perioadă mai lungă de timp și previne ascensionarea rapidă a concentrațiilor. Atingerea potențialului benefic maxim al tratamentului este la 2-7 zile de la prima doză administrată. Atât betametazona, cât și dexametazona traversează placenta și în mare parte nu sunt inactivate de către enzimele placentare. (33,35,39,41)

O descoperire accidentală și neanticipată a fost prezența unui număr mare de nou-născuți care au dezvoltat **hipoglicemie** (glicemie < 40mg/dL), în rândul nou-născuților care au beneficiat

de corticoprofilaxie antenatală (24% versus 15%; risc relativ de 1.60) comparativ cu lotul de control. În lotul de nou-născuți cu hipoglicemie nu au fost discutate numărul de măsurători ale valorilor glicemice, nivelurile nadir, valorile glicemiei materne sau a necesarului de tratament pentru corectarea hipoglicemiei și s-a constatat că externarea acestor copii a fost în medie cu 2 zile mai târziu decât în rândul celor fără hipoglicemie, ceea ce sugerează că acest eveniment a fost autolimitat.(56)

Informațiile disponibile până în prezent în literatura de specialitate susțin că o singură cură de corticosteroizi administrați antenatal nu produce efecte adverse în perioada neonatală, respectiv efectul imunosupresor al glucocorticoizilor nu pare să crească riscul de infecție la nou-născut. Însă există și studii realizate în țări în curs de dezvoltare, care au cercetat administrarea antenatală a glucocorticoizilor și incidența **infecțiilor neonatale** și care au raportat o creștere a mortalității neonatale în cazul nou-născuților expuși la terapia steroidiană antenatal. Cauza creșterii riscului de mortalitatea neonatală a fost asociată cu infecția neonatală severă, în mod specific la nou-născuții cu greutate mică la naștere. Infecția maternă a fost asociată cu infecția neonatală. Astfel, s-a sugerat că prezența infecției la nou-născut și la mamă ar putea fi efect advers al corticoprofilaxiei, prin efectul imunosupresor pe care îl produc glucocorticoizii, însă nu sunt suficiente date care să confirme aceasta perspectivă și sunt necesare studii ulterioare care să elucideze aceasta teorie. (43,46,48)

Studiile efectuate cu privire la efectele pe termen scurt ale glucocorticoizilor au raportat reducerea secreției bazale și de stres a cortizonului la nou-născuții expuși la corticoprofilaxie și un număr mai mare de nou-născuți la termen cu **greutate mai mică pentru vârsta de gestație (SGA)**. De asemenea cure repetate de corticosteroizi efectuate femelelor de soareci au constatat reducerea dimensiunilor placentei și asociat, restricție de creștere intrauterină în rândul puilor. Sunt necesare însă mai multe studii care să lămurească controversa în ceea ce privește asocierea dintre administrarea corticoprofilaxiei și greutatea mică la naștere pentru vârsta de gestație sau chiar restricția de creștere fetală. (41)

Efectele pe termen scurt ale corticoterapiei antenatale cu privire la îmbunătățirea prognosticului postnatal prin reducerea mortalității și morbidității neonatale sunt bine cunoscute, efectele pe termen lung asupra dezvoltării la vârsta pediatrică și chiar adultă rămân încă incerte și sunt în curs de cercetare.

Îngrijorările în ceea ce privește efectele tardive ale corticoterapiei antenatale asupra neurodezvoltării sunt justificabile, deoarece corticosteroizii traversează placenta și intră cu ușurință în circulația fetală, ca apoi să pătrundă bariera hematoencefalică, drept urmare pot afecta dezvoltarea creierului fetal.

Odată cu elaborarea protocoalelor care au stabilit numărul exact de cure de corticosteroizi care pot fi folosite în sarcină în funcție de vârsta de gestație s-a limitat folosirea în exces a acestora și astfel a fost redus riscul de afectare a nou-născutului. Pe de altă parte numărul nou-născuților care au primit dexametazonă sau betametazonă a crescut prin recomandările de administrare și la vârste de gestație peste 34 de săptămâni.

Studiile actuale discută despre legătura între numărul de cure administrate în sarcină și probabilitatea de perturbare a dezvoltării neurologice la vârsta școlară, astfel că nou-născuții expuși la mai mult de două cure in utero au risc mai mare de a dezvolta tulburări cognitive sau de comportament. (58)

După cum bine se cunoaște, administrarea prenatală a glucocorticoizilor (GC) sintetici accelerează maturarea plămânului fetal și scad semnificativ mortalitatea și morbiditatea neonatală la nou-născuții prematuri cu vârstă de gestație sub 34 săptămâni. Însă expunerea la niveluri crescute de glucocorticoizi influențează traiectoria normală de dezvoltare, iar în acest sens se discută despre influențarea dezvoltării HPA fetale. Dovezile obținute din lucrările experimentale efectuate pe animale sugerează că această expunere generează consecințe pe termen lung prin de alterarea funcției HPA. (58)

Glucocorticoizii influențează dezvoltarea creierului fetal prin modificarea migrației neuronale, a plasticității sinaptice și a activității neurotransmițătorilor. Din cauza buclei de feedback pozitiv realizată de secreția de cortizol și CRH placentar, efectele excesului de glucocorticoizi endogeni sau prin administrarea celor sintetici pot avea un potențial negativ pentru creierul imatur al fătului în curs de dezvoltare.(59)

Ținând cont de datele obținute din experimentele pe animale și de studiile clinice în curs, expunerea la cure unice sau repetate de glucocorticoizi antenatal determină influențarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenala fetală și neonatală, dar fără a fi pe deplin cunoscute efectele pe termen lung. Studiile pe animale indică faptul că aceste modificări ale axei HPA persistă până la vârsta adultă. Această alterarea a activității axei HPA poate să fie influențată de momentul

expunerii (vârsta de gestație) și dependentă de numărul de doze administrate, fără a se evidenția diferențe semnificative între cele două substanțe(41,62,63).

Obiectivele generale ale tezei de doctorat

Obiectivul central al tezei de cercetare a fost urmărirea adaptării postnatale a nou-născuților extrași prin operație cezariană, cu vârstă de gestație între 36 săptămâni și 38 + 6/7 săptămâni și care au beneficiat de administrare de corticofilaxie cu dexametazonă antenatal.

Așa cum am prezentat și în partea generală a tezei, nașterea prin operație cezariană implică riscuri atât pentru femeia gravidă, cât și pentru nou-născut, această procedură putând să implice complicații imediate și pe termen lung pentru ambii pacienți. Procentul în creștere al femeilor care aleg să nască prin operație cezariană coroborat cu anumite patologii care impun o astfel de modalitate de naștere, a determinat creșterea incidenței nou-născuților care necesită admisia în Unitățile de Terapie Intensivă Neonatală și susținere prin terapii specifice.

Lucrarea noastră și-a propus să studieze impactul nașterilor prin operație cezariană asupra nou-născutului și evaluarea frecvenței apariției evenimentelor respiratorii în lotul nou-născuților care au primit dexametazonă în timpul sarcinii versus nou-născuții care nu au beneficiat de corticofilaxie în vederea maturării pulmonare.

Urmărirea nou-născuților s-a realizat prin evaluarea lor la sala de nașteri, respectiv în primele 10 minute de viață, ulterior în secția de Neonatologie, și a presupus atât evaluarea clinică, prin efectuarea examenului obiectiv, cât și evaluarea paraclinică prin monitorizarea funcțiilor vitale, măsurarea schimburilor de gaze (ASTRUP arterial), radiografii și ecografii cardio-pulmonare.

Obiectivele generale ale tezei de cercetare sunt constituite din următoarele subpuncte:

- a. Evaluarea incidenței nașterilor prin operație cezariană în populația gravidelor din Clinica noastră
- b. Evaluarea caracteristicilor personale și demografice a gravidelor care au născut prin operație cezariană.
- c. Evaluarea postnatală (clinică și paraclinică) a nou-născuților extrași prin operație cezariană din cele două loturi de studiu
- d. Evaluarea necesității admisieii în Unitățile de Terapie Intensivă Neonatală și a necesarului de suport respirator

- e. Evaluarea la distanță a nou-născuților din cele două loturi cu privire la evoluția achizițiilor neurologice pe etape de vârstă

Ipotezele de lucru

Prezenta temă a pornit de la următoarele ipoteze de lucru:

- a. Procentul crescut al nașterilor prin operație cezariană implică o adaptare respiratorie mai dificilă în rândul nou-născuților
- b. Anumiți factori predispozanți, cum ar fi: vârsta de gestație, lipsa travaliului, diabetul zaharat gestațional, sexul masculin, sarcina gemelară, perturbă adaptarea postnatală imediată
- c. Administrarea de glucocorticoizi în sarcina cu risc de naștere prematură sub 34 de săptămâni are efecte benefice asupra secreției de surfactant și a adaptării respiratorii a nou-născutului și reprezintă cea mai utilizată metodă de profilaxie terapeutică la nivel mondial
- d. Efectuarea corticoprofilaxiei la sarcinile care depășesc vârsta de gestație de 35 de săptămâni rămâne un subiect controversat, cu toate că este dovedit faptul că adaptarea respiratorie a nou-născuților early term, mai ales dacă sunt extrași prin operație cezariană, este de multe ori dificilă
- e. Literatura de specialitate prezintă puncte de vedere care justifică și susțin administrarea de glucocorticoizi (betametazonă sau dexametazonă) în rândul populației la care nașterea nu se desfășoară fiziologic
- f. Regăsirea în literatura de specialitate a unor studii cu privire la modificările neurologice pe care le pot genera glucocorticoizii în achizițiile ulterioare ale nou-născuților

Studiul de față este un studiu de tip prospectiv observațional. În ceea ce privește argumentarea noțiunilor prezentate mai sus, caracterul prospectiv este definit de modul de includere a pacienților în studiu, care a implicat culegerea datelor despre gravidă din foile de observație clinică, iar informațiile despre nou-născuți au fost obținute prin evaluarea clinică din secția Neonatologie. Ulterior pentru follow-up-ul nou-născutului privind dezvoltarea clinică generală și observarea achizițiilor neurologice la vârsta de o lună, respectiv 3 luni de viață, sugarii au evaluat în cabinetul de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias.

Studiu care a fost efectuat pe parcursul a trei ani (2017, 2018 si 2019), a cuprins un total de 222 de nou-născuți, dintre care 81 de nou-născuți provin din sarcini cu vârsta de gestație mai mare de 36 0/7 săptămâni și au primit dexametazonă antenatal; ceilalți 141 de nou-născuți sunt proveniți din sarcini cu vârsta de gestație mai mare de 36 0/7, dar nu au primit dexametazonă antenatal. Modul de naștere a fost prin operație cezariană, în absența travaliului travaliului sau la debutul acestuia.

Nu s-a înregistrat niciun deces neonatal în cadrul loturilor incluse în studiul nostru

Populația de studiu

Populația de studiu a fost reprezentată de un lot de 81 de nou-născuți cu vârsta de gestație peste 36 de săptămâni, care s-au născut prin operație cezariană și care antenatal au primit corticoprofilaxie cu dexametazonă. Lotul martor a fost reprezentat de 141 de nou-născuți cu aceeași vârstă de gestație ca și cei din lotul de studiu și care nu au primit dexametazonă înainte de naștere.

De asemenea, toate gravidele au fost evaluate de către medicul specialist Obstetrică-Ginecologie și au fost consiliate cu privire la riscurile pe care le implică nașterea prin operație cezariană atât pentru ele cât și pentru nou-născut. Administrarea corticoprofilaxiei la gravidele care au născut prin operație cezariană s-a efectuat cu informarea pacientelor cu privire la efectele asupra fătului și nou-născutului.

În lotul gravidelor care au născut prin operație cezariană au fost urmăriți mai mulți parametri sau variabile: vârsta, nivelul de educație, numărul de sarcini, numărul nașterilor anterioare, modul de naștere anterior (uter cicatricial), antecedente personale patologice, patologii asociate sarcinii (hipertensiune arterială indusă de sarcină, diabet zaharat gestațional, preeclamsie, vasa praevia, inserție velamentoasă a cordonului ombilical), infecții prezente în sarcină, prezența fătului (craniană, pelviană sau transversă).

În baza de date au fost introduse apoi și variabilele adresate nou-născutului: vârsta de gestație, sexul, greutatea la naștere, scorul APGAR la 1 minut și la 5 minute, colorația, prezența manifestărilor respiratorii, valoarea scorului Silverman, necesitatea admisiei în Terapie Intensivă, necesitatea administrării de oxigen suplimentar- sub cort cefalic, susținerea respiratorie/ ventilație mecanică, constantele parametrilor vitali: Sat.O₂, AV, TA, nutriție parenterală, suport inotrop, antibioterapie, administrare de surfactant, aspect radiologic pulmonar, ecografie cardiacă/pulmonară, numărul de zile de internare.

În ceea ce privește România, nu există date statistice exacte legate de prevalența operațiilor cezariene. Pornind de la observarea adaptării neonatale a nou-născuților extrași prin operație cezariană și constatând că acești pacienți au mai frecvent nevoie de îngrijiri în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală, prin dezvoltarea simptomatologiei respiratorii de tipul tahipneei tranzitorii neonatale, am efectuat, inițial, în cadrul Clinicii noastre o analiză statistică pe parcursul a trei ani (2017, 2018, 2019), urmărind evoluția modalității de naștere. Astfel ca pe parcursul celor trei ani studiați, tendința este clară, prevalența operațiilor cezariene este mult mai mare comparativ cu nașterea fiziologică, și nu de puține ori această modalitate de naștere este opțiunea femeii gravide, în pofida consilierii de către medicul specialist de Obstetrică- Ginecologie cu privire la riscurile unei astfel de incidențe.

Adițional studiului inițial care a implicat urmărirea modalității de naștere și a adaptării postnatale a nou-născuților în perioada 2017-2019, am urmărit într-un studiu prospectiv, care a implicat studierea foilor de observație ale gravidei și nou-născutului, impactul pe care l-a avut asupra modalității de naștere și adaptarea postnatală imediată în perioada pandemiei Covid 19, respectiv în anii 2020-2021.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- gravidele cu vârsta minima de 18 ani
- toate gravidele cu sarcina în evoluție și vârsta de gestație peste 36 de săptămâni
- gravidele cu indicație de naștere prin operație cezariană
- pacientele care și-au dat consimțământul pentru administrare de dexametazonă antenatal
- paciente care și-au dat acceptul pentru includerea în studiu a nou-născuților semnând acordul informat
- nou-născuții cu vârsta de gestație peste 36 de săptămâni extrași prin operație cezariană după administrarea antenatală de dexametazonă
- nou-născuții cu vârsta de gestație peste 36 de săptămâni extrași prin operație cezariană fără administrarea antenatală de dexametazonă

Criterii de excludere:

- gravide cu vârsta mai mică de 18 ani
- gravide cu sarcina mai mica de 36 de săptămâni
- gravidele care au născut vaginal
- nou-născuții prematur cu vârsta de gestație sub 36 de săptămâni

- nou-născuții cu patologii chirurgicale (ex. hernie diafragmatică), malformații cardiace severe

Protocolul de administrare al dexametazonei:

Medicul specialist de Obstetrică- Ginecologie care a monitorizat sarcina gravidei, în urma consulturilor regulate, a consiliat femeia gravidă în legătură cu modalitatea de naștere. Astfel, atunci când gravida a avut contraindicații în ceea ce privește nașterea vaginală, medical specialist de Obstetrică- Ginecologie a recomandat ca mod de naștere extragerea fătului prin operație cezariană.

Astfel, gravidelor, care și-au dat consimțământul pentru efectuarea dexametazonei și care nu au mai primit în sarcină o altă cură e corticoprofilaxie, li s-a recomandat să efectueze administrarea într-un cabinet de specialitate sau la medicul de familie. Administrarea dexametazonei presupune efectuarea a 4 doze (6 mg/doză) intramuscular, la interval de 12 ore fiecare.

Operația cezariană a fost efectuată la minim 24 ore de la terminarea ultimei doze și într-o perioadă de maxim 2 săptămâni de la încheierea curei.

Atunci când gravida era deja internată pentru monitorizarea sarcinii sau din cauza unor patologii asociate, cura de dexametazonă s-a efectuat în spital, iar nașterea a avut loc în maxim o săptămână de la ultima administrare.

Protocolul de monitorizare și admisie în secția de Terapie Intensivă a nou-născuților:

Admisia nou-născuților în secția de Terapie Intensivă Neonatală (TINN) implică riscuri pentru nou-născuți și stres pentru familiile lor, cu un cost ridicat pentru sistemul de sănătate, astfel ca trebuie îndeplinite anumite criterii pentru a interna un nou-născut în TINN.

Primele ore din viața unui nou-născut sunt esențiale în evoluția lui ulterioară, cu atât mai mult pentru nou-născuții cu factori de risc sau cu evenimente ante- sau perinatale care le pot periclita viața. De aceea monitorizarea atentă a nou-născuților cu risc este crucială, iar după admiterea în TINN primele ore sunt critice pentru nou-născuții cu risc ridicat, în general. Întregul personal medical este instruit în legătură cu respectarea atentă a detaliilor din sala de naștere și în timpul primelor ore după naștere care este necesară pentru a evita unele dintre complicațiile imediate și pe termen lung.

În general, nou-născutul la termen, care nu a suferit complicații în timpul travaliului sau a nașterii, sau care nu are anumite patologii care îi pot pune viața în pericol, nu întâmpină greutăți în adaptarea postnatală imediată.

Însă, nou-născutul extras prin operație cezariană, mai ales dacă acest lucru se întâmplă în absența declanșării travaliului, poate să prezinte anumite manifestări clinice care impun admisia în secțiile de Terapie Intensivă Neonatală, monitorizarea și instituirea tratamentului intensiv suportiv.

Pentru toți nou-născuții extrași prin operație cezariană, în primele ore de viață, s-au urmărit eventualele semne și simptome ale detresei respiratorii. În anumite cazuri simptomatologia a fost evidentă încă de la sala de naștere și atunci nou-născutul a fost admis direct în TINN, dar în alte

Odată admiși în secție de Terapie Intensivă Neonatală, tuturor nou-născuților li s-au recoltat următoarele analize de laborator: grup sanguin, Rh, TCD, hemogramă, gaze sangvine arteriale (EAB), glicemie, +/- Proteina C reactivă, +/- hemocultură.

S-au monitorizat următorii parametri vitali în dinamică : temperatura (intrarectal),saturația în oxigen (SpO₂) -preductal; alura ventriculară(AV), tensiunea arterială (TA), frecvența respiratorie, tranzit intestinal, diureză.

Adițional, în funcție de evoluția nou-născuților, monitorizărilor clinice și a analizelor de laborator, s-au efectuat următoarele investigații paraclinice: radiografie cardio-pulmonară din incidență antero-posterioară, ecografie pulmonară, ecografie cardiacă, ecografie transfontanelară.

Prezența și sindromului funcțional respirator, necesitatea admisieii în secția de TINN, numărul de zile de spitalizare au fost parametri urmăriți în ambele loturi de nou-născuți, atât cei extrași prin operație cezariană și care au primit dexametazonă antenatal, cât și cei care nu au primit dexametazonă, dar ca mod de naștere a fost tot operația cezariană.

Protocolul de monitorizare a nou-născuților după externare:

Pornind de la studiile internaționale care atrag atenția despre posibilele modificări pe care le produc glucocorticoizii în dezvoltarea neurocognitivă, sub îndrumarea colegilor neonatologi cu specializare și în pediatrie, am urmărit în cadrul cabinetului de neonatologie din Ambulatoriul Spitalului Universitar de Urgență “Elias”, pe etape de vârstă, copiii care au primit dexametazonă antenatal, comparativ cu cei din lotul martor.

Follow-up-ul nou-născuților a fost dificil de realizat deoarece majoritatea pacienților nu s-au prezentat la cabinet, cel mai probabil fiind urmăriți și evaluați de către medicii de familie sau pediatrii.

Astfel, informațiile legate de evoluția acestor nou-născuți la vârsta de sugari au fost greu de obținut și nu a existat o consecvență în monitorizare, iar numărul de copii urmăriți a fost mic.

Atunci când au fost observate anumite modificări în evoluția neurologică a oricărui sugar, indiferent de dacă a primit dexametazonă antenatal sau nu, aceștia au fost îndrumați către un consult de specialitate la medicul neurolog pediatru, pentru o evaluare amănunțită și pentru un posibil diagnostic.

Menționez că în lotul nou-născuților urmăriți de noi nu au existat situații care au impus evaluarea prin medicul specialist de Neurologie Pediatrică, sugarii având o evoluție clinică normală pe perioada în care au fost consultați în cabinetul nostru.

Pe de altă parte, limitările studiului au fost date de lipsa consecvenței evaluării acestor sugari.

Contribuții personale

Am efectuat un studiu pentru a urmări adaptarea postnatală a nou-născuților extrași prin operație cezariană, cu vârstă de gestație între 36 săptămâni și 38 + 6/7 săptămâni și care au beneficiat de administrare de corticoprofilaxie cu dexametazonă antenatal.

Studiul a cuprins un lot de 81 de nou-născuți cu vârstă de gestație peste 36 de săptămâni, care s-au născut prin operație cezariană și care antenatal au primit corticoprofilaxie cu dexametazonă. Lotul martor a fost reprezentat de 141 de nou-născuți cu aceeași vârstă de gestație ca și cei din lotul de studiu, dar care nu au primit dexametazonă înainte de naștere.

În studiul de față am demonstrat o corelație statistică între administrarea de corticoprofilaxie și îmbunătățirea adaptării imediat postnatale, dar în același timp am observat că există și riscuri, cum ar fi manifestarea hipoglicemiei neonatale, iar în timp, poate determina o afectare a dezvoltării neurocognitive.

Tot în același studiu, am urmărit evoluția modalității de naștere, observând un trend ascendent al nașterii prin operație cezariană.

Pornind de la observațiile efectuate parcursul celor trei ani de studiu, am efectuat analiza statistică și a următorilor doi ani, 2020 și 2021, care au coincis cu perioada pandemică dată de virusul SARS-CoV-2. Am observat că în acești ani adresabilitatea gravidelor pentru serviciile

medicale a scăzut, determinând o evaluare mai dificilă a acestor gravide, astfel că în ceea ce privește administrarea corticoprofilaxiei antenatale, a scăzut administrarea curelor de glucocorticoizi pentru gravidele aflate la risc. O altă observație analizată a avut în prim plan necesitatea de îngrijire în secțiile de terapie intensivă neonatală a nou-născuților proveniți din gravidele din această perioadă, deoarece un număr mai mare de nou-născuți au prezentat detresă respiratorie neonatală.

Concluziile studiului nostru sunt în unanimitate cu rezultatele din literatură, prin urmare am concluzionat că administrarea corticoprofilaxiei în cazul gravidelor aflate la risc la vârste de gestație mai mare de 36 de săptămâni poate avea efecte benefice asupra fătului, prin scăderea incidenței detresei respiratorii neonatale, dar valorile obținute nu au avut valoare statistică. Corelații statistice importante am observat în lotul cu dexametazonă și sexul masculin, care a avut o greutate la naștere mai mare. O altă corelație semnificativă statistic am descoperit între gradul detresei respiratorii și necesitatea de ventilație mecanică sau de administrarea de oxigen suplimentar, în ambele loturi. În ceea ce privește patologia respiratorie neonatală specifică, raportul între cele două loturi a fost de 2:1. Rata ventilației mecanice în cele două grupuri a fost egală, cu o ușoară scădere a numărului de zile de spitalizare în lotul cu dexametazonă. De asemenea s-a remarcat o creștere a numărului de zile de administrarea medicației specifice TINN, respectiv a nutriției parenterale, a antibioterapiei și a suportului inotrop, însă toate s-au corelat cu gradul detresei respiratorii și a necesarului de ventilație mecanică.

Cu toate acestea, ca în orice terapie, există și riscuri, iar riscurile neonatale pot fi imediate, prin apariția hipoglicemiei neonatale, dar pot fi și tardive, prin influențarea axei hipotalamo-hipofizare, cu impactarea dezvoltării neurocognitive a acestei categorii de nou-născuți. De aceea este important să se realizeze o echipă multidisciplinară care să urmărească acești copii la vârste mari, pe etape de dezvoltare, astfel încât abordarea nașterii prin operație cezariană și administrarea corticoprofilaxiei antenatal să aibă efecte adverse cât mai reduse.

Nu în ultimul rând, am observat în lotul studiat trendul ascendent al nașterii prin operație cezariană. Observație care poate avea impact în adaptarea neonatală imediată, cu necesitatea îngrijirii acestor nou-născuți în secțiile de terapie intensivă neonatală, dar poate avea impact considerabil și asupra natalității.

BIBLIOGRAFIE:

1. Sadler TW. Langman's Medical Embriology Fourteenth Edition. 2019. 223–229 p.
2. Dan V. Anatomia Omului. Vol. Vol. I-Embriologie. 2018. 47–52 p.
3. Warburton D. Overview of Lung Development in the Newborn Human. Vol. 111, Neonatology. S. Karger AG; 2017. p. 398–401.
4. Han SH, Mallampalli RK. The role of surfactant in lung disease and host defense against pulmonary infections. Vol. 12, Annals of the American Thoracic Society. American Thoracic Society; 2015. p. 765–74.
5. Veldhuizen EJA, Haagsman HP. Role of pulmonary surfactant components in surface film formation and dynamics [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/bba
6. Lopez-Rodriguez E, Pascual A, Arroyo R, Floros J, Perez-Gil J. Human Pulmonary Surfactant Protein SP-A1 Provides Maximal Efficiency of Lung Interfacial Films. Biophys J. 2016 Aug 9;111(3):524–36.
7. Chakraborty M, Kotecha S. Pulmonary surfactant in newborn infants and children. Vol. 9, Breathe. 2013. p. 476–88.
8. Physiology C, Chroneos ZC, Sever-Chroneos Z, Shepherd VL. Cellular Physiology Cellular Physiology Cellular Physiology Cellular Physiology Pulmonary Surfactant: An Immunological Perspective [Internet]. Vol. 25, Cell Physiol Biochem. 2010. Available from: www.karger.comwww.karger.com/cpb
9. Polin R. Fetal and neonatal physiology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. 1084–1093 p.
10. Halliday HL. The fascinating story of surfactant. J Paediatr Child Health. 2017 Apr;53(4):327–32.
11. PATTLE RE. Properties, Function and Origin of the Alveolar Lining Layer. Nature. 1955 Jun;175(4469):1125–6.
12. Clements JA. Surface Tension of Lung Extracts. Exp Biol Med. 1957 May 1;95(1):170–2.
13. Macklin CharlesC. THE PULMONARY ALVEOLAR MUCOID FILM AND THE PNEUMONOCYTES. The Lancet. 1954 May;263(6822):1099–104.
14. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. Journal of Perinatology. 2008 May 30;28(S1):S47–56.
15. Kobayashi K, Lemke RP, Greer JJ, Greer JJ. Ultrasound measurements of fetal breathing movements in the rat [Internet]. Vol. 91, J Appl Physiol. 2001. Available from: <http://www.jap.org>316

16. Koos BJ, Rajae A. Fetal breathing movements and changes at birth. *Adv Exp Med Biol.* 2014;814:89–101.
17. Fraga MV, Guttentag S. Lung development: Embryology, growth, maturation, and developmental biology. In: *Avery's Diseases of the Newborn.* Elsevier; 2011. p. 571–83.
18. Nyberg MK, Johnsen SL, Rasmussen S, Kiserud T. Fetal breathing is associated with increased umbilical blood flow. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2010 Dec;36(6):718–23.
19. Gunasekara L, Schürch S, Schoel WM, Nag K, Leonenko Z, Haufs M, et al. Pulmonary surfactant function is abolished by an elevated proportion of cholesterol. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2005 Oct 15;1737(1):27–35.
20. Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary surfactant pathophysiology: Current models and open questions. Vol. 25, *Physiology.* 2010. p. 132–41.
21. Ballard PL, Merrill JD, Godinez RI, Godinez MH, Truog WE, Ballard RA. Surfactant Protein Profile of Pulmonary Surfactant in Premature Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Nov 1;168(9):1123–8.
22. Süvari L, Janér C, Helve O, Kaskinen A, Turpeinen U, Pitkänen-Argillander O, et al. Postnatal gene expression of airway epithelial sodium transporters associated with birth stress in humans. *Pediatr Pulmonol.* 2019 Jun 1;54(6):797–803.
23. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids.
24. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2015 Jan 1;10:371–93.
25. WHO. Caesarean section rates continue to rise, amid growing inequalities in access.
26. Norwitz R. Errol. Cesarean birth on maternal request. *UptoDate.* 2022;
27. Belizan JM, Althabe F, Barros FC, Alexander S, Showalter E, Griffin A, et al. Rates and implications of caesarean sections in Latin America: ecological study Commentary: all women should have a choice Commentary: increase in caesarean sections may reflect medical control not women's choice Commentary: "health has become secondary to a sexually attractive body." *BMJ.* 1999 Nov 27;319(7222):1397–402.
28. Shrestha D, Saha R, Mahato S. Cesarean Delivery on Maternal Request among Patients Undergoing Cesarean Section in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *Journal of Nepal Medical Association.* 2021 May 17;59(237).

29. Michelle J.K. Osterman. Changes in Primary and Repeat Cesarean Delivery: United States, 2016–2021. *Vital Statistics Rapid Release*. 2022;21.
30. Osterman MJK, Hamilton BE, Martin JA, Driscoll AK, Valenzuela CP. Births: Final Data for 2020 Figure 1. Live births and general fertility rates: United States [Internet]. Vol. 70, *National Vital Statistics Reports*. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
31. Tecuci A, Vlădăreanu S, Luca NA, Constantinescu SA, Tudorache D, Vlădăreanu R. Types of childbirth nowadays and their impact on both mother and newborn. *Obstet Ginecol (Bucur)*. 2022;3(70):120.
32. Castro A. Commentary: increase in cesarean sections may reflect medical control not women's choice. *BMJ*. 1999 Nov 27;319(7222):1401–2.
33. Jane Norman ASBJSJS. FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroides to improve outcomes and minimize harm in babies born preterm. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155:26–30.
34. Carlos Briceño-Pérez ERVPVDG d, *. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;234:32–7.
35. Yasser Y. El-Sayed AEBBCGB. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *ACOG Comm Opin*. 2017 Aug 2;130:102–7.
36. Urban MCC, Mainardes RM, Gremião MPD. Development and validation of HPLC method for analysis of dexamethasone acetate in microemulsions. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009 Mar;45(1):87–92.
37. Betamethasone. Wikipedia.
38. Lee MJ, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery-UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery/print...> 1/30 Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery [Internet]. Vol. 14. 2021. Available from: www.uptodate.com
39. Robert L. Goldenberg. Appropriate Use of Antenatal Corticosteroid Prophylaxis. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2015;125:285–8.

40. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Sep;195(3):633–42.
41. Berger R, Kyvernitakis I, Maul H. Administration of Antenatal Corticosteroids: Current State of Knowledge. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022 Mar 11;82(03):287–96.
42. Vafaei H, Kaveh Baghbahadorani F, Asadi N, Kasraeian M, Faraji A, Roozmeh S, et al. The impact of betamethasone on fetal pulmonary, umbilical and middle cerebral artery Doppler velocimetry and its relationship with neonatal respiratory distress syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Dec 6;21(1):188.
43. Danesh A, Janghorbani M, Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: A randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone. *J Res Med Sci*. 2012 Oct;17(10):911–7.
44. John P. Elliott, Tari G. Radin. The effect of corticosteroid administration on uterine activity and preterm labor in high-order multiple gestations. *Obstetrics & Gynecology*. 1995;85(2):250–4.
45. Ahmed AA, Sayed Ahmed WA, Taha OT. Effect of Dexamethasone on Antepartum Cardiotocography. *Austin Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Jan 21;8(1):1–4.
46. Rotmensch S, Liberati M, Vishne TH, Celentano C, Ben-Rafael Z, Bellati U. The effect of betamethasone and dexamethasone on fetal heart rate patterns and biophysical activities. A prospective randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Jul;78(6):493–500.
47. Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Jan;102(1):40–6.
48. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement. 12(2):1–24.
49. Preterm labour and birth . 2015 Nov.
50. Aiken CEM, Fowden AL, Smith GCS. Antenatal glucocorticoids prior to cesarean delivery at term. *JAMA Pediatr*. 2014;168(6):507–8.
51. Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, Pettker CM, Funai EF, Illuzzi JL. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate. *Obstetrics and Gynecology*. 2011 Jul;118(1):29–38.
52. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1311–20.

53. Astiz M, Heyde I, Fortmann MI, Bossung V, Roll C, Stein A, et al. The circadian phase of antenatal glucocorticoid treatment affects the risk of behavioral disorders. *Nat Commun.* 2020 Jul 17;11(1):3593.
54. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020 May 19;323(19):1924–33.
55. Kalra S, Kalra B, Gupta Y. Glycemic management after antenatal corticosteroid therapy. Vol. 6, *North American Journal of Medical Sciences.* 2014. p. 71–5.
56. Kuper SG, Baalbaki SH, Parrish MM, Jauk VC, Tita AT, Harper LM. Association between antenatal corticosteroids and neonatal hypoglycemia in indicated early preterm births*. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2018 Dec 2;31(23):3095–101.
57. Sasso E. Try the modernized ClinicalTrials.gov beta website. Learn more about the modernization effort. Late Preterm Corticosteroids and Neonatal Hypoglycemia Information provided by (Responsible Party).
58. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: Experimental findings and clinical considerations. Vol. 207, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2012. p. 446–54.
59. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res.* 1990 May 1;53(2):157–67.
60. Liggins SGC. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in preparing the fetus for birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):475–7.
61. French NP, Hagan R, Evans SF, Mullan A, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: Effects on cerebral palsy and childhood behavior. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):588–95.
62. Sybulski S, Maughan GB. Relationship between cortisol levels in umbilical cord plasma and development of the respiratory distress syndrome in premature newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1976 May 15;125(2):239–43.
63. McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Mar;206(3):187–94.

Lista publicațiilor și a prezentărilor

Prezentări orale

- Forum Perinatologia - „What’s new about BPD? a review” - 25 martie 2022 – Asist. Univ. Dr. Adriana, Dr. Andreea Luca, Dr. Silvia Adela Constantinescu, Prof. Univ. Dr. Simona Vlădăreanu.
- Forum Perinatologia - Corticoprofilaxia antenatală și beneficiile neonatale în nașterea prin operația cezariană – 26-27 martie 2021- – Asist. Univ. Dr. Adriana, Prof. Univ. Dr. Simona Vlădăreanu.
- Forum Perinatologia - „Particularitățile nou-născutului cu restricție de creștere fetală din terapie intensivă neonatală” – 27 martie 2021 – Asist. Univ. Dr. Adriana Tecuci.
- Forum Perinatologia - Stroke-ul neonatal – prezentare de caz – 9 martie 2019 – Asist. Univ. Dr. Adriana Tecuci, Prof. Univ. Dr. Simona Vlădăreanu, Dr. Alexandra Popa

Publicații

- Revista Ginecologia.ro – „Is dexamethasone a good idea when we talk about caesarean delivery?” – Asist. Univ. Dr. Adriana Tecuci, Prof. Univ. Dr. Simona Vlădăreanu, Dr. Nicoleta Andreea Luca, Dr. Silvia Adela Constantinescu, Prof. Univ. Dr. Radu Vlădăreanu - 24 martie 2022.
- Revista Obstetrica și Ginecologia - „Types of childbirth nowadays and their impact on both mother and newborn” - Asist. Univ. Dr. Adriana Tecuci, Prof. Univ. Dr. Simona Vlădăreanu, Dr. Nicoleta Andreea Luca, Dr. Silvia Adela Constantinescu, Dr. Dragos Tudorache, Prof. Univ. Dr. Radu Vlădăreanu - 31 octombrie 2022.
- Revista Ginecologia.ro - „Corticotherapy, benefits and risks – literature review” - Asist. Univ. Dr. Adriana Tecuci, Prof. Univ. Dr. Simona Vlădăreanu, Prof. Univ. Dr. Radu Vlădăreanu. Asist. Univ. Dr. Simona Popescu, Dr. Mihaela Bot - 28 septembrie 2018.
- Revista Perinatologie - „Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung – case presentation” - Asist. Univ. Dr. Adriana Tecuci, Prof. Univ. Dr. Simona Vlădăreanu, Prof. Univ. Dr. Radu Vlădăreanu, Asist. Univ. Dr. Simona Popescu, Dr. Diana Costache, Dr. Ciprian Pop-Began - 7 mai 2018.