



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

***TRĂSĂTURI FENOTIPICE PARTICULARE ȘI ANOMALII  
CONGENITALE ÎN PERIOADA NEONATALĂ-  
FACTORI DE RISC***

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. STĂNESCU ANCA DANIELA**

**Student-doctorand:**

**MANEA (CĂS. LASCOSCHI) DANIELA-MARIANA**

București, 2023

## Cuprins

Introducere.....	1
<b>I. Partea generală.....</b>	<b>5</b>
1. Interacțiunea mediu înconjurător – om.....	5
1.1. Conceptul de Monitoring și Organizații pentru Protecția Mediului .....	6
1.2. Poluarea.....	10
1.2.1. Poluarea aerului .....	16
1.2.2. Poluarea apei .....	19
1.2.3. Poluarea solului.....	20
1.3. Efectele poluării asupra organismului uman.....	21
2. Gena și anomaliile congenitale.....	27
2.1. Glosar de genetică.....	28
2.2. Clasificarea bolilor congenitale.....	33
2.3. Suspiciunea în neonatologie a unei boli congenitale.....	37
2.4. Malformații cardiace congenitale la nou-născut – Sinteză.....	41
2.4.1. Generalități epidemiologice în MCC.....	41
2.4.2. Nou-născutul cu MCC.....	47
2.4.3. MCC Sumarizare.....	52
3. Psihicul, alimentația și stilul de viață.....	56
3.1. Psihicul.....	56
3.2. Alimentația.....	60
3.3. Stilul de viață.....	62
<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>64</b>
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	64
5. Metodologia generală a cercetării.....	66
6. Studiu 1-Factorii de risc non-genetici asociați anomaliilor congenitale/ trăsăturilor fenotipice particulare în perioada neonatală.....	70
6.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	70
6.2. Pacienți și metode.....	72
6.3. Analiza statistică, Rezultate.....	91
6.4. Discuții .....	211
6.5. Concluzii .....	241
7. Studiu 2- Poluarea mediului/ influențe asupra fătului.....	245
7.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice).....	245
7.2. Material și metodă .....	245
7.3. Analiza statistică, Rezultate.....	246
7.4. Discuții.....	265
8. Concluzii și contribuții personale.....	270
Bibliografie.....	275
Anexe.....	280

## INTRODUCERE

Ideea că suntem rezultatul interacțiunii continue dintre genă, psihic, obiceiuri alimentare/ stil de viață și mediu înconjurător a reprezentat punctul „zero”/ de pornire a prezentei teze de doctorat, intitulată: *„Trăsături fenotipice particulare și anomalii congenitale în perioada neonatală- Factori de risc”*. *Genal*/ moștenirea genetică, trăsăturile fizice, fenotip, genotip, etnie, rasă; *Psihic*/ suflet, personalitate, caracter, stres; *Obiceiuri alimentare și de viață*/ alimentație, apa potabilă, tutun, alcool, droguri, medicație, stil de viață, condiții de trai; *Mediul înconjurător*/ ecosistem, microclimat, poluare, fenomene meteorologice și alte fenomene ale naturii ce pot avea influențe asupra organismului uman.

În ultimii ani s-a constatat o creștere a anomaliilor congenitale la nou-născut pe plan mondial, dar și național. Lucrând într-o secție de neonatologie, am putut observa în mod direct acest lucru: - într-o maternitate de stat cu un număr de nașteri în medie de 1900/an, numărul nou-născuților cu anomalii congenitale și trăsături fenotipice particulare fiind semnificativ. Astfel au apărut întrebările: „De ce?”; „Ce anume a determinat creșterea incidenței malformațiilor congenitale?”; „Să aibă importanță și ecosistemul în care mama nou-născutului a trăit? Și dacă da, care este aportul mediului înconjurător? Care este mai important: factorul genetic, factorii de risc la care putem să intervenim direct (exemplu: fumat, alcool, tratamente medicamentoase teratogene), factorii de risc ce țin de diferite patologii ale mamei sau factorul mediu?”. Acestea au fost doar câteva dintre întrebările pe care mi le-am pus și care m-au determinat, să-mi aleg ca și temă principală a tezei de doctorat, ***anomaliile congenitale și factorii de risc***.

Importanța temei de cercetare este dată de studiile din literatură care apreciază faptul că incidența anomaliilor congenitale la nou-născut este în creștere.

Se cunosc printre altele, ca și factori de risc care au determinat la creșterea în ultimii ani a frecvenței de anomalii congenitale la nou-născut:

-1) creșterea vârstei la care o femeie se hotărăște să aibă un copil;

-2) dezvoltarea tehnicilor de reproducere umană asistată → fertilizarea in vitro (FIV) este asociată cu o creștere de 30-40% a riscului de anomalii congenitale majore, comparativ cu concepția naturală;

-3) creșterea incidenței sarcinilor gemelare ( fie ca urmare a FIV, fie datorată creșterii vârstei la care femeia naște primul copil) → gemeni monoziagoți versus dizigoți—statistic s-a observat că rata malformațiilor per făt în sarcinile gemelare monozigote este de 2-3 ori mai mare;

-4) creșterea poluării globale, precum și în țara noastră ( nivelul poluării din România depășește limitele din UE).

Prezenta teză de doctorat are ca obiectiv principal determinarea *factorilor de risc, alții decât cei genetici*, care contribuie la apariția fenotipurilor particulare/ anomaliilor congenitale la nou-născuți. Rezultatele obținute în urma studiului efectuat în prezenta lucrare de doctorat ne pot ajuta, în cazurile în care se pretează, pentru o *profilaxie primară* în ceea ce privește apariția anomaliilor congenitale în sarcină.

Obiectivele secundare ale lucrării de doctorat sunt:

-a se prefigura profilul predominant al gravidei predispusă la a avea un nou-născut cu anomalie congenitală/ trăsătură fenotipică particulară;

-a se defini profilul predominant al nou-născutului cu anomalie congenitală/ trăsătură fenotipică particulară;

- necesitatea existenței în fiecare maternitate din țară a unui registru de malformații neonatale ( registru care ne-ar putea ajuta pentru o cunoaștere cât mai bună a incidenței și a tipului de anomalie congenitală, cât și a posibiloilor factori de risc asociați); scopul final fiind realizarea unui *REGISTRU UNIC NAȚIONAL AL MALFORMAȚIILOR NEONATALE*;

-colaborarea specialiștilor din diferite domenii/ formarea de echipe multidisciplinare având drept scop stabilirea diagnosticului și acordarea tratamentului cât mai precoce al acestor pacienți cu anomalii congenitale/ boli rare ( unii dintre ei fiind cu nevoi speciale);

-realizarea de note informative și recomandări pentru uzul public, precum și ONG-uri pentru întrajutorarea pacienților cu fenotipuri particulare și/sau anomalii congenitale. Realizarea suportului psihic și financiar pentru familiile afectate;

-creșterea promovării unui stil de viață sănătos de către medici ( cu precădere medici de familie, medici de obstetrică, medici neonatologi, pediatrii, geneticieni etc.)

-implicarea medicilor (de orice specialitate) și publicului larg pentru îmbunătățirea mediului înconjurător, sub premisa: „Un mediu curat, o viață mai bună!”

## I. Partea generală

Partea generală este alcătuită din trei capitole, fiecare aparținând unui domeniu diferit de studiu:

**Capitolul 1**, intitulat „**Interacțiunea Mediu Înconjurător – Om**” aduce informații vaste din *domeniul ecologiei mediului*. Este prezentat și explicat *conceptul de monitoring*, sunt enumerate organizațiile naționale și internaționale cu rol de protejare a mediului și a sănătății, se definește termenul de poluare a mediului și cauzele sale de producere, sunt exemplificate tipurile de poluare. Capitolul are sub-sub-capitole dedicate poluării aerului, apei și solului, precum și sub-sub-capitolul denumit „*Efectele poluării asupra organismului uman*”.

**Capitolul 2**, intitulat „**Gena și Anomaliile Congenitale**”, aparține *domeniului medical*, mai exact genetică medicală, genetică clinică, cardiologie și neonatologie. Este alcătuit din patru sub-capitole: **Glosar de genetică** (sunt definiți termeni din genetică), **Clasificarea bolilor congenitale** ( pentru o mai bine cunoaștere și recunoaștere a bolilor congenitale), **Suspiciunea în neonatologie a unei boli congenitale** (instrument de lucru pentru medicul neonatolog) și **Malformații cardiace congenitale la nou-născut – Sintează**.

Am decis ca în teza de doctorat să aloc un spațiu special malformațiilor congenitale de cord, întrucât acestea sunt cele mai frecvente anomalii congenitale întâlnite, dar cu toate acestea, uneori pot trece nediagnosticsate (inclusiv formele grave!). Sub-capitolul este împărțit în mai multe sub-sub-capitole, după cum urmează:

2.4.1. *Generalități epidemiologice în MCC* → date epidemiologice (incidență, prevalență), etiologie, factori de risc.

2.4.2. *Nou-născutul cu MCC* → examenul clinic complet al nou-născutului cardiac (include și NN dismorfic), scurtă enumerare a celor mai frecvente sindroame genetice care asociază și MCC, metoda FOCUS de depistare rapidă a modificărilor organice sau funcționale cardiace (malformativ/structural/funcțional).

2.4.3. *MCC Sumarizare* → malformații cardiace cu manifestări critice neonatale, scurtă trecere în revistă a MCC la NN ( după indexul alfabetic).

**Capitolul 3** al părții generale intitulat „**Psihicul, Alimentația și Stilul de viață**”, aparține în cea mai mare parte *domeniului psihologiei*. Sunt clasificate *tipologiile de personalitate*. În acest capitol sunt abordate și noțiuni ce privesc alimentația sănătoasă și stilul de viață (*Activitatea fizică, Somnul, Activitatea socială, Stimularea intelectuală, Echilibrul mental, Stilul de viață periculos, Consumul/ Abuzul de substanțe toxice*).

## II. Contribuții personale

Prezenta teză de doctorat se bazează pe un studiu observațional retrospectiv, în care nu se intervine în vreun fel, ci doar se analizează factorii de risc cu posibilă contribuție la apariția fenotipurilor particulare și anomaliilor congenitale la nou-născuți.

Încă de la început, s-a dorit ca demersurile necesare efectuării studiului și scopul final al actualei lucrări să fie doar de tip *profilactic*, nimic invaziv. Pornind chiar de la titlul lucrării, ”Trăsături fenotipice particulare și anomalii congenitale în perioada neonatală-Factori de risc”, deducem *populația inclusă* în studiu și *obiectivul principal* al tezei de doctorat. Este vorba de *subiecți extrem de vulnerabili, respectiv nou-născuți*; nu s-au prelevat analize (de niciun fel) în scop de cercetare. **Obiectivul principal** este determinarea factorilor de risc, alții decât cei genetici, care contribuie la apariția anomaliilor congenitale și trăsăturilor fenotipice particulare în populația neonatală; se dorește, de fapt, o *profilaxie primară* în ceea ce privește prevenția acestora.

Pornind de la datele cunoscute din literatura de specialitate în ceea ce privește complexitatea factorilor care pot declanșa sau agrava o boală, lucrarea de față își propune să analizeze cu precădere factorii de risc ai anomaliilor congenitale și trăsăturilor fenotipice particulare în perioada neonatală. Astfel, am optat pentru a aborda în partea specială două studii:

- **Primul studiu** denumit „*Studiu 1-Factorii de risc non-genetici asociați anomaliilor congenitale/ trăsăturilor fenotipice particulare în perioada neonatală*” și-a dorit, așa cum se deduce și din titlu, identificarea factorilor de risc existenți preconcepție și/sau în timpul sarcinii, cu rol în declanșarea anomaliilor congenitale și trăsăturilor fenotipice particulare la nou-născut. *Studiul* este retrospectiv, observațional, de tip caz-control; pune accent pe *binomul mamă-făt*, pe puternica legătură care există în ansamblul acestor două elemente, el căutând să identifice posibilele influențe ale trăsăturilor materne, ale afecțiunilor existente la mamă, ale tipului comportamental, ale psihicului și stilului de viață matern, asupra existenței anomaliilor congenitale neonatale. Bineînțeles că, există un risc, de netrecut cu vederea, în ceea ce privește posibila atribuire eronată a unei relații de simplă corelație, ca fiind relație de cauzalitate.

- **Al doilea studiu** intitulat „*Studiu 2 – Poluarea mediului/ influențe asupra fătului*” a analizat poluarea mediului la nivelul diferitelor regiuni ale țării, pe parcursul desfășurării studiului. Pentru realizarea Studiului 2 am folosit surse importante de date: Ministerul Mediului, Rapoarte Județene privind starea mediului, Agenția Națională pentru Protecția Mediului. S-au

analizat doar regiunile de proveniență al mamelor internate în maternitate care au cumulat un număr semnificativ de subiecți în studiul desfășurat. Studiul 2 caută posibilele corelații între nivelul de poluare al regiunii (domiciliul mamei) și cazurile de anomalii neonatale (incidență, gravitate).

În realizarea cercetării științifice am folosit ca *ipoteze de lucru*:

1. Anamneza detaliată a antecedentelor materne și a sarcinii actuale (poate decela factori de risc posibili);
2. Examenul clinic general al nou-născutului (poate decela un fenotip particular sau anomalii congenitale);
3. Examen ecografic complet (POCUS/ Point-of-Care Ultrasound; FOCUS/ Focalizarea funcției cardiace cu ajutorul ultrasonografiei cardiace focalizate);
4. Date din surse oficiale referitoare la poluarea mediului în zone diferite ale țării.

Menționez faptul că, desfășurarea cercetării a fost facilitată de aparatura din dotarea și de posibilitatea accesării permanente a echipei multidisciplinare, prin buna colaborare cu secții diferite, chirurgicale și medicale, din alte spitale de pediatrie/ neonatologie. Maternitatea Bucur, în speță Secția de Neonatologie, a beneficiat în ultimii ani, odată cu afilierea la spitalele suport pentru pacienții cu SARS -CoV-2, de noi dotări (aparatură medicală, renovarea secțiilor, instalații noi), dintre care și două ecografe. Facilitatea la examenul ecografic complet (POCUS) al nou-născuților din studiu s-a datorat experienței anterioare directe în ecografie a autorului (competență în ecografie generală și ecocardiografie).

## STUDIUL 1-FACTORII DE RISC NON-GENETICI ASOCIAȚI ANOMALIILOR CONGENITALE/ TRĂSĂTURILOR FENOTIPICE PARTICULARE ÎN PERIOADA NEONATALĂ

Studiul 1 are ca punct de plecare *binomul mamă-făt*, această puternică interdependență și interacțiune reciprocă care există în „Universul uterin al mamei”. Este abordată doar relația mamă acțiune → făt, nu și relația făt acțiune → mamă. *Este un studiu retrospectiv, observațional, de tip caz-control.*

### Grupul țintă/ Grupul caz/ Lot cu malformații/ Lot pacienți

#### *Criteriile de includere ale pacienților au fost:*

**-Locație:** Spital Clinic de Urgență „Sf. Ioan” București, Maternitatea Bucur.

**-Perioadă:** în timpul desfășurării studiului tezei de doctorat ( octombrie 2017- august 2021).

**N.B.:** *Cu mențiunea că sunt incluși în studiu și 5 NN din anul 2016 ( 2 cu malformații, 3 în lotul martor!)*

**-Subiecți:** nou-născuți (la termen, prematur sau postmatur) care prezintă *trăsături fenotipice particulare* și/sau *anomalii congenitale* și sunt internați pe Secția de Neonatologie a maternității ( născuți în Maternitatea Bucur sau în afara spitalului și internați apoi în maternitate, sau proveniți din alte maternități și transferați pe secție).

### Grupul control/ Lotul martor

#### *Criteriile de includere ale pacienților au fost:*

**-Locație:** Spital Clinic de Urgență „Sf. Ioan” București, Maternitatea Bucur.

**-Perioadă:** în timpul desfășurării studiului tezei de doctorat (octombrie 2017- august 2021).

**N.B.:** *Cu mențiunea că sunt incluși în studiu și 5 NN din anul 2016 ( 2 cu malformații, 3 în lotul martor!)*

**-Subiecți:** nou-născuți (la termen, prematur sau postmatur) care NU prezintă *trăsături fenotipice particulare* și/sau *anomalii congenitale*. Alegerea membrilor din grupul martor se va face, în mod aleator, dintre nou-născuții internați în Maternitatea Bucur, dar cu excluderea subiecților incluși în grupul țintă.



**Metodele de lucru pentru evaluarea subiecților incluși în studiu au fost:**

1. Anamneza detaliată a antecedentelor materne și a sarcinii actuale ( poate decela factori de risc posibili);
2. Examenul clinic general al nou-născutului ( poate decela un fenotip particular sau anomalii congenitale);
3. Examen ecografic complet (POCUS/ Point-of-Care Ultrasound; FOCUS/ Focalizarea funcției cardiace cu ajutorul ultrasonografiei cardiace focalizate → poate confirma diagnosticul intrauterin al malformației, poate obiectiva anomalii congenitale noi, poate pune diagnosticul final al anomaliilor congenitale neonatale).

**Materiale folosite:**

**-A) Foaie de observație/ Anamneză amănunțită/ Chestionar completat de mame.**

**-B) Examen clinic** complet și amănunțit al nou-născutului cu fenotip particular și/sau anomalie congenitală:

-examen clinic complet, însoțit de examinarea neurologică a nou-născutului;

-centimetru;

-cântar;

-grafice pentru poziționarea pe Percentile a valorilor obținute <https://percentagecalculator.net/>;  
grafic de creștere OMS; bulk- calculator-wt-hc-1-fenton-2013;

-în funcție de starea generală a nou-născutului, sunt necesare uneori și alte metode de evaluare: termometru, pulsoximetru, cardiomonitor, capnograf etc.

**-C) Efectuarea de ecografii** ( abdominală, cerebrală/transfontanelară/ETF și cardiacă) a tuturor nou-născuților din grupul țintă și grupul martor.

**Analiza statistică** a fost efectuată folosind programul **IBM SPSS Statistics 21** și **Microsoft Office Professional Plus 2019**, iar testele statistice au fost **Testul Chi-Pătrat** și **Testul Mann – Whitney U**.

Baza de date a Studiului 1 a inclus 273 de nou-născuți, împărțiți astfel:  
-Un **lot cu nou-născuți malformați**, incluzând 144 nou-născuți (52.7% din cazuri) și  
-Un **lot martor (nou-născuți fără malformații)**, incluzând 129 nou-născuți sănătoși (47.3 % din cazuri).

## Concluzii Studiu 1

### **Raportul Șanselor (Odds Ratio/ OR):**

- Nou-născuții care au avut arteră ombilicală unică** au șanse de 4.6 ori mai mari de a dezvolta o malformație comparativ cu cei care nu au avut arteră ombilicală unică.
- Femeile care au **cancerul între AHC/ antecedentele heredocolaterale**, au șanse de 8.5 ori mai mari de a naște copii cu malformații în comparație cu femeile care nu au acest antecedent.
- Femeile care au **bolile genetice între AHC** au șanse de 8.07 ori mai mari de a naște copii cu malformații comparativ cu femeile care nu au astfel de antecedente.
- Femeile care au **diabetul zaharat între AHC** au șanse de 2.8 ori mai mari de a naște copii cu malformații în comparație cu femeile care nu au acest antecedent.
- Femeile care au **boli genetice ușoare** au șanse de 16.12 ori mai mari de a naște copii cu malformații în comparație cu femeile care nu au acest antecedent.
- Femeile care au **boli psihice** au șanse de 6.4 ori mai mari de a naște copii cu malformații în comparație cu femeile care nu au acest antecedent.
- Femeile care au **boli neurologice** au șanse de 2.47 ori mai mari de a naște copii cu malformații în comparație cu femeile care nu au acest antecedent.
- Șansele de a naște un copil cu malformații cresc cu 18% în cazul femeilor care s-au confruntat cu **infecții materne (de regulă infecții de col uterin și infecții urinare)**.
- Femeile care au avut **viroze în sarcină** au șanse de 1.83 ori mai mari de a naște copii cu malformații în comparație cu femeile care nu au acest antecedent.
- Femeile **consumatoare de alcool** au șanse de 4.49 ori mai mari de a naște copii cu malformații comparativ cu femeile care nu consumă alcool.
- Femeile care au fost **expuse la un mediu toxic la serviciu** au șanse de 2.7 ori mai mari de a naște un copil cu malformații comparativ cu femeile care nu au fost expuse la un mediu toxic.
- Femeile de **etnie rromă** au șanse de 1.6 ori mai mari de a naște copii cu malformații în comparație cu femeile de etnie română. (**N.B.:** Posibil drept cauze, și existența căsătoriilor între rude de sânge, a sarcinilor nedispensarizate corect și frecvența mai mare a mamelor minore la această etnie etc).

***Profilul predominant al gravidei predispusă la a avea un nou-născut cu anomalie congenitală/ trăsătură fenotipică particulară:***

*În ceea ce privește profilul predominant al gravidei predispusă la a avea un nou-născut cu anomalie congenitală/ trăsătură fenotipică particulară, putem concluziona: Femeie în jurul vârstei de 28 ani ½, provenită mai frecvent din mediul urban, necăsătorită, uneori cu un nivel al studiilor ușor mai scăzut ( față de populația generală), posibil caz social (nivel precar de trai etc.), consumatoare de alcool, expusă la un mediu toxic la serviciu, cu un timp de expunere mai mare la ecrane (telefon/calculator), GI PI, cu AHC (cancer, bolile genetice, diabetul zaharat), cu APP ( boli genetice ușoare, boli psihice, boli neurologice), cu infecții urinare/uterine și viroze în timpul sarcinii, care a acumulat mai mult de 15 kg pe perioada sarcinii, cu incompatibilitate de grup sangvin și polihidramniosul în sarcină.*

***Profilul predominant al nou-născutului cu o anumită malformație:***  
Nou-născutul cu ***malformație cardiacă (formă majoră)***: Provenit dintr-o mamă minoră, consumatoare de alcool, de etnie rromă, sarcină nedispensarizată, NN cu SA la 1 minut mai scăzut (în comparație cu SA la 1 minut existent la nou-născuții cu alt tip de malformație).

Nou-născutul cu ***malformații genetice (forme majore)***: Provine din mamă consumatoare de alcool, cu domiciliu în mediu urban (de regulă).

Nou-născutul cu ***malformații renale (forme ușoare)***: Provine din mamă cu domiciliul urban (în 71.43%), ce are în AHC diabetul zaharat sau cancerul, NN (M/F= 1:1).

Nou-născutul cu ***malformații renale ( forme severe)***: Provine din mamă cu domiciliul urban (în 88.24 % din cazuri), cu alergii și boli renale în APP, consumatoare de alcool,, este mai frecvent NN la termen, de sex masculin.

Nou-născutul cu ***Keilopalatoschizisul***: Provine semnificativ mai des din mamă cu Rh negativ, prezența în timpul sarcinii a oligohidramniosului sau a polihidramniosului, este mai frecvent NN la termen.

Nou-născuții cu ***Sindroamele genetice***: Provin mai frecvent dintr-o mamă fumătoare (activ/pasiv), cu domiciliul rural în 57.14% din cazuri, prezența în timpul sarcinii a polihidramniosului sau/și a LA verde la naștere, sunt mai frecvent NN la termen (62.5%), SGA, M/F= 1: 1.

## STUDIUL 2- POLUAREA MEDIULUI/ INFLUENȚE ASUPRA FĂTULUI

---

Dacă Studiul 1 este cantonat pe binomul (relația) mamă-făt, Studiul 2, intitulat „Poluarea mediului/ influențe asupra fătului”, este atribuit *ecosistemului* în care trăim, fiind îndreptat spre binomul om-mediu înconjurător. Prin definiție, \* ECOSISTEM=ansamblu format din biotop și biocenoză, în cadrul căruia se stabilesc relații strânse atât între organisme, cât și între acestea și factorii abiotici. Unitate naturală care include toate organismele vii (biocenoză) și mediul (biotopul) în care trăiesc. Relațiile între organismele vii și factorii de mediu sunt realizate prin schimbul reciproc de materie și energie dintre ele. [*definiție dexonline.ro*]

Studiul își propune să analizeze *poluarea mediului* pe parcursul desfășurării studiului la nivelul județelor preponderent întâlnite (în baza de date, drept domiciliul matern).

Pentru realizarea Studiului 2 am folosit surse din *datele publice oficiale* ale Ministerului Mediului, ale Rapoartelor Județene privind starea mediului și ale Agenției Naționale pentru Protecția Mediului.

Studiul își propune să caute posibilele *corelații între nivelul de poluare al regiunii (domiciliul mamei) și cazurile de anomalii neonatale (incidență, gravitate)*.

*Menționez că, la nivel național, nu avem o evidență clară a malformațiilor neonatale grave și nici studii efectuate pe teritoriul țării, care să facă referire la acțiunea mediului și a factorilor de risc non-genetici asupra fătului.*

### **Caracteristicile Studiului 2:**

**-Locație:** Spital Clinic de Urgență „Sf. Ioan” București, Maternitatea Bucur.

**-Perioadă:** în timpul desfășurării studiului tezei de doctorat ( octombrie 2017- august 2021).

**N.B.:** *Cu mențiunea că sunt incluși în studiu și 5 NN din anul 2016 ( 2 cu malformații, 3 în lotul martor!)*

**-Subiecți:** bază de date comună cu Studiul 1

**-Material și metodă:**

**-Material:** *Baza de date a Studiului 1 și datele publice oficiale ale Ministerului Mediului, ale Rapoartelor Județene privind starea mediului și ale Agenției Naționale pentru Protecția Mediului.*

### **-Metodă:**

Baza de date a inclus un număr de 273 de nou-născuți internați în Maternitatea Bucur în perioada iunie 2016 - august 2021, împărțiți în 2 loturi astfel: un lot cu malformații, incluzând 144 nou-născuți (52.7% din cazuri) și un lot martor, incluzând 129 nou-născuți sănătoși (47.3% din cazuri).

În realizarea Studiului 2 am folosit din baza de date informațiile cu privire la domiciliul mamei ( județ/ mediu urban/ mediu rural) și la anul nașterii nou-născutului pentru ambele loturi. Subiecții au fost distribuiți pe ani și județe de proveniență și comparate rezultatele obținute între cele două loturile.

Suplimentar, în cazul **lotului cu malformații**, s-a urmărit și *analiza statistică dintre numărul cazurilor de malformații și indicatorii de calitate a aerului* în județele de proveniență, **urmărind a se depista eventuale corelații. Menționez faptul că** analiza statistică s-a efectuat doar pentru județele de proveniență al mamelor internate în maternitate care au cumulat un număr semnificativ de subiecți în studiul desfășurat, respectiv: București, Ilfov, Giurgiu și Călărași.

**Indicatorii de poluare a aerului** folosiți spre analizare în Studiul 2 au fost **ozonul, pulberile în suspensie PM 10 și dioxidul de azot**, întrucât aceștia sunt de regulă printre primii parametri care se modifică în cazul afectării calității aerului

### **Discuții Studiu 2**

Baza de date a Studiului 2 (comună cu cea a Studiului 1) a inclus 273 de nou-născuți, împărțiți astfel:

- Un **lot cu nou-născuți malformați**, incluzând 144 nou-născuți (52.7% din cazuri) și
- Un **lot martor (nou-născuți fără malformații)**, incluzând 129 nou-născuți sănătoși (47.3% din cazuri).

#### ***Distribuția cazurilor în funcție de anul nașterii și județul de proveniență:***

##### ***În lotul martor***

Majoritatea copiilor **din lotul martor** au fost **născuți** în anii 2017, 2018 și 2019, ponderea cea mai mare reprezentând anul 2017 cu 34.65% dintre cazuri. În funcție de **domiciliul mamei**, mai mult de jumătate dintre cazuri provin din **București**, însă se remarcă cu **ponderi**

importante și județele limitrofe, precum Ilfov, Giurgiu sau Călărași: 56.19% București, 12.38% Ilfov, 8.57% Giurgiu (9) și 6.67% Călărași (7).

### **În lotul cu malformații**

Majoritatea copiilor **cu malformații** incluși în lot au fost născuți în anii 2017, 2018 și 2019, ponderea cea mai mare reprezentând anul 2017 cu 32.87% dintre cazuri.

În funcție de **domiciliul mamei**, mai mult de jumătate dintre cazuri provin din București, însă se remarcă cu ponderi importante și județele limitrofe, precum Ilfov, Giurgiu sau Călărași: 55.04% București, 16.28% Ilfov, 8.53% Giurgiu și 4.65% Călărași.

Din punct de vedere al reprezentării cazurilor pe ani și județe, **cele două loturi** au fost **similare**: Anul cel mai bine reprezentat a fost anul 2017, iar domiciliul mamelor a fost București în peste 50% din cazuri, acestea provenind din mediu urban într-un procent de 65.09% în **lotul martor** și de 64.34% în **lotul cu malformații**. Distribuția pe ani a cazurilor din studiu este în strânsă legătură cu numărul nașterilor pe an în Maternitatea Bucur: dintre anii cuprinși în studiu, anul 2017 a avut cel mai mare număr de nașteri, iar anii 2020 și 2021 au fost la polul opus, întrucât din martie 2020, maternitatea a fost declarată suport COVID. Județele cu cea mai mare pondere de reprezentare în studiu sunt, cum bine se și deduce, Bucureștiul și județele limitrofe, arondate maternității: Ilfov, Giurgiu și Călărași. Anul 2020 a avut o distribuție a cazurilor dpdv al județelor ușor diferită de restul anilor: nou-născuți cu mame din zone mult mai diferite ale țării. Statutul Maternității Bucur de suport COVID i-a crescut adresabilitatea (au fost internate mame cu infecție SARS CoV-2/ COVID din toate regiunile țării).

Doar în anul 2020 numărul cazurilor de malformații a fost mai mare în județul Ilfov, decât în București. (**dar atenție**: cazuistică incompletă în anul 2020, întrucât maternitatea a devenit suport COVID, iar astfel numărul de prezentări la CG al gravidelor a fost mult mai mic și inclusiv și numărul de nașteri!). În rest, în anii 2017, 2018 și 2019, **distribuția pe ani a cazurilor în județele reprezentative statistic a fost constantă**: București, Ilfov, Giurgiu, Călărași ( în ordine descrescătoare).

### **Indicatori de poluare**

Rezultatele obținute în urma analizei statistice dintre numărul cazurilor de malformații și indicatorii de calitate a aerului în județele de proveniență, **nu au fost relevante**.

**Posibili factori** care au contribuit la această situație :

-1. Probabil, *cel mai important aspect* ar fi că, pentru București și județele mai des întâlnite în baza de date ( Ilfov, Giurgiu și Călărași), **valorile medii anuale ale indicatorilor de calitate a aerului sunt în parametri de normalitate** ( în câteva rapoarte chiar se precizează că este o calitate bună a aerului).

-2. **Unele date din sursele oficiale publice sunt incomplete.** Exemplificare: În raportul de la Ministerul Mediului, *datele* de la stațiile de măsurare a calității aerului referitoare *la județul Ilfov, sunt asimilate Bucurestiului.* Pentru *județul Călărași, rapoartele* din ultimii ani nu mai indică valorile efective măsurate pentru O3, PM10 și NO2, ci *doar numărul de încălcări ale valorilor limită etc.*

-3. **Timpul alocat** colectării bazei de date necesare studiului Tezei de Doctorat este **insuficient** pentru a putea surprinde o tendință clară a calității aerului înconjurător asupra produsului de concepție. Totodată, în perioada de timp supusă analizei statistice (respectiv 2017-2020), pe teritoriul României *nu au fost raportate evenimente devastatoare de cauză naturală sau umană*, care ar fi putut avea un impact vizibil imediat asupra populației. Nu trebuie omis faptul că, *impactul poluării asupra sănătății publice de regulă*, nu are repercursiuni imediate, ci *acționează în timp.* Probabil, pentru a studia efectul mediului asupra perioadei de timp 2017-2022, *ar fi trebuit studiați dpdv al calității aerului anii 2012-2017, dar și în acest caz, atribuirea cauza-efect ar fi fost destul de greu de obținut*, deoarece există numeroase variabile și bariere ( date oficiale publice incomplete pentru anii 2012-2016, evenimente personale multiple și boli apărute în viața mamelor, mobilitatea regională a acestora, schimbări ale locului de muncă, schimbări ale stilului de viață și ale alimentației etc.)  
**Propunere:** Pentru anii următori, studii privind **Efectul Pandemiei SARS -CoV-2/COVID asupra sănătății publice și asupra fătului.**

-4. **Mobilitatea teritorială/ regională a mamelor:** unele poate și-au schimbat domiciliul și vin din cu totul alte județe (unde pot fi alte valori ale indicatorilor de poluare); unele mame locuiesc în străinătate (valori ale indicatorilor de poluare diferiți de ai României); unele mame fac naveta pentru a merge la locul de muncă (și astfel, deși poate locuiesc într-un mediu mai puțin poluat, își petrec o mare parte din timp la serviciu, în marile orașe). În analiza statistică, *pentru o mai mare veridicitate a datelor, a fost trecut la mediul de proveniență al mamei, domiciliul actual;* probabil, ar fi fost la fel, poate chiar mai bine, *a se supune analizei și locul nașterii, putând urmări astfel efectul dinamicii populației asupra sănătății și calității vieții.*

Totodată, *pentru ușurarea prelucrării datelor și din lipsa de date oficiale pe localități*, studiul a folosit *la domiciliul mamei județul/ mediu rural/ mediu urban*, și nu un arealul precis/localitatea (**N.B.:** Unele zone din județ sunt mai poluate decât altele).

-5. Domiciliile regăsite cel mai frecvent în baza de date au fost: București, Ilfov, Giurgiu și Călărași. *Nu au existat diferențe între loturi (lot martor și lot caz malformații) în ceea ce privește distribuția pe procente a subiecților. **Mențiune:** Similitudinea repartiției pe județe a nou-născuților din ambele loturi* poate fi un argument pentru susținerea rezultatelor obținute: *În urma analizei statistice dintre numărul cazurilor de malformații și indicatorii de calitate a aerului în județele de proveniență, nu s-au evidențiat corelații relevante. În concluzie, în studiu a fost inclusă o populație relativ uniformă, supusă în esență aceluiași factori de mediu, cuprinzând o zonă restrânsă a țării, respectiv Bucureștiul și județele învecinate. **Mențiune:** Probabil, dintr-o baza de date complexă, neuniformă (care să cuprindă mame provenite din toate regiunile țării → zone miniere, zone cu deficit de iod, zone cu rafinării/ zone industriale, zone forestiere etc.) s-ar fi obținut corelații între numărul cazurilor de malformații și indicatorii de calitate a aerului în județele de proveniență.*

-6. **Uniformizarea populației** din baza de date *nu doar dpdv al domiciliului, ci și al stilului de viață, al alimentației etc.* (Exemple: Apariția de hipermarketuri și supermarketuri a determinat scăderea în prezent a consumului din propria recoltă în rândul populației; *Dinamica populației; Sursele de informare din Mass-media/ radio, televiziune, Internet, complexe multimedia etc.*)

-7. *România nu este o țară puternic industrializată în comparație cu alte țări occidentale; principalele surse de poluare din întreaga țară rămân traficul rutier și arderea necorespunzătoare a deșeurilor.*

-8. Pe parcursul strângerii bazei de date (respectiv 2017-2020), pe teritoriul României **nu au fost raportate evenimente devastatoare de cauză naturală sau umană**, care ar fi putut avea un impact vizibil imediat asupra populației.

-9. **Număr insuficient de cazuri** pentru a putea fi observată vreo influență a poluării aerului asupra numărului de cazuri cu malformații.



## CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

---

### Concluzii finale

Lucrarea își propune determinarea *factorilor de risc, alții decât cei genetici*, care contribuie la apariția *anomaliilor congenitale în populația neonatală*; se dorește de fapt, o *profilaxie primară* în ceea ce privește prevenția acestora.

Partea specială a tezei ( Contribuții personale) cuprinde Studiul 1- *Factorii de risc non-genetici asociați anomaliilor congenitale/ trăsăturilor fenotipice particulare în perioada neonatală* și Studiul 2- *Poluarea mediului/ influențe asupra fătului*.

### **Obiectivele mari ale Studiului 1 au fost atinse:**

1. Au fost comparate rezultatele obținute în studiu, cu datele din literatura de specialitate;
2. În urma analizei statistice a bazei de date, s-a putut prefigura profilul predominant al gravidei predispusă la a avea un nou-născut cu anomalie congenitală/ trăsătură fenotipică particulară;
3. În urma analizei statistice a bazei de date, s-au putut prefigura profilul predominant al nou-născutului cu o anumită malformație.

### **Limitele Studiului 1:**

1. *Tipul studiului:*  
Studiul prezentei teze de doctorat este de tip *caz-control*, oferind astfel mai puține dovezi de cauzalitate față de un studiu controlat randomizat. Studiul de caz-control determină doar un raport de probabilitate ( odds ratio, prescurtat OR), care are o putere de asociere mai scăzută comparativ cu riscul relativ (RR).
2. *Numărul relativ redus de subiecți* incluși în baza de date.
3. Deoarece tema tezei de doctorat a fost identificarea factorilor de risc, s-a aplicat o *abordare holistică în culegerea și alcătuirea bazei de date*. Cu toate acestea, *populația inclusă în studiu a fost destul de uniformă*, reprezentând în mare parte mame/lăuze din București și zonele limitrofe (Ilfov, Giurgiu, Călărași). Din acest motiv, rezultatele studiului nu se referă la toată România, ci doar la regiunea mai sus enunțată. Astfel, profilurile predominante obținute în urma analizei statistice pentru mame și NN, ar trebui verificate dacă se aplică și pentru o populație mai numeroasă și/sau pe o zonă mai extinsă a țării.

4. *Dificultățile și erorile posibile care au putut să apară la includerea/ excluderea nou-născuților în studiu. (Exemple: mame minore; mame care nu știu să dea detalii despre sarcină, AHC, APF, APP; sarcini neinvestigate; mame care refuză includerea nou-născutului în studiu; date furnizate incomplet sau eronat de către mame; perioada de concediu de odihnă a subsemnatei; perioada martie 2020- 2021, când maternitatea Bucur a devenit suport Covid etc.)*

***Direcții viitoare:***

-Doresc să continuu *screeningul ecografic al nou-născuților cu risc pentru anomalii congenitale.*

-Îmi propun să verific/să validez *cotele ( OR/ Raportul Șanselor) obținute în urma analizei statistice.*

-Îmi propun să verific/ să validez *profilul predominant al gravidei predispusă la a avea un nou-născut cu anomalie congenitală/ trăsătură fenotipică particulară* (eventual pe o populație diferită, din alte maternități din București sau din țară).

-Îmi propun să validez/ să verific *profilul predominant al nou-născutului cu o anumită malformație* (eventual pe o populație diferită, din alte maternități din București sau din țară; eventual chiar pe populația pediatrică din spitale).

-Îmi propun ca, în urma veridicității rezultatelor obținute în studiu pe o populație mai extinsă și neomogenă, să realizez *Fișe de lucru Tip: Algoritm pentru factorii de risc materni și Algoritm pentru nou-născutul cu risc malformativ.*

***Sugestii:***

- realizarea unui REGISTRU UNIC NAȚIONAL AL MALFORMAȚIILOR NEONATALE;

-formarea de *echipe multidisciplinare* având drept scop diagnosticul și tratamentul acestor pacienți cu anomalii congenitale/ boli rare (unii dintre ei cu nevoi speciale);

-realizarea de *note informative* (cu date precise și locale, din țară)/ reînnoirea notelor informative existente și recomandări pentru uzul public, precum și ONG-uri pentru întraajutorarea pacienților cu fenotipuri particulare și/sau anomalii congenitale;

-***Mențiune:*** Baza de date a prezentei teze de doctorat s-a desfășurat în cea mai mare parte în perioada premergătoare pandemiei SARS Cov2. ***Sugestie:*** Studii noi, care să includă subiecți din perioada pandemiei și perioada postpandemie, precum și o pararelă între cele trei mari

grupe ( anterior, în timpul și post pandemie), ar putea aduce informații suplimentare în ceea ce privește acțiunea factorilor externi asupra fătului.

**-Mențiune:** În studiu lucrării prezente este inclusă doar populația neonatală; teza de doctorat nu face referire la nou-născutul mort la naștere sau avorton. **Sugestie:** Se poate avea în vedere în viitor extinderea lotului de studiu ( căutarea factorilor de risc responsabili, alături de factorul primordial genetic, de apariția anomaliilor congenitale) la gravidele/lăuzele care au în APP avorturi spontane/ feți morți/ copii morți cu malformații severe/ copii cu anomalii congenitale/ fenotipuri particulare în îngrijire. Studiul anatomo-patologic al placentei alături de produsul de concepție (când este cazul) se efectuează după fiecare naștere. În cazul prezenței de malformații la făt, se pot face și studii genetice; - acestea pot fi însă scumpe, motiv pentru care de regulă nu se pot efectua. Realizarea unui astfel de studiu este costisitor, necesită suport material (sponsori care să deconteze costul testelor genetice).

*Rezultatele Studiului 2 nu au fost relevante. Motivele acestui lucru și limitele Studiului 2 sunt detaliate în sub-capitolul „7.4. Discuții” (pag. 285).*

**Sugestii:**

- **Aplicații digitale** pentru cetățeni, privind calitatea aerului înconjurător în timp real ( *Vezi platforma de monitorizare a aerului în București și Ilfov: <https://aerlive.ro/importanta-indicilor-si-indicatorilor-de-calitate-a-aerului-2>*);

-conștientizarea pericolului poluării, de către populația generală, prin mass-media și prin cadrele medicale ( medici de familie, medici interniști, medici cardiologi, medici nutriționiști, medici obstetricieni etc.);

-conștientizarea pericolului poluării, al unui stil de viață nesănătos și al greșelilor alimentare prin școli;

-promovarea de acțiuni „Prietenii naturii” cu ajutorul Primăriilor Locale, al ONG-urilor, al școlilor etc.

-promovarea unui stil de viață sănătos și a alimentației corecte și echilibrate prin mass-media, ONG-uri și prin cadrele medicale.

## **Contribuții personale**

-*Teza are o abordare holistică*, cuprinde informații numeroase din diferite domenii (ecologie, psihologie, genetică, cardiologie, ecografie, neonatologie), ceea ce îi dă o notă de originalitate, care face ca subiectul tratat să fie abordat într-o manieră personală.

-*Designul studiului este propriu: Am conceput criteriile de includere, criteriile de excludere, împărțirea malformațiilor pe grade de severitate, împărțirea rezultatelor ecografice pe grade de severitate.*

-*Am redactat chestionarului adresat mamei pentru depistarea factorilor de risc în producerea anomaliilor congenitale la făt.*

-*Ecografiile au fost efectuate integral de către titularul prezentei Teze de doctorat, medic specialist pediatrie-neonatologie cu competență în ecografie generală și ecografie cardiacă, medic angajat al Spitalului Clinic de Urgență “Sf. Ioan” –Maternitatea Bucur, București, Secția Neonatologie. În situațiile cazurilor complexe, s-a recurs și la a doua opinie (exemplificare: s-au efectuat ecografiile în clinici de stat precum Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie” -București, I.N.S.M.C. „Alessandrescu -Rusescu”- București, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu” –București sau Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu” -București). Bineînțeles că, în funcție de situație, investigațiile imagistice au fost completate cu cele de tip radiologic (radiografii toraco-abdominale; radiografii de membre; radiografii de craniu). **N.B.:** În timpul efectuării ecografiilor, s-a pus accent pe crearea unui cadru prietenos și liniștit bebelușilor.*

-În urma analizei statistice a studiului ***am găsit cote de predicție/OR***, ce ne pot ajuta în selecția mamelor cu risc de făt malformat:

***Exemplificare:*** Șansele (Odds Ratio/ OR) s-au găsit pentru: ***arteră ombilicală unică, mamele care au AHC (cancer, bolile genetice, diabetul zaharat), mamele care au APP (boli genetice ușoare, boli psihice, boli neurologice), viroze și infecții materne (de regulă infecții de col uterin și infecții urinare) în sarcină, consumul de alcool, expunere la un mediu toxic, etnie rromă. (N.B.: În cazul etniei rome, posibil drept cauze, și existența căsătoriilor între rude de sânge, a sarcinilor nedispensarizate corect și frecvența mai mare a mamelor minore la această etnie etc.)***

-În urma analizei statistice a studiului ***am găsit Profilul predominant al gravidei predispusă la a avea un nou-născut cu anomalie congenitală/ trăsătură fenotipică particulară.***

-În urma analizei statistice a studiului ***am găsit Profilul predominant al nou-născutului cu o anumită malformație.***

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

---

- Alboliras, Ernerio T., Ziyad M. Hijazi, Leo Lopez, and Donald J. Hagler. VISUAL GUIDE TO NEONATAL CARDIOLOGY, WILEY Blackwell, this edition first published 2018, 2018 John Wiley & Sons Ltd.
- T.F.H. Allen, T.W. Hoekstra.TOWARD A UNIFIED ECOLOGY. New York: Columbia University Press. 384 p., 1992.
- Ioana Alina Anca. ECOGRAFIA TRANSFONTANELARĂ LA NOU-NĂSCUȚI ȘI SUGARI - ABORDARE PRACTICĂ, Editura Medicală, București, 2007.
- Badea M.E. TIPURILE PSIHOCOMPORTAMENTALE ȘI ASOCIEREA CU ANUMITE AFECȚIUNI, www.ROmedic.ro,6 oct.2015.
- Erik Beek, Rick R. Van Rijn. DIAGNOSTIC PEDIATRIC ULTRASOUND, Georg Thieme Verlag KG, 2016.
- Marius Bembea. GENETICA ÎN PEDIATRIE. Compendiu clinic. Editura Risoprint, Cluj-Napoca, 2016.
- Bruno Bissonnette, Igor Luginbuehl, Bruno Marciniak, Bernard Dalens. SYNDROMES Rapid Recognition and Perioperative Implications. McGRAW-HILL Medical Publishing Division, New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2006.
- N. Botnariuc. MONITORINGUL ECOLOGIC. Ocrot. Nat. Med. Înconj., 31, 2: 109-115, 1987.
- Elisabetta Buscarini, Harald Lutz, Paoletta Mirk. MANUAL OF DIAGNOSTIC ULTRASOUND, volume 2, second edition, World Health Organization, 2013.
- Octavian Ciolpan. MONITORINGUL INTEGRAT AL SISTEMELOR ECOLOGICE. Editura Ars Docendi, București, 2005.
- Cloherty și Stark. GHID PRACTIC DE NEONATOLOGIE, ediția a opta, Simona V. Vlădăreanu, Coordonatorul ediției în limba română, Wolters Kluwer, Editura Hipocrate, București, 2019.
- John P. Cloherty, MD. MANUAL OF NEONATAL CARE, Seventh Edition, Lippincott Williams & Wilkins 2012.
- Mircea Covic, Dragoș Ștefănescu, Ionel Sandovici, Eusebiu Vlad Gorduza. GENETICĂ MEDICAL, Ed. a III-a revăzută integral și actualizată, Editura Polirom, Iași, 2017.
- Manuela Cucerea. PATOLOGIE CARDIOCIRCULATORIE NEONATALĂ, Ed. University Press Tg. Mureș, 2016.
- Edmund Kenneth Kerut, Elizabeth F. McIlwain, Gary D. Plotnick, Blackwell Futura. HANDBOOK OF ECHO-DOPPLER INTERPRETATION, second edition.
- Kirpalani Hareesh, Epelman Monica, Mernagh John Richard. IMAGING OF THE NEWBORN, Second Edition, Editura Cambridge University Press, 2011.
- Fanaroff . FANAROFF AND MARTIN'S NEONATAL- PERINATAL MEDICINE, 2-Volume set, 11 th edition, 2019.
- Florin Faur. PROIECTAREA SISTEMELOR DE MONITORIZARE A MEDIULUI. Editura Universitas, Petroșani,2018.
- Fava G.A., Freyberger H.J., Bech P., et al. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR USE IN PSYCHOSOMATIC RESEARCH. Psychother Psychosom 1995; 63:1-8.

- Friedman M., Byers S.O., Rosenman R.H., et al. Coronary-Prone Individuals (Type A Behavior Pattern) Some Biochemical Characteristics. JAMA. 1970; 212(6):1030-1037.
- Friedman H.S., Kewley S.B. Personality, Type A Behavior, and Coronary Heart Disease: The Role of Emotional Expression. Journal of Personality and Social Psychology 1987; 53(4): 783-792.
- I.Fulga. FARMACOLOGIE, Editura Medicală.
- Iamandescu I.B., Sinescu C.J.: PSIHOCARDIOLOGIE – cap. III. B. Factori psihocomportamentali de risc specifici pentru BCV, Ed. ALL, București, 2015, pp. 64-70.
- Wyman W. Lai, Luc Martens, M.S. Cohen. ECHOCARDIOGRAPHY IN PEDIATRIC END CONGENITAL HEART DISEASES, Blackwell, 2012.
- Gerald B. Merenstein, Sandra L. Gardner. HANDBOOK OF NEONATAL INTENSIVE CARE, sixth edition, Mosby Elsevier, 2006.
- Christine A. Gleason, Sandra E.Juul. AVERY'S DISEASES OF THE NEWBORN, tenth edition, Elsevier, 2018.
- Tricia Lacy Gomella. GOMELLA'S NEONATOLOGY, eighth edition, Mc Graw Hill, 2020.
- Grande G., Romppel M., Glaesmer H. The type-D scale (DS14) - Norms and prevalence of type-D personality in a population-based representative sample in Germany. Personality and Individual Differences (Journal) 2010; 48: 935-939.
- SY Ho, KP McCarthy, M. Josen, M.I. Rigby. ANATOMIC –ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATES. Heart 2001;86.
- James H.Moller, Julien I.E. Hoffman. PEDIATRIC CARDIOVASCULAR MEDICINE, second edition, WILEY-Blackwell, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2012.
- Jenkins C.D., Rosenman R.H., Zyzanski S.J. Prediction of Clinical Coronary Heart Disease by a Test for the Coronary-Prone Behavior Pattern. N Engl J Med 1974; 290:1271-1275.
- Mihai Jianu. ATLAS COLOR DE ORTOPEDIE PEDIATRICĂ, Editura Tridona, București, 2003.
- Mihai Jianu. NOȚIUNI PRACTICE DE ORTOPEDIE PEDIATRICĂ DE LA NOU-NĂSCUT LA ADOLESCENT, Ediția a III-a, Editură și Tipografie, București, 2014.
- McLeod S.A. TYPE A PERSONALITY. Retrieved from [www.simplypsychology.org/personality-a.html](http://www.simplypsychology.org/personality-a.html).
- Moss & Adams. HEART DISEASE IN INFANTS, CHILDREN, AND ADOLESCENTS INCLUDING THE FETUS AND YOUNG ADULT, sixth edit, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Constantin Munteanu, Mioara Dumitrașcu, Romeo-Alexandru Iliuță. ECOLOGIE ȘI PROTECȚIA CALITĂȚII MEDIULUI. Suport curs: Tehnician ecolog și protecția calității mediului. Editura Balneară, București, 2011.
- Aleksandar N. Neskovic, Frank A. Flachskampf, Michael H. Picard. EMERGENCY ECHOCARDIOGRAPHY, Second Edition, Editura CRC Press Taylor & Francis Group Boca Raton London New York, 2017.
- Catherine M. Otto. ABNORMALITIES OF VENTRICULAR OUTFLOW, Textbook of clinical echocardiography, third edit, Elsevier Saunders, 2004.
- Park Myung K., MD, FAAP, FACC. PARK'S PEDIATRIC CARDIOLOGY FOR PRACTITIONERS, sixth edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2014.
- Stelian Petcu. RADIOLOGIE ȘI IMAGISTICĂ PEDIATRICĂ, Editura Medicală, București, 2006.
- O.Popa-Velea, L.Diaconescu, I.Necula Cioco. PSIHLOGIE MEDICALĂ. BAZE TEORETICE ȘI APLICAȚII PRACTICE PENTRU MEDICI ȘI PSIHOLGI, Ed. Universitară Carol Davila.

- O.Popa-Velea. ȘTIINȚELE COMPORTAMENTULUI UMAN. APLICAȚII ÎN MEDICINĂ, Ed. Trei.
- Powell L.H., Friedman M., Thoresen C.E., et al. Can the Type A Behavior Pattern be Altered after Myocardial Infarction? A Second Year Report from the Recurrent Coronary Prevention Project. Psychosomatic Medicine 1984; 46 (4).
- Michael Riccabona. PEDIATRIC IMAGING ESSENTIALS Radiography, Ultrasound, CT and MRI in Neonates and Children, MD, Thieme Verlag KG, 2014.
- Michael Riccabona. PEDIATRIC ULTRASOUND REQUISITES AND APPLICATIONS, Ed. Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- Vladimir Rojanschi, M. Vintilescu. SISTEMUL NAȚIONAL DE SUPRAVEGHERE A CALITĂȚII APELOR SUBTERANE. Mediul înconjurător, V 3: 13-19, 1995.
- T.W. Sadler. LANGMAN'S EMBRIOLOGIE MEDICALĂ, Ediția a 10-a, Editura Medicală Callisto, 2007.
- Sarnaik, A.P. Ross, R.D. Lipshultz . CARDIAC EMERGENCIES IN CHILDREN, 2018.
- Sher L. TYPE D PERSONALITY: THE HEART, STRESS, AND CORTISOL. QJM: An International Journal of Medicine 2005; 98(5): 323-329.
- Bijan Siassi, Shahab Noori, Ruben J. Acherman, Pierre C. Wong. PRACTICAL NEONATAL ECHOCARDIOGRAPHY, McGraw-Hill Education, 2019.
- Stefan Silbernagl, Florian Lang. FIZIOPATOLOGIE, ATLAS COLOR, Editura Medicală Callisto, 2011.
- E.Smith, S.Nolen-Hoeksema, B.Friedricksen, G.Loftus. INTRODUCERE ÎN PSIHOLOGIE, Editura Tehnică, București, 2005.
- G. Staatz, D. Honnef, W. Piroth, T. Radkow. DIRECT DIAGNOSIS IN RADIOLOGY, PEDIATRIC IMAGING, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York, 2008.
- Thakre Rhishikesh, Murki Srinivas. ATLAS & SYNOPSIS OF NEONATOLOGY, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, First Edition, 2016.
- Rodica Togănel. PROGRESE ÎN CARDIOLOGIE - Vol. IV / 123, Hipertensiunea arterială pulmonară în malformațiile cardiace congenitale, Editura Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 2018.
- Rodica Togănel. URGENȚELE CARDIOVASCULARE NEONATALE, Editura University Press Târgu Mureș, 2018.
- Tudor Toma. ECOGRAFIA CLINICĂ A TORACELUI, Manual pentru pneumologi, interniști, intensivști, Editura Medicală, București, 2019.
- UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA 2009/ Facultatea de Medicină– Anul 2 Psihologie medicală /1 PSIHOLOGIE MEDICALĂ/ Curs 5 VULNERABILITATEA PSIHICĂ LA STRES/ Curs-5-PSY-MED-Vulnerabilitatea-psihica-la-stres.pdf
- USMF ( Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie),„NICOLAE TESTEMIȚANU” CATEDRA DE MANAGEMENT ȘI PSIHOLOGIE TEMA: 7. Psihologia personalității pacientului (bolnavului).