

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ
DEPARTAMENTUL I: ANATOMIE ȘI EMBRIOLOGIE**

NEAMȚU RADU IONUȚ



**IMPORTANȚA LICHIDULUI AMNIOTIC ÎN CREȘTEREA
ȘI DEZVOLTAREA FĂTULUI**

REZUMAT

Conducător științific

PROF. UNIV. DR. MOTOC ANDREI

**Timișoara
2022**

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista cu abrevieri și simboluri.....	VII
Lista figurilor	VIII
Lista tabelor.....	X
INTRODUCERE	XI

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1. Lichidul amniotic și rolul său în dezvoltarea fătului	1
1.1. Embriologia și fiziologia lichidului amniotic	1
1.2. Fiziopatologie	3
1.3. Semnificația clinică a La	4
Capitolul 2. Elemente chimice ale LA	6
2.1. Sodiul (Na)	7
2.2. Clorul (Cl)	7
2.3. Potasiul (K).....	7
2.4. Calciul (Ca)	8
2.5. Magneziul (Mg).....	8
2.6. Ionii bicarbonat (HCO_3^-) și fosfat (PO_4^{3-}).....	9
2.7. Zincul (Zn).....	9
2.8. Cadmiul (Cd)	11
2.9. Cuprul (Cu).....	13
2.10. Seleniul (Se)	14
2.11. Fierul (Fe).....	15
2.12. Nichelul (Ni).....	17
2.13. Arsenicul (As)	18
2.14. Plumbul (Pb).....	19
2.15. Metaloestrogenii	19
Capitolul 3. Investigații paraclinice asupra LA.....	23
3.1. Semnificația clinică	24
3.2. Ecografia.....	26
3.3. Amniocenteza	27

PARTEA SPECIALĂ

Capitolul 4. Analiza LA	29
4.1. Materiale și metode	29
4.1.1. Design-ul studiului	29
4.1.2. Prelevarea La.....	30
4.1.3. Detectarea ionilor de metale grele.....	31
4.1.4. Colectarea datelor	41
4.1.5. Analiza statistică	41
4.2. Rezultate	42
4.2.1. Lotul I. Gravide din Timișoara, Săptămânile 15-21.....	42
4.2.2. Lotul II. Gravide din Timișoara, Săptămânile 37-41	43
4.2.3. Lotul III. Gravide din Petroșani, Săptămânile 37-41	45
4.2.4. Analiza gravidelor din Timișoara, Lotul I vs. Lotul II.....	46
4.2.5. Analiza gravidelor din Timișoara și Petroșani, Lotul II vs. Lotul III.....	50
4.2.6. Statutul de fumător.....	54
Capitolul 5. Discuții	57
5.1. Sodiul (Na)	59
5.2. Clorul (Cl)	59
5.3. Potasiul (K).....	60
5.4. Calciul (Ca)	61
5.5. Magneziul (Mg).....	62
5.6. Ionii bicarbonat (HCO_3^-) și fosfat (PO_4^{3-}).....	63
5.7. Zincul (Zn).....	64
5.8. Cadmiul (Cd)	68
5.9. Cuprul (Cu).....	68
5.10. Seleniul (Se)	70
5.11. Fierul (Fe).....	73
5.12. Nichelul (Ni).....	75
5.13. Arsenicul (As)	77
5.14. Plumbul (Pb).....	79
5.15. Metaloestrogenii	81
5.16. Endometrioza.....	81
5.17. Situația pandemică și sarcina.....	89

CONCLUZII	93
BIBLIOGRAFIE	94
ANEXE	I

REZUMAT

Creșterea și dezvoltarea fătului este un fenomen complex, de lungă durată și poate fi influențată de mai multe variabile. Deși electroliții din lichidul amniotic sunt prezenți în cantități mici, sunt considerați esențiali pentru sănătatea și bunăstarea fătului. Prin evaluarea prenatală exactă a compoziției biochimice a LA, se poate evalua starea generală de sănătate și maturitatea fetală. S-au făcut corelații între concentrațiile de electroliți ai lichidului amniotic și dezvoltarea fetală. Ionii obișnuiți găsiți în lichidul amniotic includ sodiu, potasiu, clorură, calciu, magneziu, fosfat și bicarbonat. Acești ioni din lichidul amniotic au un rol important într-o sarcină normală și pot ajuta la prevenirea și diagnosticarea precoce a patologiilor fetale sau materne.

Lichidul amniotic uman este un mediu dinamic, care suferă multiple schimbări pentru o dezvoltare armonioasă fetală. Cavitata amniotică apare prima dată la 7-8 zile după fecundare, pentru ca mai apoi, lichidul amniotic să provină, în principal, din plasma maternă care traversează membranele fetale. Urina fetală intră mai întâi în spațiul amniotic la 8-11 săptămâni de gestație, iar în a doua jumătate a sarcinii, urina fetală devine principalul factor care contribuie la lichidul amniotic. În această perioadă, keratinizarea fetală a pielii este completă, scăzând transportul apei pe piele și concomitent la o scădere a osmolalității LA. Pe parcursul gestației, volumul de lichid este determinat de diferite mecanisme, printre care și producția de urină fetală, secreția orală, nazală, traheală și pulmonară, înghițirea fetală și contribuțiile cării intramembranoase. Aproximativ, în săptămâna a 16-a, când rinichii fetali încep să funcționeze, urina fetală contribuie, de asemenea, la formarea lichidului. La un moment dat, se credea că, lichidul amniotic era compus în întregime din urină fetală. Lichidul este absorbit prin țesutul fetal și piele. După 22-25 săptămâni de sarcină, apare keratinizarea pielii embrionului. Când acest proces se încheie în jurul celei de-a 25-a săptămâni, lichidul este absorbit în principal de intestinul fetal pentru restul gestației.

După încă 10 săptămâni, lichidul conține proteine, carbohidrați, lipide și fosfolipide, uree și electroliți, toate acestea ajutând la creșterea fătului. În etapele târzii ale gestației, o mare parte din lichidul amniotic constă în urină fetală.

Volumele de lichid amniotic anormal de mari sau mici au arătat că prezic rezultate fetale slabe; prin urmare, o cantitate normală de volum de lichid amniotic este crucială pentru dezvoltarea sănătoasă a fătului sau a embrionului. Lichidul amniotic s-a dovedit a fi un instrument major de diagnosticare atunci când se monitorizează progresia și starea de sănătate a unei sarcini. Clinicienii pot folosi ceea ce se numește indicele lichidului amniotic sau cel mai adânc buzunar.

În prezent nu există nicio îndoială că utilitatea proceselor de reproducere depinde direct de aportul de micronutrienți esențiali, semnificativi, dintre care unii se află într-o stare legată de proteine, inclusiv enzime.

În special, o importanță deosebită o au proteinele care conțin metal, precum și ionii metalici ce intervin în timpul gestației în diferitele procese, pe de o parte datorită necesității de a asigura nevoile corpului mamei, dar și pentru procesele de creștere și dezvoltare a fătului. Pentru reacțiile chimice enumerate, unele dintre cele mai semnificative oligoelementele sunt reprezentate de: zinc, cupru, magneziu și, de asemenea, fier.

Pe parcursul sarcinii, dieta ar trebui să satisfacă atât nevoile fătului, cât și pe cele ale mamei, a căror dezvoltare armonioasă este strâns legată de furnizarea de cantități adecvate de elemente esențiale, inclusiv Fe, Cu și Zn. Nivelurile lor înainte de sarcină pot fi, de asemenea, semnificative.

Furnizarea cantității corecte de elemente esențiale cu o dietă sau prin suplimentare poate reduce riscul de malformație fetală și naștere prematură, inclusiv multiple sarcini - asociate cu un risc mai mare de complicații perinatale. Aceste complicații sunt susceptibile de a provoca naștere prematură, avort spontan, hipotrofie a unuia sau a ambilor feteți, preeclampsie, făt moarte sau sindrom de atrofie fetală.

S-a demonstrat faptul că, volumele de lichid amniotic anormale prezic rezultate fetale slabe; prin urmare, o cantitate normală de volum de lichid amniotic este crucială pentru dezvoltarea sănătoasă și armonioasă a fătului sau a depinde de nutriția mamei, inclusiv a embrionului. Compoziția LA nutrienții esențiali și, de asemenea, expunerea mamei la substanțe toxice. S-au emis ipoteze în urma cărora s-a afirmat faptul că, proteinele sau peptidele din lichidul amniotic posedă o puternică bioactivitate asupra

creșterii și proliferării celulare și că acestea modulează procesul de dezvoltare embrionară. Rolul oligoelementelor conținute în LA nu este încă bine definit. Deoarece LA este ingerat de făt, a fost sugerat faptul că acest fluid poate fi o sursă importantă a anumitor elemente pentru hrana fetală, fiind considerat un valoros marker al stării minerale prenatale și a expunerii la metale toxice.

Astfel, lichidul amniotic s-a dovedit a fi un instrument major de diagnosticare atunci când se monitorizează progresia și starea de sănătate a unei sarcini. Este unanim acceptat de către clinicieni faptul că pot utiliza AFI sau SDP. Aceste măsurători fac parte din profilul biofizic care constă în tonusul fetal, respirația fetală și un test non stres. AFI și SDP sunt estimări ale volumului lichidului amniotic pe baza măsurătorilor cu ultrasunete. Un AFI mai mare de 24 cm sau un SDP mai mare de 8 cm este considerat polihidramnios, care este o cantitate crescută de lichid amniotic. Polihidramniosul poate provoca complicații precum obstrucția tractului gastrointestinal, tulburări genetice, tulburări musculo-scheletice sau hernii diafragmatice congenitale. Factori de risc ai polihidramniosului pot fi împărțiți în 4 mari categorii: factori materni, placentali, fetali sau idopatici.

În schimb, oligohidramnios este un AFI sub 5cm sau SDP mai mic de 2 cm. Oligohidramniosul poate provoca complicații, cum ar fi agenezia renală, obstrucția tractului genito-urinar și IUGR. Clinicienii pot folosi hormoni, peptide și proteine din lichidul amniotic pentru a depista existența bolilor genetice.

În diagnosticul prenatal din ultimii 10 ani au fost introduse o serie de tehnici și proceduri. Acestea sunt împărțite în invazive și neinvazive. Metodele standard neinvazive sunt: markeri serici, teste serice, ecografia.

Markerii serici sunt utilizați ca teste de screening în primul și al doilea trimestru de sarcină: alfa fetoproteină (AFP); gonadotropina corionică umană (hCG); estradiol seric E3; proteina plasmatică asociată sarcinii (PAPP-A).

Studii suplimentare asupra lichidului amniotic sunt în continuă cercetare; rămâne o substanță vitală necesară pentru a supraviețui embrionului sau fătului și un marker a stării fetale ce ajută clinicienii să ia decizii cu privire la prezența și rezultatele sarcinilor.

Unele studii au determinat nivelurile elementelor esențiale în LA și încercările au fost efectuate pentru a stabili valori normale pentru primele săptămâni de sarcină. În

alte studii, s-a demonstrat că ioni ai metalelor grele ce se pot acumula în LA de la un stadiu foarte timpuriu al gestației; cu toate acestea, se știe puțin despre influența metalelor în LA asupra dezvoltării fetale sau despre efectele pe termen lung ale acestei expuneri timpurii.

De asemenea, standardele și intervalele de referință pentru concentrațiile elementelor în LA conform vârstei gestaționale nu sunt contrastate în mod clar. Nu se cunosc cu exactitate toți factorii și mecanismul acestora de acțiune în LA. Se știe puțin despre relația dintre concentrația elementelor în LA și dezvoltarea fetală, rămânând astfel un capitol de interes major pentru viitoarele studii.

Lucrarea de față tratează un subiect de mare interes, atât la nivel local, regional, național și internațional, și anume cel al importanței lichidului amniotic în creșterea și dezvoltarea fătului. Studiile de cercetare asupra acestui subiect sunt numeroase și totodată foarte diversificate. Materialul este structurat conform normelor de redactare în trei părți principale: (1) partea generală, (2) partea specială și (3) concluziile și contribuțiile proprii. În partea generală sunt redată cele mai noi aspecte legate de: (a) lichidul amniotic și rolul său în dezvoltarea fătului – Embriologia și fiziologia lichidului amniotic, Fiziopatologie, Semnificația clinică a LA (b) Elemente chimice ale LA – Sodiul, clorul, potasiul, calciul, magneziul, ioni de bicarbonat și fosfat, zincul, cadmiul, cuprul, seleniul, fierul, nichelul, arsenicul, plumbul, metalestrogenii (c) Investigații paraclinice asupra LA – Semnificația clinică, ecografia, amniocenteza. Partea specială este structurată pe două mari capitole, câte un capitol dedicat fiecărei direcții originale de cercetare abordată: (a) Analiza LA – material și metode, rezultate, (b) discuții împărțite la rândul lor în subcapitole de mare interes.

Tema abordată este una de actualitate care se încadrează în preocupările internaționale și naționale deoarece tratează un subiect care afectează milioane de femei din întreaga lume, din medii sociale diferite și care necesită abordarea și adaptarea.

Obiectivele specifice ale lucrării au fost reprezentate de: (1) documentarea riguroasă prin intermediul diferitelor baze de date științifice – Pubmed, Science Direct, De Gruyter, Wiley Online Library și Cochrane Library în vederea identificării informațiilor specifice de actualitate; (2) detectarea metalelor grele din lichidul amniotic prin spectroscopie de absorbție atomică cu flacără (FAES).

Prezentul studiu retrospectiv a fost realizat în maternitatea „Bega” din Timișoara, România, între 1 aprilie 2020 și 1 aprilie 2021. Proiectarea studiului este în conformitate cu Declarația de la Helsinki, acesta fiind aprobat de Comitetul de Etică al „Maternității Bega”, sub numărul deciziei 260 / 16IUL2021.

Au fost analizate două loturi de gravide. Un lot conținea 100 de femei însărcinate internate în Maternitatea „Bega” din Timișoara, iar al doilea lot conținea 60 de femei însărcinate internate în Maternitatea Spitalului de Urgență Petrosani. Consimțământul informat a fost furnizat tuturor celor 160 de persoane pentru procedură și utilizarea datelor în scopuri de cercetare. Amniocenteza a fost efectuată la toate pacientele între 15 și 21 de săptămâni. Pacientelor cu vârste gestaționale cuprinse între 37 și 41 de săptămâni le-a fost recoltat LA în timpul nașterii (atât natural, cât și prin cezariană), înaintea ruperii membranelor amniotice.

Au fost constituite 3 loturi, două cu paciente din Timișoara și unul cu paciente din Petroșani. Lotul gravidelor din Petroșani conține 60 de paciente a căror vârstă gestațională este cuprinsă între 37 și 41 de săptămâni. Grupurile din Timișoara conțin fiecare câte 50 de paciente, unul conținând paciente a căror vârstă gestațională este cuprinsă între 37 și 41 de săptămâni, iar cel de-al doilea conținând paciente a căror vârstă gestațională este cuprinsă între 15 și 21 de săptămâni.

Cazurile alese pentru studiu au fost ale mamelor cu sarcină fetală unică. Pe lângă acest aspect, sarcinile mai mici de 15 săptămâni, pacientele gravide cu anemie severă, afecțiuni hematologice, neoplazice, cardiace sau metabolice au fost excluse. Pacientele cu complicații perinatale anterioare sau alte tulburări fetale dovedite au fost, de asemenea, excluse din studiu.

Au fost colectate următoarele date clinice și demografice pentru fiecare pacient: vârsta pacientei, vârsta gestațională, concentrațiile de Pb., Cu., Ni., Cd., As., Zn., Fe. (în mg / l), lungimea femurului (FL, în mm), aria de reședință (urban sau rural) și statutul de fumător (nefumător, fost fumător - fie fumător în trecut, fie pacientă care a renunțat la acest obicei odată ce sarcina a fost suspectată și/sau confirmată de medicul ginecolog, și fumător activ). Datele au fost colectate într-un tabel Microsoft Excel.

Distribuția normală a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk. Statistica descriptivă pentru variabilele numerice include medii (plus intervalul de confidență 95%, CI95), abatere standard (SD), mediane și intervalul inter-quartile (IQR).

Testul t cu comparații cu doi factori (t-test with two factor comparisons) a fost utilizat pentru compararea variabilelor care au fost distribuite normal. Acest test a fost utilizat primar pentru compararea datelor demografice.

Pentru compararea variabilelor cu distribuția non-parametrică, s-a utilizat testul U Mann-Whitney (cunoscut și ca Wilcoxon rank-sum test). Acest test a fost în principal utilizat pentru compararea valorilor concentrațiilor ionilor metalelor grele din LA.

Pentru variabilele categorice, frecvența ca procent (%) și / sau număr (n) au fost incluse. Nivelul alfa a fost stabilit la 0,05, iar toate valorile $p < 0,05$ au fost acceptate ca semnificative statistic. Toate datele au fost prelucrate folosind pachetul statistic pentru științele sociale (SPSS), versiunea 22 pentru Windows (IBM, Armonk, NY, Statele Unite ale Americii).

Vârsta medie a pacientelor din Timișoara, cu vârsta gestațională cuprinsă între 15 și 21 de săptămâni a fost 27.76 (CI95: 26.67-28.85). Media privind săptămânile de gestație a fost 18.14 (CI95: 17.63-18.65). Lungimea femurului a fost în medie 24.94 (CI95: 23.15-26.74).

Vârsta medie a pacientelor din Timișoara, cu vârsta gestațională cuprinsă între 37 și 41 de săptămâni a fost 27.46 (CI95: 26.64-28.48). Media privind săptămânile de gestație a fost 38.66 (CI95: 38.36-38.96). Lungimea femurului a fost în medie 74.55 (CI95: 73.79-75.30).

Vârsta medie a pacientelor din Petroșani, cu vârsta gestațională cuprinsă între 37 și 41 de săptămâni a fost 26.83 (CI95: 25.73-27.93). Media privind săptămânile de gestație a fost 39.07 (CI95: 38.70-39.43). Lungimea femurului a fost în medie 76.13 (CI95: 75.50-76.75).

Analiza gravidelor din Timișoara, Lotul I vs. Lotul II, compară situația concentrației ionilor metalelor grele din LA ale femeilor cu sarcină mai timpurie (15-21 săptămâni), cărora li s-a efectuat procedeul de amniocenteză, cu cea a femeilor cu sarcină avansată (37-41 săptămâni), cărora li s-a prelevat LA în timpul nașterii, înaintea ruperii membranelor.

Analiza gravidelor din Timișoara și Petroșani, Lotul II vs. Lotul III, compară situația concentrației ionilor metalelor grele din LA ale femeilor cu sarcină avansată (37-41 săptămâni), cărora li s-a prelevat LA în timpul nașterii, înaintea ruperii membranelor. Se

compară, astfel, orașul Timișoara, care are un grad moderat de industrie, cu orașul Petroșani, o localitate cunoscută pentru industria minieră și metalurgică.

Din punct de vedere demografic, vârsta gestațională a pacientelor din grupul timișorean a fost 38.66 (CI95: 38.36-38.96) în medie, iar pentru pacientele din grupul hundeorean a fost 39.07 (CI95: 38.70-39.43). La efectuarea t-test a fost returnată valoarea $p = 0.08415$, nesemnificativă statistic.

Lungimea femurului a fost în medie 74.55 (CI95: 73.79-75.30) în cadrul grupului din Timișoara și 76.13 (CI95: 75.50-76.75) în cadrul grupului din Petroșani. La efectuarea t-test a fost returnată valoarea $p = 0.00160$, semnificativă statistic.

Vârsta medie a pacientelor din cu vârsta gestațională cuprinsă între 37 și 41 de săptămâni din Timișoara a fost 27.46 (CI95: 26.64-28.48). iar vârsta medie a pacientelor din Petroșani a fost 26.83 (CI95: 25.73-27.93). La efectuarea t-test a fost returnată valoarea $p = 0.40396$, nesemnificativă statistic.

La analiza statistică a concentrațiilor ionilor de metale grele din LA, singurele metale grele fără diferență statistică semnificativă au fost nichelul ($p = 0.58320$) și fierul ($p = 0.90440$). În lotul gravidelor din Timișoara a fost demonstrat un singur ion al cărui concentrație este mai mare decât în lotul gravidelor din Petroșani, și anume curpul ($p = <0.00001$). Concentrația ionilor de plumb ($p = 0.03409$), cadmiu ($p = 0.00206$), arsenic ($p = 0.00896$) și zinc ($p = <0.00001$) au fost mai mari în cadrul lotului Petroșani.

Intrucât fumatul poate afecta concentrațiile elementelor, cum ar fi ionii de metale grele, din probele de sânge, urină, păr și / sau pat unghial al piciorului, s-a evaluat și starea de fumător a pacientelor.

De asemenea, când discutăm despre endometrioza, un aspect important este reprezentat și de LA. Acesta conține și celule endometriale descumate care ar putea migra și implanta în momentul contaminării țesuturilor adiacente urmat momentului incizional. După cum am văzut în capitolele anterioare, este cunoscut faptul că ionii metalelor grele au abilități oxidative puternice. Pe lângă acest efect direct, ei mai pot interacționa și cu estrogenii, creând metaloestrogeni, care ar putea avea influență hormonală asupra celulelor endometriale rebele.

Componentele bioactive găsite în lichidul amniotic sunt importante și pot fi monitorizate prin amniocenteză. Acest instrument permite cadrelor medicale să evalueze starea fătului în curs de dezvoltare. Ionii comuni precum sodiul, potasiul sau calciul au fost studiați în mare măsură în trecut.

Ionii metalelor grele necesită o atenție sporită, deoarece diferențele minime de concentrație ar putea influența dezvoltarea fetală. Cadmiul, plumbul și arsenicul sunt elemente cu toxicitate ridicată și funcție fiziologică cel mult limitată. Astfel, este de recomandat evitarea acestor elemente, în special de către femeile însărcinate și copii.

Metaloizii, cum ar fi fierul, cuprul, zincul sau nichelul, trebuie discutați de pacientele gravide medicul lor ginecolog, pentru a verifica dacă este nevoie de suplimentare. Cercetări mai aprofundate și pe termen lung trebuie efectuate pentru a contura efectele acestor elemente, precum și modul în care acestea afectează rezultatele prenatale și dezvoltarea copilului după naștere.

O patologie asupra cărei etiologii aceste elemente pot avea efect direct și indirect este endometrioza, în special varianta iatrogenă. Aceasta este o entitate care este subdiagnosticată datorită nespecificității simptomelor și semnelor ei, dar și pentru că apare la un timp variat de la intervenția originală. Pentru a evita acest lucru, trebuie menținut un nivel ridicat de suspiciune la orice femeie care prezintă durere abdominală sau pelvină, cel mai frecvent după o intervenție chirurgicală.

Nu există nicio orientare clară pentru diagnosticarea și gestionarea cazurilor de endometrioza iatrogenă. Tratatamentul acestora rămâne în excizia completă a leziunii și examenul histopatologic pentru confirmarea diagnosticului și excluderea malignității.

