



**IOSUD – UNIVERSITATEA
„DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI
Școala doctorală de Științe
Biomedicale**

TEZĂ DE DOCTORAT

**CERCETĂRI ASUPRA PRACTICILOR ANESTEZICE
ÎN URGENȚELE OBSTETRICALE**

**Doctorand:
CIBOTAROȘ (SUSANU) Carolina**

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Habil. CĂLIN Alina-Mihaela

Seria M: Medicina Nr. 21

GALAȚI, 2025



**IOSUD – UNIVERSITATEA
„DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI
Școala doctorală de Științe
Biomedicale**

TEZĂ DE DOCTORAT

**CERCETĂRI ASUPRA PRACTICILOR ANESTEZICE
ÎN URGENȚELE OBSTETRICALE**

**Doctorand:
CIBOTAROS (SUSANU) Carolina**

Președinte:

Prof. Univ. Dr. Habil. TUTUNARU Dana

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. Habil. CĂLIN Alina-Mihaela

Referenți științifici:

Prof. Univ. Dr. Habil. CÎRSTOIU Monica-Mihaela

Prof. Univ. Dr. Habil. ANGHEL Lucreția

Conf. Univ. Dr. DRĂGOESCU Nicoleta Alice Marilena

Seria M: Medicina Nr. 21

GALAȚI, 2025

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

Seria I 1: Biotehnologii

Seria I 2: Calculatoare și tehnologia informației

Seria I 3: Inginerie electrică

Seria I 4: Inginerie industrială

Seria I 5: Ingineria materialelor

Seria I 6: Inginerie mecanică

Seria I 7: Ingineria produselor alimentare

Seria I 8: Ingineria sistemelor

Seria I 9: Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

Seria E 1: Economie

Seria E 2: Management

Seria E 3: Marketing

Seria SSEF: Știința sportului și educației fizice

Seria SJ: Drept

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

Seria U 1: Filologie- Engleză

Seria U 2: Filologie- Română

Seria U 3: Istorie

Seria U 4: Filologie - Franceză

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

Seria C: Chimie

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

Seria M: Medicină

Seria F: Farmacie

CUPRINS:

ABREVIERI	v
PARTEA GENERALĂ	1
CAPITOLUL 1	1
FIZIOLOGIA SARCINII ȘI IMPLICAȚIILE ASUPRA MANAGEMENTULUI ANESTEZIC	1
1.1. Modificări fiziologice materne în sarcină	1
Modificări cardiovasculare.....	1
Modificări respiratorii	1
Modificări gastro-intestinale	2
Modificări renale	2
1.2. Aspecte de farmacocinetică și teratogenitate cu aplicabilitate în practica anestezică obstetricală	Error!
Bookmark not defined.	
Transferul transplacentar al medicamentelor anestezice și analgezice	2
Aspecte de teratogenitate al medicamentelor anestezice și analgezice	3
CAPITOLUL 2	4
URGENȚE OBSTETRICALE- CLASIFICARE ȘI IMPLICAȚII ANESTEZICE	4
2.1. Definiții și clasificări ale principalelor urgențe obstetricale	4
Hemoragia antepartum	4
Afecțiuni hipertensive în sarcină.....	4
Embolia cu lichid amniotic (ELA)	5
2.2. Strategii de management anestezic al urgențelor obstetricale	6
Strategii de resuscitare și management al hemoragiei antepartum.....	6
Strategii de resuscitare și management ale eclampsiei și sindromului HELLP	6

Strategii de resuscitare și management ale emboliei cu lichid amniotic.....	7
CAPITOLUL 3	7
DATE RECENTE PRIVIND PROGNOSTICUL ȘI	
EVOLUȚIA URGENȚELOR OBSTETRICALE.....	7
3.1. Rezultatele materno-fetale în cazul hemoragiei antepartum.....	7
Placenta praevia	7
PAS	8
3.2. Rezultatele materno-fetale în cazul urgențelor hipertensive	9
Eclampsia	9
Sindromul HELLP	10
3.3. Rezultatele materno-fetale în cazul emboliei cu lichid amniotic	10
CONTRIBUȚII PERSONALE	11
CAPITOLUL 4	11
MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI.....	11
CAPITOLUL 5	12
PREDICȚIA HEMORAGIEI POSTPARTUM FOLOSIND ALGORITMI BAZAȚI PE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ	12
5.1. Introducere	12
6.2. Material și metode	13
5.3. Rezultate.....	14
5.4. Discuții.....	15
5.5. Concluzii.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 6	16
EVALUAREA EFICACITĂȚII A TREI REGIMURI TERAPEUTICE PENTRU PREVENIREA HEMORAGIEI POSTPARTUM- STUDIU RETROSPECTIV	16
6.1. Introducere	16

6.2. Material și metode	17
6.3. Rezultate.....	17
6.4. Discuții.....	18
7.5. Concluzii.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 7	20
FACTORI ASOCIAȚI CU MORBIDITATEA MATERNĂ	
LA PACIENTELE DIAGNOSTICATE CU ECLAMPSIE	
DIN TREI MATERNITĂȚI DIN ROMÂNIA.....	20
7.1. Introducere	20
7.2. Material și metode	20
7.3. Rezultate.....	21
7.4. Discuții.....	22
7.5. Concluzii.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 8	24
PARTICULARITĂȚI ANESTEZICE ȘI REZULTATELE	
CAZURILOR DIAGNOSTICATE CU EMBOLIE CU	
LICHID AMNIOTIC- STUDIU RETROSPECTIV	24
8.1. Introducere	24
8.2. Material și metode	24
8.3. Rezultate.....	25
8.4. Discuții.....	27
9.5. Concluzii.....	Error! Bookmark not defined.
CAPITOLUL 9	28
PERSPECTIVE ASUPRA NAȘTERILOR PREMATURE	
ÎNREGISTRATE ÎN PERIOADA PANDEMIEI DE	
COVID-19 DIN PUNCT DE VEDERE AL FACTORILOR	
DE RISC EXOGENI ȘI RISCULUI ANESTEZIC	28
9.1. Introducere	28
9.2. Material și metode	29
9.3. Rezultate.....	29
9.4. Discuții.....	31
9.5. Concluzii.....	Error! Bookmark not defined.

<i>CAPITOLUL 11</i>	<i>32</i>
<i>CONCLUZII GENERALE</i>	<i>32</i>
<i>CAPITOLUL 12</i>	<i>34</i>
<i>ORIGINALITATE, CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI PERSPECTIVE PE CARE LE DESCHIDE TEZA</i>	<i>34</i>
<i>ANEXA 1- LISTA FIGURILOR INCLUSE ÎN TEZĂ.....</i>	<i>36</i>
<i>ANEXA 2- LISTA TABELELOR INCLUSE ÎN TEZĂ</i>	<i>38</i>
<i>BIBLIOGRAFIE</i>	<i>40</i>

ABREVIERI

ACOG (Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor)
ADH (Hormon antidiuretic - vasopresină)
aHR (Adjusted Hazard Ratio)
ALS (Suport avansat al vieții - Advanced Life Support)
ALT (Alaninaminotransferaza / Alanine Aminotransferase)
Angio-CT (Angiografie prin tomografie computerizată)
ANOVA (Analiza Varianței / Analysis of Variance)
APGAR (Scor de evaluare a stării neonatale)
APS (Sindrom Antifosfolipidic)
aOR (Șanse ajustate / Adjusted Odds Ratio)
AST (Aspartataminotransferaza / Aspartate Aminotransferase)
AT2 (Receptor de tip 2 pentru angiotensină II)
ATET (Efectul mediu al tratamentului asupra celor tratați - Average Treatment Effect on the Treated)
ATI (Anestezie și Terapie Intensivă / Unitate de Terapie Intensivă)
ATLS (Advanced Trauma Life Support)
AUC (Area Under the Curve - Aria de sub curbă)
AWHONN (Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses)
BHE (Bariera hematoencefalică)
bpm (Bătăi pe minut)
CI (Interval de Încredere - Confidence Interval)
CID (Coagulare Intravasculară Diseminată)
CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
CL (Grup de Control)
CMQCC (California Maternal Quality Care Collaborative)
COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)
CRF (Capacitate reziduală funcțională)

CYP1A2 (Izoenzimă citocrom P450)
 CYP2A6 (Izoenzimă citocrom P450)
 CYP2C9 (Izoenzimă citocrom P450)
 CYP2D6 (Izoenzimă citocrom P450)
 CYP3A4 (Izoenzimă citocrom P450)
 df (Grade de libertate - degrees of freedom)
 DIC (Disseminated Intravascular Coagulation)
 DNA (Acid dezoxiribonucleic)
 DS (Deviație Standard)
 DT (Decision Tree)
 DZ (Diabet Zaharat)
 ECMO (Oxygenare prin membrană extracorporală /
 Extracorporeal Membrane Oxygenation)
 ELA (Embolie cu Lichid Amniotic)
 EL (Grup Experimental / Cazuri)
 EMA (European Medicines Agency)
 EO-PE (Early-Onset Preeclampsia)
 ETB (Birr Ethiopian)
 FDA (Food and Drug Administration - SUA)
 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics
 / Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie)
 FiO₂ (Frația inspiratorie de oxigen)
 FIV (Fertilizare In Vitro)
 HAP (Hemoragia Antepartum)
 HDP (Hipertensiune în sarcină)
 HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low
 Platelets)
 HPP (Hemoragie Postpartum)
 HR (Raport de risc - Hazard Ratio)
 HTA (Hipertensiune Arterială)
 IA (Inteligență Artificială)
 IC (Interval de încredere - interval confidence)
 IC95% (Interval de încredere 95%)
 IL-6 (Interleukina-6)
 IL-8 (Interleukina-8)

IMC (Indicele de Masă Corporală)
 INR (International Normalized Ratio)
 IS-PAS (International Society for Placenta Accreta Spectrum)
 ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
 ItOSS (O cohortă din Italia pentru PAS)
 IUGR (Intrauterine Growth Restriction - Restricție de creștere intrauterină)
 IV (Intravenos)
 Kaplan–Meier (Metodă statistică de analiză a supraviețuirii)
 KNN (K Nearest Neighbor)
 LDH (Lactat Dehidrogenază / Lactate Dehydrogenase)
 LES (Lupus Eritematos Sistemic)
 LGB + LR (LightGBM + Regresie Logistică)
 LLM (Large Language Model)
 LO-PE (Late-Onset Preeclampsia)
 MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)
 MgSO₄ (Sulfat de Magneziu)
 mg (Miligrame)
 ML (Machine Learning - Învățare Automată)
 MOSCUS (Modified One-Step Conservative Uterine Surgery)
 N₂O (Protoxid de azot)
 NB (Naive Bayes)
 NICU (Neonatal Intensive Care Unit - Termen internațional pentru secția de terapie intensivă neonatală, similar cu TINN)
 NVSS (National Vital Statistics System)
 OMS (Organizația Mondială a Sănătății)
 OR (Odds Ratio)
 PaCO₂ (Presiune parțială a dioxidului de carbon)
 PaO₂ (Presiune parțială a oxigenului)
 PACCRETA (O cohortă din Franța pentru PAS)
 PAS (Placenta Accreta Spectrum disorders)
 pH (Potențial de Hidrogen)
 PlGF (Placental Growth Factor)
 POMC (Proopiomelanocortină)
 PP (Prezență Pelvină)

PPH (Hemoragie Postpartum)
 PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome /
 Sindrom de encefalopatie reversibilă posterioară)
 PSM (Potrivirea pe scorul de propensitate - Propensity Score
 Matching)
 PT (Prezentare Transversă)
 R (Coeficient de corelație)
 R^2 / R^2 (Coeficient de determinare)
 RDF (Rată de detecție falsă)
 RF (Random Forest)
 RFG (Rată de filtrare glomerulară)
 RFN (Rată de fals negativ)
 RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
 RMN (Rezonanța Magnetică Nucleară)
 RR (Raport de risc - risk ratio)
 RRP (Rată de real pozitive)
 RUA (Reproducere Umană Asistată)
 RVS (Rezistență vasculară sistemică)
 SAFL (Sindrom Antifosfolipidic)
 SAS (Statistical Analysis System - Această abreviere nu a fost
 în lista originală, dar ar fi putut fi adăugată dacă se referea la
 un software statistic)
 SD (Deviație standard / Standard Deviation)
 SDR (Sindromul de Detresă Respiratorie)
 SGA (Small for Gestational Age - Mic pentru Vârsta
 Gestatională)
 SHAP (SHapley Additive exPlanations)
 SIRS (Sindrom de răspuns inflamator sistemic)
 SMFM (Societatea de Medicină Materno-Fetală / Society for
 Maternal-Fetal Medicine)
 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences - software
 statistic)
 STATA SE (Software statistic – versiunea Special Edition)
 SVM (Support Vector Machine)
 TAD (Tensiune arterială diastolică)

TAS (Tensiune arterială sistolică)
TINN (Terapie Intensivă Neonatală)
TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha)
TOLAC (Trial Of Labor After Cesarean)
TX (Texas)
UC (Uter Cicatricial)
UGT (Uridindifosfat-glucuroniltransferază)
UGT1A1 (Subtip din familia UGT)
UK (United Kingdom - Regatul Unit)
UKOSS (UK Obstetric Surveillance System)
VD (Ventricul drept)
VEMS (Volum expirator maxim pe secundă)
VS (Ventricul stâng)
VPP (Valoare predictivă pozitivă)

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1

FIZIOLOGIA SARCINII ȘI IMPLICAȚIILE ASUPRA MANAGEMENTULUI ANESTEZIC

1.1. Modificări fiziologice materne în sarcină

Modificări cardiovasculare

Sistemul cardiovascular matern suferă o serie de transformări fiziologice semnificative de-al lungul celor trei trimestre de sarcină, manifestate prin creșterea frecvenței cardiace, a volumului sistolic, a debitului cardiac și, concomitent, prin reducerea rezistenței vasculare sistemice (1). Alte modificări adaptative ale cordului pe parcursul sarcinii includ hipertrofia pereților ventriculari, intensificarea contractilității miocardice și o creștere a complianței cardiace.

Modificări respiratorii

Pe parcursul sarcinii, frecvența respiratorie rămâne, în general, constantă. Totuși, volumul respirator pe minut înregistrează o creștere semnificativă, de aproximativ 30%–50%, realizată în principal prin creșterea cu 40% a volumului curent.

Aceste modificări survin precoce, încă din primul trimestru de gestație, și fie se stabilizează, fie continuă să crească într-un ritm lent în trimestrele ulterioare (2). Consumul de oxigen se amplifică cu aproximativ 20% în timpul sarcinii, fiind influențat în mod direct de creșterea debitului cardiac (3, 4).

Modificări gastro-intestinale

Pirozismul reprezintă un simptom frecvent în rândul gravidelor, fiind determinat de scăderea pH-ului secrețiilor gastrice, creșterea volumului acestora și reducerea tonusului sfîcterului esofagian inferior (5, 6).

Această diminuare a tonusului este atribuită acțiunii relaxante a progesteronului asupra musculaturii netede. Consecințele acestei modificări funcționale nu se limitează la pirozis, ci includ și apariția sau agravarea simptomatologiei de greață și vărsături (6, 7).

Modificări renale

Sarcina determină o serie de modificări adaptative la nivelul aparatului renal, incluzând creșterea dimensiunilor rinichilor, intensificarea fluxului plasmatic renal și o creștere semnificativă a ratei de filtrare glomerulară (RFG). Dilatația fiziologică a bazinetului renal (hidronefroză) și a ureterului proximal apare în 20–80% din sarcinile normale, ca urmare a acțiunii progesteronului și/sau compresiei mecanice a ureterelor la nivelul marginii pelviene (8).

Fluxul plasmatic renal crește cu până la 80% până la săptămâna 12 de gestație, urmat de o ușoară scădere în trimestrul al treilea (9).

Transferul transplacentar al medicamentelor anestezice și analgezice

Un aspect esențial în utilizarea medicamentelor în timpul sarcinii îl constituie traversarea barierei placentare, fenomen ce poate conduce la expunerea fătului la substanțe farmacologic active, cu potențial toxic asupra dezvoltării intrauterine.

Majoritatea medicamentelor traversează placenta prin difuziune pasivă într-o măsură variabilă. Totuși, placenta este echipată cu un set complex de transportori membranari, incluzând proteinele din familia ATP-binding cassette și transportorii implicați în mecanisme de eflux și influx (11).

Substanțele cu masă moleculară mică, lipofile și neionizate străbat cu ușurință bariera placentară prin difuziune pasivă. Rata acestui proces este influențată de factori precum gradientul de concentrație transplacentar, suprafața și grosimea placentei, masa moleculară și lipofilia medicamentului (12).

Interacțiunea cu proteinele plasmatice maternelle și fetale, gradul de ionizare în funcție de pH-ul compartimentelor circulatorii, precum și fluxul sangvin matern placentar contribuie semnificativ la variabilitatea transferului (12).

Pe de altă parte, substanțele hidrosolubile cu permeabilitate membranală redusă necesită mecanisme de transport facilitat sau activ, mediate de proteine transportoare placentare, a căror expresie și afinitate determină eficiența transferului (12).

Aspecte de teratogenitate al medicamentelor anestezice și analgezice

Un teratogen este definit ca o substanță capabilă să determine o incidență crescută a unei anomalii congenitale specifice, care nu poate fi atribuită întâmplării. Pentru a exercita un efect teratogen, agentul implicat trebuie administrat într-o doză suficientă, pe o durată adecvată, în timpul unei perioade critice a dezvoltării embrionare.

Protoxidul de azot (N_2O) acționează prin inhibarea metionin sintetazei, o enzimă esențială pentru sinteza ADN (13). În studiile experimentale pe animale, administrarea de protoxid în concentrații mari și pe durate prelungite a fost asociată cu efecte teratogene (14). Totuși, astfel de doze nu sunt aplicabile practicii clinice.

Agenții anestezici generali acționează prin inhibarea transmiterii sinaptice, putând perturba conectivitatea neuronală normală și induce apoptoză neprogramată (15).

Etapa de sinaptogeneză rapidă la om se desfășoară din mijlocul gestației până în primii ani de viață postnatală, iar majoritatea expunerilor anestezice perinatale sunt de scurtă durată în cadrul acestei ferestre vulnerabile (16). În prezent, nu există dovezi concludente care să confirme teratogenitatea anestezicelor volatile. Totuși, este recomandabilă utilizarea concentrațiilor minime eficiente pentru o durată cât mai scurtă, cu atenție la potențialul de inducere a hipotensiunii materne semnificative.

CAPITOLUL 2

URGENTE OBSTETRICALE- CLASIFICARE ȘI IMPLICAȚII ANESTEZICE

2.1. Definiții și clasificări ale principalelor urgențe obstetricale

Hemoragia antepartum

Hemoragia antepartum (HAP) desemnează orice episod hemoragic provenit din tractul genital sau înregistrat la acest nivel, care survine începând cu săptămâna 24+0 de gestație și până la momentul nașterii (17).

Afecțiuni hipertensive în sarcină

Preclampsia, caracterizată prin apariția hipertensiunii arteriale și a semnelor de afectare organică, în special hepatică și renală, survine de regulă după săptămâna 20 de gestație (18).

O complicație severă și potențial letală a preeclampsiei este eclampsia, definită prin apariția convulsiilor tonico-

clonice, focale sau multifocale, în contextul unei hipertensiuni gestaționale, în absența altor etiologii neurologice, cum ar fi epilepsia sau accidentele cerebrovasculare (19).

Deși eclampsia apare cel mai frecvent în primele 48 de ore postpartum, ea poate surveni înainte, în timpul sau după travaliu (20). Sindromul HELLP (acronim derivat din Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelets) afectează între 0,5% și 0,9% din totalul sarcinilor, dar incidența sa crește semnificativ în rândul pacientelor cu preeclampsie severă, unde este raportat în 10% până la 20% dintre cazuri (21).

Embolia cu lichid amniotic (ELA)

Criteriile clinice de diagnostic pentru embolia cu lichid amniotic (ELA) propuse de Clark și colaboratorii includ șase semne clinice: hipotensiune, stop cardiac, hipoxie acută, cianoză, dispnee și coagulopatie, împreună cu momentul apariției, care trebuie să survină în timpul travaliului, al operației cezariene, al dilatării și evacuării sarcinii sau în primele 30 de minute postpartum (22).

Rezultatele unui studiu de cohortă la nivel populațional, bazat pe analiza a peste 3 milioane de nașteri între 1999 și 2003, a arătat că, deși ELA rămâne o afecțiune rară, cu o incidență generală estimată la 7,7 cazuri la 100.000 de nașteri (95%CI: 6,7–8,7), impactul său asupra sănătății materne este sever, reflectat de o rată de mortalitate maternă de 21,6% (95%CI: 15,5–27,6%) (23).

Patologiile placentare, în special placenta praevia, au fost puternic corelate cu apariția ELA (OR = 30,4; 95%CI: 15,4–60,1), sugerând că integritatea barierelor uteroplacentare joacă un rol crucial în patogeniza emboliei (23).

De asemenea, nașterea prin cezariană s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ, fapt ce poate fi explicat atât prin invazivitatea actului chirurgical, cât și prin posibila expunere

crescută a circulației materne la conținut fetal în timpul manipulării uterine (23).

2.2.Strategii de management anestezic al urgențelor obstetricale

Strategii de resuscitare și management al hemoragiei antepartum

Managementul eficient al HAP presupune o abordare sistematică, bazată pe protocoale bine stabilite și intervenții multidisciplinare rapide. În fața unei suspiciuni de HAP, se impune inițierea imediată a măsurilor de resuscitare materno-fetală prin aplicarea secvențială a principiilor ABCDE-F, în paralel cu activarea echipei multidisciplinare formate din obstetrician, anestezist, moașă și neonatolog. Toate strategiile de management ale HAP trebuie adaptate în funcție de protocoalele fiecărei instituții medicale, precum și în funcție de resursele disponibile.

Strategii de resuscitare și management ale eclampsiei și sindromului HELLP

În contextul eclampsiei, anestezistul deține un rol esențial în asigurarea unei conduite multidisciplinare eficiente, care include controlul convulsiilor, gestionarea hipertensiunii arteriale, protecția căilor respiratorii, prevenirea complicațiilor materno-fetale, precum și administrarea analgeziei peripartum și anesteziei pentru operația cezariană, acolo unde este indicat.

Obiectivele majore în tratamentul crizelor convulsive includ protejarea pacientei împotriva traumatismelor, menținerea oxigenării adecvate, asistență cardio-respiratorie promptă și prevenirea aspirației pulmonare.

Strategii de resuscitare și management ale emboliei cu lichid amniotic

În cazul unei paciente diagnosticate cu ELA în stare stabilă, după finalizarea nașteri, aceasta trebuie transferată imediat în unitatea de terapie intensivă, unde poate fi inițiată o monitorizare avansată și un management suportiv. În acest caz managementul se bazează pe menținerea unei căi aeriene permeabile, stabilizarea funcției hemodinamice, asigurarea oxigenării adecvate și prevenirea sângerărilor, concomitent cu excluderea altor patologii din diagnosticul diferențial.

CAPITOLUL 3

DATE RECENTE PRIVIND PROGNOSTICUL ȘI EVOLUȚIA URGENȚELOR OBSTETRICALE

3.1. Rezultatele materno-fetale în cazul hemoragiei antepartum

Placenta praevia

Un studiu observațional retrospectiv a urmărit compararea unui lot de gravide diagnosticate cu placentă praevia cu un grup control, în vederea evaluării factorilor de risc și a rezultatelor obstetricale și neonatale asociate acestei patologii (24).

În ceea ce privește rezultatele obstetricale, gravidele diagnosticate cu placentă praevia au prezentat o durată semnificativ mai lungă a spitalizării peripartum, un număr mediu mai mare de episoade hemoragice, precum și necesitatea administrării de transfuzii sanguine (24).

Valoarea hemoglobinei după naștere a fost semnificativ mai scăzută în grupul cu placentă comparativ cu grupul control. De asemenea, toate pacientele cu placentă praevia au născut prin cezariană, 89,1% fiind intervenții planificate, iar 10,9% având caracter de urgență în contextul unor complicații (24).

Rezultatele neonatale au fost de asemenea influențate negativ. Nou-născuții proveniți din sarcini cu placentă praevia au avut o vârstă gestațională semnificativ mai mică la naștere, o greutate medie mai mică, o lungime corporală mai redusă, precum și un perimetru cranian inferior (24).

Scorurile Apgar au fost semnificativ mai mici la 1, 5 și 10 minute, iar rata de transfer în secția de terapie intensivă neonatală a fost semnificativ mai mare în grupul cu placentă praevia. Cauzele principale pentru transfer au fost prematuritatea (52,3%), greutatea sub percentila 10 (36,8%) și un pH ombilical sub 7,0 (10,5%) (24).

PAS

Un studiu recent observațional multicentric a permis compararea transversală a strategiilor de management și a rezultatelor materno-fetale în cazul PAS gradul 3 (25).

În studiul citat, incidența estimată a PAS gradul 3 a variat semnificativ între țări: 0,5 la 10.000 nașteri în Regatul Unit (95%CI: 0,3–0,6), 1,0 în Franța (95%CI: 0,7–1,2) și 0,7 în Italia (95%CI: 0,5–1,0), $p < 0,01$ (25).

Rezultatele materne au prezentat variații notabile între cele trei țări, sugerând influența diferențelor în screening-ul prenatal, organizarea îngrijirilor și strategiile peroperatorii. Hemoragia postpartum severă (≥ 3000 mL) a fost semnificativ mai frecventă în Regatul Unit (54%) comparativ cu Franța (25%) și Italia (12%) ($p < 0,01$) (25). De asemenea, necesarul de transfuzie masivă (≥ 4 unități hematii) a fost cel mai ridicat în Regatul Unit (67%), urmat de Franța (47%) și Italia (41%) ($p = 0,06$).

Rata totală de histerectomie (inclusiv secundară) a fost de 69% în UK, 59% în Franța și 100% în Italia ($p < 0,01$). Proporția pacienților internate în unitățile de terapie intensivă a fost semnificativ diferită între centrele evaluate: 80% în UK, 41% în Franța și 32% în Italia ($p < 0,01$), indicând o morbiditate maternă mai severă în cohorta britanică (25).

Diferențele în ratele de diagnostic prenatal al PAS gradul 3 au fost semnificative: 59% în Regatul Unit, comparativ cu 88% în Franța și 82% în Italia ($Pp < 0,01$). Această variație poate explica, cel puțin parțial, rezultatele materne mai severe din UK, unde tentativele de extragere manuală a placentei au fost mai frecvente (49% în UK vs. 16% în Franța și 18% în Italia, $p < 0,01$) (25).

În timp ce toate cazurile din Italia au fost gestionate prin histerectomie (100%), în Regatul Unit și Franța s-a încercat frecvent un management conservator (în 51%, respectiv 59% dintre cazuri) (25).

3.2. Rezultatele materno-fetale în cazul urgențelor hipertensive

Eclampsia

Dixit și colaboratorii au realizat un studiu observațional retrospectiv în vederea comparării ratei de apariție a complicațiilor materno-fetale în funcție de momentul instalării crizelor și tipul de naștere (26).

În studiul citat, rata mortalității materne a fost de 9,52%, iar majoritatea deceselor au avut cauze evitabile: lipsa îngrijirii prenatale, convulsii repetate în timpul transportului și administrarea inadecvată de sulfat de magneziu (26).

Alte complicații materne raportate au inclus: hemoragie postpartum în 15% dintre nașterile vaginale vs. 4,54% la cele cezariene, sindrom HELLP în 20% vs. 9,09% și necesar de

ventilație mecanică în 15% vs. 9,09%, fără diferențe statistice semnificative între grupuri (26).

În ceea ce privește rezultatele fetale, 30% dintre nașterile vaginale s-au soldat cu făt mort, comparativ cu 9,09% în grupul cu naștere prin cezariană. Nou-născuții cu greutate <2,5 kg au reprezentat 65% în grupul în care pacientele au născut pe cale vaginală și 40,9% în cel în care pacientele au născut prin operație cezariană (26). Rata totală de mortalitate neonatală a fost 5%. (26).

Sindromul HELLP

Un studiu observațional retrospectiv unicentric din China a inclus 50 de gravide diagnosticate cu preeclampsie severă complicată cu sindrom HELLP, precum și un grup de control format din alte 50 de gravide diagnosticate cu preeclampsie fără HELLP (27). Studiul a aplicat atât o analiză univariată cât și o regresie logistică multivariată pentru identificarea factorilor de risc independenți pentru predicția severității sindromului HELLP.

Dintre cele 50 de paciente din grupul cu HELLP, 96% au născut prin cezariană, iar 70% au prezentat naștere prematură. Sindromul HELLP a fost complet în 34% din cazuri și parțial în 66% (27). Aproximativ 70% dintre nou-născuți au fost prematuri, 26% au prezentat restricție de creștere intrauterină, iar 4% au decedat în perioada perinatală (27).

3.3. Rezultatele materno-fetale în cazul emboliei cu lichid amniotic

Mazza și colaboratorii au realizat un studiu retrospectiv de cohortă și au urmărit investigarea caracteristicilor materno-fetale în contextul ELA, precum și evaluarea mortalității materne (28).

ELA a fost diagnosticată la 880 de paciente, corespunzând unei incidențe de 6,0 la 100.000 de nașteri. Riscul de ELA a fost semnificativ crescut în prezența mai multor factori: vârsta maternă ≥ 40 ani, etnie asiatică sau afro-americană, hipertensiune preexistentă, astm, utilizare de substanțe ilicite și multiparitate (28).

Dintre toate patologiile asociate, PAS a fost factorul cu cea mai puternică asociere cu ELA. Mai mult decât atât, formele severe de PAS (placenta increta și percreta) au avut o asociere chiar mai mare, comparativ cu placenta accreta, sugerând un efect proporțional cu gradul de invazie placentară (28).

Rata generală de deces matern după ELA a fost de 17,0%, poziționând această afecțiune printre cele mai letale complicații obstetricale. Mortalitatea a crescut dramatic în prezența altor comorbidități severe: 45,8% pentru combinația ELA + stop cardiac + coagulopatie, 43,2% pentru ELA + șoc + conversie de ritm cardiac și 38,6% pentru ELA + stop cardiac + coagulopatie + șoc (28).

De asemenea, ELA a fost semnificativ asociată cu: coagulopatie, stop cardiac, sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) și transfuzii masive de sânge (28).

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 4

MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Lucrarea de față, intitulată își propune să contribuie la consolidarea și extinderea bazei de cunoștințe în acest domeniu printr-o abordare multidimensională, integrând metode cantitative, clinice și algoritmice.

Astfel, obiectivele specifice ale tezei sunt următoarele:

1. **Evaluarea performanței predictive a algoritmilor de învățare automată** (Naive Bayes, Decision Tree,

Random Forest, Support Vector Machine) în estimarea riscului de hemoragie postpartum, utilizând factori clinici relevanți.

2. **Analiza comparativă a eficacității și siguranței a trei regimuri uterotonice** (oxitocină, oxitocină asociată cu metilergometrină și carbetocină) la pacientele supuse operației cezariene, prin cuantificarea pierderii sanguine și monitorizarea reacțiilor adverse.
3. **Investigarea factorilor de risc și a rezultatelor clinice asociate eclampsiei** în cadrul unei cohorte de paciente din România, în scopul conturării unui profil epidemiologic național comparabil cu datele internaționale.
4. **Documentarea cazurilor de embolie cu lichid amniotic survenite în timpul nașterii sau imediat după**, cu accent pe strategiile de management anestezic.
5. **Analiza impactului factorilor exogeni și al riscului anestezic asupra nașterii premature**, prin corelarea datelor regionale din Sud-Estul României cu literatura internațională de specialitate.

CAPITOLUL 5

PREDICȚIA HEMORAGIEI POSTPARTUM FOLOSIND ALGORITMI BAZAȚI PE INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ

5.1. Introducere

Hemoragia intra- sau post-partum reprezintă o urgență obstetricală majoră (29). La nivel global, aproximativ 500.000 de decese materne survin anual din cauza complicațiilor asociate sarcinii (30).

Studiul de față își propune să evalueze performanței predictive a patru algoritmi ML pentru estimarea riscului de PPH pe baza factorilor de risc clinici.

6.2. Material și metode

Am desfășurat un studiu prospectiv multicentric care a inclus paciente ce au prezentat hemoragie postpartum în primele 24 de ore după naștere.

Criteriile de includere au fost: sarcină unică, cu vârsta gestațională de minimum 28 de săptămâni, vârsta maternă ≥ 18 ani și prezența a cel puțin unui factor de risc pentru hemoragie postpartum. Criteriile de excludere au fost: sarcini multiple, malformații fetale cromozomiale sau structurale, avorturi în trimestrele I și II și absența consimțământului informat.

Inițial, participantele au fost împărțite în două grupuri: pacientele cu hemoragie postpartum (grupul 1, $n = 68$) și cele fără hemoragie postpartum (grupul 2, $n = 135$), în vederea identificării diferențelor dintre grupuri prin analiză univariată.

Ulterior, primul grup a fost subclasificat în patru subgrupuri, în funcție de severitatea hemoragiei postpartum, conform manualului Advanced Trauma Life Support (ATLS) (31): subgrupul 1: PPH $< 15\%$ ($n = 37$), subgrupul 2: PPH între $15\text{--}30\%$ ($n = 14$), subgrupul 3: PPH între $30\text{--}40\%$ ($n = 11$) și subgrupul 4: PPH $> 40\%$ ($n = 6$). Estimarea pierderilor sanguine a fost realizată obiectiv, prin măsurare volumetrică utilizând un recipient gradat.

Datele clinice obținute din aceste subgrupuri, împreună cu grupul de control, au fost utilizate pentru dezvoltarea a patru algoritmi de învățare automată (machine learning): Naive Bayes (NB), decision tree (DT), Random Forest (RF) și Support Vector Machine (SVM).

Pentru fiecare dintre acești algoritmi s-a efectuat o analiză de sensibilitate, în vederea evaluării performanței predictive.

5.3. Rezultate

Studiul nostru a inclus un total de 203 paciente, dintre care 68 au fost diagnosticate cu hemoragie postpartum (PPH), iar celelalte 135 au constituit grupul de control.

Analiza efectuată a arătat că pacientele care au dezvoltat hemoragie postpartum prezentau o incidență semnificativ crescută a următorilor factori de risc: antecedente de preeclampsie și hipertensiune arterială cronică ($p < 0,001$), obezitate ($p < 0,001$), făt macrosom ($p < 0,001$), retenție placentară ($p = 0,001$), spectrul accreta placentar ($p < 0,001$), naștere instrumentală ($p = 0,002$) și lacerării vulvo-vaginale ($p < 0,001$).

Dintre predictorii analizați, prezența preeclampsiei a fost corelată pozitiv cu PPH, coeficientul fiind de 0.6837, cu o eroare standard de 0.1908, valoare $p < 0.001$ și un interval de încredere 95%CI: 0.3074, 1.0599. De asemenea, boala cronică renală s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ, cu un coeficient de 0.7053 ($p < 0.001$; 95%CI: 0.4444, 0.9661).

Un alt predictor important a fost macrosomia fetală, care s-a asociat pozitiv cu PPH, coeficientul fiind de 0.6931, valoarea $p = 0.001$ și 95%CI: 0.2823, 1.1040. Obezitatea maternă s-a corelat, de asemenea, semnificativ cu apariția PPH (coeficient: 0.5873; $p < 0.001$; 95%CI: 0.3508, 0.8239). Retenția placentară a fost semnificativ asociată, coeficientul a fost de 0.5606 ($p = 0.001$; 95%CI: 0.2319, 0.8893).

Travaliul obstrucționat s-a dovedit a fi unul dintre cei mai puternici predictorii ai PPH, cu un coeficient de 0.5745, eroare standard de 0.0930, valoare $p < 0.001$ și un interval de încredere 95%CI: 0.3911, 0.7578. Spectrul de anomalii de aderență placentară a fost, de asemenea, un factor determinant, coeficientul fiind de 0.6872 ($p < 0.001$; 95%CI: 0.3399, 1.0345). În mod similar, leziunile traumatice genitale perinatale s-au corelat semnificativ cu PPH (coeficient: 0.5033; $p < 0.001$; 95%CI: 0.3081, 0.6985).

Nașterea vaginală asistată instrumental a fost asociată semnificativ cu PPH, deși coeficientul a fost ușor mai redus (0.4751), valoarea p fiind de 0.026 și intervalul 95%CI: 0.0562, 0.8940. Decesul fetal intrauterin s-a corelat, de asemenea, cu apariția PPH, coeficientul fiind de 0.6700 ($p = 0.046$; 95%CI: 0.0111, 1.3289).

Rezultatele noastre indică faptul că algoritmul NB a avut cea mai mare performanță predictivă pentru PPH, cu o sensibilitate de 96,3% și o acuratețe globală de 98,6%, rata de fals negativ fiind de doar 3,7%.

Naive Bayes a fost urmat îndeaproape de algoritmi DT și RF, ambii demonstrând sensibilități de peste 94% și o rată de fals negativ de 5,9%. Pentru formele mai puțin severe de PPH (clasa I), algoritmi NB și SVM au avut cele mai bune performanțe predictive, cu o sensibilitate de 96,4%, acuratețe de 91,2% și rată de fals negativ de 3,6%. Toți cei patru algoritmi au avut performanțe superioare în predicția formelor ușoare comparativ cu cele severe.

În ceea ce privește formele severe de PPH (clasa IV), algoritmul Naive Bayes a demonstrat din nou cea mai mare precizie, cu o sensibilitate de 89,3%, o acuratețe de 82,4% și o rată de fals negativ de 10,7%. Algoritmi SVM și RF au obținut rezultate bune, dar ușor inferioare, cu acuratețe cuprinse între 73,5% și 76,5%.

Comparativ cu modelele statistice tradiționale (regresie logistică), toți cei patru algoritmi de învățare automată au demonstrat o acuratețe și o sensibilitate superioare.

5.4. Discuții și concluzii

Obiectivul acestui studiu a fost de a sprijini practica clinică prin utilizarea algoritmilor de învățare automată pentru a îmbunătăți acuratețea predicției riscului și pentru a reduce semnificativ incidența hemoragiei postpartum, contribuind astfel la scăderea mortalității materne.

Algoritmul NB a furnizat cele mai precise estimări predictive pentru PPH, fiind urmat îndeaproape de DT și RF. Toți algoritmi au avut performanțe mai bune în predicția globală a PPH, comparativ cu subclasificările sale, sugerând o capacitate discriminativă mai redusă pentru formele clinice variate ale hemoragiei postpartum.

Evaluarea performanțelor algoritmilor în predicția subtipurilor specifice de PPH a arătat că formele ușoare de hemoragie au fost prezise cu o sensibilitate mai ridicată decât formele severe, algoritmi NB și SVM înregistrând cele mai bune rezultate, cu rate scăzute de fals negativ.

Algoritmul Naive Bayes s-a dovedit a fi cel mai performant, înregistrând cea mai mare acuratețe și sensibilitate în predicția atât a apariției, cât și a severității PPH. Capacitatea sa de a integra multiple variabile clinice și de a identifica interacțiuni complexe a depășit performanța modelelor clasice de regresie logistică.

Algoritmi ML, în special Naive Bayes, oferă o perspectivă promițătoare pentru optimizarea predicției și managementului hemoragiei postpartum.

CAPITOLUL 6

EVALUAREA EFICACITĂȚII A TREI REGIMURI TERAPEUTICE PENTRU PREVENIREA HEMORAGIEI POSTPARTUM- STUDIU RETROSPECTIV

6.1. Introducere

Hemoragia intra- și postpartum reprezintă una dintre cele mai urgente și critice urgențe obstetricale (32). Studiul de față își propune să evalueze eficacitatea terapeutică și siguranța a trei regimuri terapeutice (oxitocin, oxitocin+metilergonovină

și carbetocin) la paciente supuse operației cezariene pentru prevenirea HPP.

6.2. Material și metode

Am realizat un studiu observațional retrospectiv în două spitale clinice din România care a inclus un total de 151 de paciente cu sarcini unice supuse operației cezariene.

Pacientele au fost repartizate în trei grupuri:

- Grupul 1 (n = 116) a primit oxitocină;
- Grupul 2 (n = 121) a primit oxitocină și metilergometrină;
- Grupul 3 (n = 231) a primit carbetocină.

Principalul rezultat urmărit a fost pierderea sangvină intraoperatorie, exprimată procentual ca volum de sânge pierdut. Rezultatele secundare au fost reprezentate de pierderea de sânge mai mare de 500 mL, respectiv mai mare de 1000 de mL.

6.3. Rezultate

O diferență semnificativă statistic a fost observată în cazul cererii materne ca indicație obstetricală. Procentul de paciente cu această indicație a fost de 10.34% în Grupul 1, semnificativ mai ridicat în Grupul 2 (41.67%) și intermediar în Grupul 3 (24.24%), cu o valoare p de 0.001.

Pentru greutatea nou-născutului, au fost observate diferențe semnificative statistic între grupuri ($p = 0.036$). Nou-născuții din Grupul 2 (oxitocină + metilergometrină) au avut greutatea medie cea mai mare ($3178,18 \text{ g} \pm 462,8$), comparativ cu $3004,61 \text{ g} (\pm 370,11)$ în Grupul 1 și $2992,43 \text{ g} (\pm 375,22)$ în Grupul 3.

Valoarea medie a hemoglobinei preoperatorii a fost semnificativ diferită între grupuri (ANOVA, $p = 0.0001$). Cele mai ridicate valori au fost observate în grupul 1 (12.36 ± 0.92

g/dl), urmate de grupul 2 (12.03 ± 1.11 g/dl), în timp ce grupul 3 a prezentat cea mai scăzută medie (11.31 ± 1.33 g/dl). Analiza post-hoc Bonferroni a confirmat faptul că diferențele dintre grupul 1 și grupul 3 ($p = 0.000$), precum și dintre grupul 2 și grupul 3 ($p = 0.008$) au fost semnificative.

Singura variabilă suplimentară care a evidențiat o diferență semnificativă statistic între grupuri a fost pierderea de sânge intraoperatorie ($p = 0.004$). Cea mai mare pierdere a fost înregistrată în grupul 2 (904.92 ± 161.31 ml), comparativ cu grupul 1 (818.92 ± 232.09 ml) și grupul 3 (764.16 ± 204.26 ml).

Singura diferență semnificativă statistic a fost observată în ceea ce privește volumul de sânge pierdut intraoperator. Comparativ cu Grupul 3, pacienții din Grupul 2 au pierdut în medie cu 140.76 ml mai mult sânge (95%CI: 54.96, 226.57; $p = 0.001$). Grupul 1 a prezentat, de asemenea, o pierdere mai mare (+54.76 ml), dar această diferență nu a fost semnificativă (95%CI: -31.57, 141.09; $p = 0.212$).

Pentru hemoglobina postoperatorie, administrarea oxitocinei în asociere cu metilergometrina a fost asociată cu o valoare semnificativ mai mare comparativ cu oxitocina simplă (coeficient = 0.75, 95%CI: 0.10 – 1.41, $p = 0.024$), sugerând o creștere moderată a hemoglobinei postoperatorii la pacientele tratate combinat.

Probabilitatea pierderii unui volum ≥ 500 ml a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu oxitocină + metilergometrină comparativ cu cel tratat doar cu oxitocină (coeficient = 0.17, 95%CI: 0.03 – 0.30, $p = 0.014$), indicând un risc crescut.

6.4. Discuții și concluzii

Rezultatele acestui studiului nostru retrospectiv comparativ aduc perspective importante privind eficacitatea și siguranța a trei regimuri uterotonice utilizate profilactic în

timpul operației cezariene – oxitocină, oxitocină asociată cu metilergometrină și carbetocină.

Deși pierderea totală de sânge exprimată procentual nu fost semnificativ diferită între grupuri, analiza volumului pierderii sanguine a relevat un aspect important: administrarea oxitocinei în asociere cu metilergometrina a fost asociată cu o pierdere semnificativ mai mare comparativ cu carbetocina, diferență ce s-a menținut semnificativă și după ajustarea pentru variabile de confuzie precum vârsta și paritatea.

În ceea ce privește carbetocina, rezultatele susțin utilizarea sa ca alternativă eficientă și potențial superioară oxitocinei simple sau combinate, prin asocierea cu cel mai scăzut volum de pierdere sangvină și o scădere mai mică a hemoglobinei postoperatorii. Deși aceste diferențe nu au fost toate semnificative statistic în modelele ajustate, tendința favorabilă a fost consecventă pe toate dimensiunile analizate.

Analiza regresii liniare și a scorului de propensitate (PSM) nu a identificat diferențe semnificative în ceea ce privește nivelul hemoglobinei sau hematocritul determinate postoperator între cele trei regimuri evaluate, cu excepția unui efect modest, dar semnificativ, în favoarea combinației oxitocină + metilergometrină asupra valorii hemoglobinei.

Rezultatele indică faptul că, deși diferențele în parametrii hematologici postoperatori nu au fost semnificative statistic între grupuri, volumul pierderii de sânge intraoperator a fost semnificativ mai mic în grupul tratat cu carbetocină comparativ cu cel tratat cu oxitocină și metilergometrină.

Carbetocina s-a dovedit a fi asociată cu o hemostază intraoperatorie mai bună, fără creșterea riscului de reacții adverse sau decompensări hematologice, susținând potențialul său ca alternativă optimă în prevenirea hemoragiei postpartum la pacientele cu risc moderat.

Asocierea oxitocinei cu metilergometrina, deși aparent benefică în menținerea valorilor hemoglobinei postoperatorii, a

fost asociată cu pierderi de sânge semnificativ mai mari, sugerând un profil de risc care necesită evaluare suplimentară.

Aceste rezultate contribuie la fundamentarea deciziilor terapeutice privind managementul farmacologic preventiv al HPP și justifică implementarea de studii prospective randomizate, care să confirme eficacitatea carbetocinei și să definească contextul clinic în care aceasta ar trebui preferată față de regimurile tradiționale.

CAPITOLUL 7

FACTORI ASOCIAȚI CU MORBIDITATEA MATERNA LA PACIENTELE DIAGNOSTICATE CU ECLAMPSIE DIN TREI MATERNITĂȚI DIN ROMÂNIA

7.1. Introducere

Eclampsia reprezintă o afecțiune hipertensivă severă a sarcinii, cu implicații majore asupra sănătății materne și neonatale.

Studiul de față își propune să contribuie la această înțelegere prin investigarea factorilor de risc și a rezultatelor clinice asociate eclampsiei într-o cohortă de paciente din România, oferind perspective care pot informa atât practica medicală locală, cât și pe cea internațională.

7.2. Material și metode

Acest studiu a fost desfășurat în trei spitale clinice din România și a inclus femei gravide diagnosticate cu preeclampsie sau eclampsie în perioada ianuarie 2015 – decembrie 2023.

Rezultatele de interes au inclus morbiditatea maternă severă (precum coagulare intravasculară diseminată,

insuficiență renală acută, sindrom HELLP și sindromul de encefalopatie reversibilă posterioară - PRES) și evoluția neonatală (greutatea la naștere, scorurile Apgar și incidența complicațiilor neonatale).

În total, au fost analizate datele a 104 paciente gravide diagnosticate cu preeclampsie. Dintre acestea, 81 de cazuri au prezentat preeclampsie fără semne de gravitate, fiind incluse în grupul 1, iar 23 de cazuri au fost diagnosticate cu eclampsie, corespunzătoare unei forme severe de preeclampsie, constituind grupul 2.

7.3. Rezultate

Dintre pacientele cu eclampsie, 82,6% au prezentat morbiditate severă, în contrast cu doar 16,3% dintre pacientele diagnosticate cu preeclampsie.

Analiza univariată a caracteristicilor clinice, prezentată a arătat că pacientele care au dezvoltat crize eclamptice au prezentat rate mai mari de nulliparitate, obezitate și concepție prin tehnici de reproducere asistată. De asemenea, acestea au avut un istoric semnificativ mai frecvent de lupus eritematos sistemic și trombofilie ($p = 0,007$).

Pacientele care au dezvoltat eclampsie au prezentat rate semnificativ mai mari de coagulare intravasculară diseminată (13,04% față de 2,46%, $p = 0.006$), insuficiență renală acută (4,34% față de 0%, $p = 0.009$), sindrom HELLP (17,39% față de 1,23%, $p = 0.001$) și PRES (8,69% față de 0%, $p = 0.009$) comparativ cu cele din grupul cu preeclampsie.

Ulterior, toate tipurile de morbiditate au fost consolidate într-o variabilă compozită denumită „morbidity”, pentru a permite identificarea factorilor clinici de risc care influențează semnificativ apariția complicațiilor materne majore.

Vârsta maternă avansată s-a asociat cu un raport de risc (RR) de 12,24 (interval de încredere 95%CI: 4,29–36,61, $p =$

0,002). Obezitatea a fost asociată cu un RR de 4,89 (95%CI: 0,78–18,15) pentru morbiditate maternă semnificativă.

De asemenea, antecedentele de preeclampsie au fost identificate drept un factor de risc semnificativ, cu un RR de 4,16 (95%CI: 1,90–9,12) și o valoare p semnificativă ($p = 0,0004$). În plus, hipertensiunea cronică preexistentă s-a dovedit a fi un factor de risc important, având un RR de 3,59 (95%CI: 1,57–8,18, $p = 0,002$). Studiul a evidențiat și rolul antecedentelor de trombofilie ca factor de risc major, cu un RR de 9,17 (95%CI: 3,41–23,70).

Rezultatele noastre au arătat că prezența eclampsiei crește semnificativ șansele de naștere la o vârstă gestațională mai mică (aOR: 0,45, 95%CI: 0,31–0,65, $p < 0,001$), scor Apgar sub 7 la naștere (aOR: 0,54, 95%CI: 0,41–0,70, $p < 0,001$), apariția sindromului de detresă respiratorie (aOR: 0,75, 95%CI: 0,62–0,91, $p = 0,004$) și necesitatea internării în secția de TINN (aOR: 0,60, 95%CI: 0,40–0,90, $p = 0,015$).

7.4. Discuții și concluzii

În ciuda progreselor semnificative în domeniul medical, eclampsia continuă să fie un contribuitor major la mortalitatea maternă (33).

Complicațiile materne severe și mortalitatea asociată cu preeclampsia sunt mai frecvente la paciențele cu vârsta peste 35 de ani, hispanice și afro-americane, la cele aflate între 20–28 săptămâni de gestație, cu sarcinile multiple și nulipare (34-37).

Rezultatele noastre au indicat o vârstă medie maternă de $28,48 \pm 6,76$ ani în grupul cu eclampsie. În plus, aproximativ 69% dintre paciențele gravide care au dezvoltat eclampsie erau nulipare. O analiză retrospectivă a deceselor asociate sarcinii, realizată în California între 2002 și 2007, a identificat că 54 de cazuri (16%) erau asociate cu preeclampsia, iar eclampsia a fost raportată în 36% dintre acestea (38). În studiul nostru, nu a fost înregistrat niciun deces matern.

În studiul nostru, pacientele cu eclampsie au prezentat rate relativ crescute de CID (13,04%), insuficiență renală acută (4,34%), sindrom HELLP (17,39%) și PRES (8,69%). Pacientele care dezvoltă eclampsie la ≤ 32 săptămâni de gestație prezintă o incidență mai mare a decolării de placentă normal inserată, a sindromului HELLP și a insuficienței renale acute comparativ cu cele care dezvoltă eclampsie în trimestrele ulterioare (39-42).

Rezultatele noastre au arătat că prezența eclampsiei a crescut semnificativ riscul pentru nașterea la o vârstă gestațională mică, scor Apgar sub 7, sindrom de detresă respiratorie și internare în NICU. Au fost înregistrate doar trei decese neonatale: 2 în grupul cu preeclampsie fără semne severe și 1 în grupul cu eclampsie.

Acest studiu a confirmat ratele crescute de morbiditate maternă în rândul pacientelor cu eclampsie și a identificat factori de risc clinici care influențează semnificativ apariția complicațiilor severe.

Datele obținute arată că eclampsia este nu doar o cauză majoră a complicațiilor materne severe, precum CID, sindromul HELLP și PRES, ci afectează și în mod semnificativ rezultatele neonatale, determinând rate crescute ale nașterii premature, greutate mică la naștere și internări frecvente în NICU.

Identificarea unor factori clinici de risc cheie, precum vârsta maternă avansată, obezitatea și antecedentele de afecțiuni hipertensive, oferă informații valoroase pentru detecția precoce și managementul preeclampsiei și eclampsiei.

CAPITOLUL 8

PARTICULARITĂȚI ANESTEZICE ȘI REZULTATELE CAZURILOR DIAGNOSTICATE CU EMBOLIE CU LICHID AMNIOTIC- STUDIU RETROSPECTIV

8.1. Introducere

Embolia cu lichid amniotic reprezintă o complicație obstetricală extrem de rară, care se manifestă de obicei în timpul travaliului, nașterii sau imediat după naștere (43).

Obiectivul principal al acestui studiu este de a documenta cazurile de ELA survenite la naștere sau imediat după, cu un accent deosebit pe managementul anestezic. Obiectivele secundare includ analiza caracteristicilor clinice ale pacientelor, managementul obstetrical, rezultatele nașterii și evoluția ulterioară a cazurilor.

8.2. Material și metode

Am realizat un studiu observațional retrospectiv care a inclus paciente gravide sau în perioada imediat postpartum, diagnosticate cu embolie cu lichid amniotic, internate în trei spitale clinice din România.

Am utilizat un model de regresie Cox cu metoda Breslow pentru egalarea scorurilor, în vederea identificării predictorilor clinici și paraclinici ai mortalității materne, precum și pentru cuantificarea impactului acestora prin raportul de risc (HR) și intervalul de încredere de 95% (IC95%).

Predictorii clinici incluși în model au fost: ruperea artificială a membranelor și nașterea complicată (de exemplu, traumatisme obstetricale, distocie de travaliu și naștere operativă).

Caracteristicile paraclinice incluse în model au fost: timp de protrombină prelungit (valori ce depășesc 13 secunde),

trombocitopenie severă (număr de trombocite $< 50.000/\text{mm}^3$), niveluri serice scăzute de fibrinogen ($< 100 \text{ mg/dL}$), desaturație severă (saturația oxigenului $< 85\%$) și aritmii recurente (precum tahicardie atrială sau ventriculară, bradiaritmie etc.).

Am efectuat, de asemenea, o analiză Kaplan–Meier, iar estimările de supraviețuire au fost reprezentate grafic pentru un interval de timp de 72 de ore după naștere. Timpul median până la decesul matern și deviația standard au fost raportate.

8.3. Rezultate

Din cele 13 dosare identificate utilizând metodologia noastră de cercetare, 11 au îndeplinit criteriile de includere menționate anterior.

Printre comorbiditățile materne și fetale identificate în cazurile analizate se numără: preeclampsia (două cazuri), restricția de creștere intrauterină asociată cu preeclampsie (un caz) și antecedente de microembolii pulmonare și sindrom antifosfolipidic (un caz).

În ceea ce privește contextul obstetrical, ELA a survenit în opt cazuri (73%) în perioada peripartum, în două cazuri (18%) în primele 2 ore postpartum și într-un caz (9%) în timpul unei operații cezariene programate. Șase paciente (55%) au fost supuse inducției travaliului utilizând oxitocină (5/6) și/sau misoprostol (1/6). În toate cazurile, ruptura membranelor fetale a avut loc fie spontan (45%), fie artificial (55%, în momentul apariției ELA). Hiperactivitatea uterină a fost observată la patru paciente (40%).

Manifestările clinice materne sugestive pentru ELA au inclus simptome respiratorii (precum dispnee și desaturare de oxigen), simptome cardiovasculare (precum sincopă, colaps, stop cardiorespirator) și/sau simptome hemoragice. În toate cazurile, prezentarea clinică a evoluat spre hemoragie postpartum prelungită, cu agravare în 91% dintre cazuri, ca

urmare a dezvoltării coagulării intravasculare diseminate (CID).

Anomaliile de ritm cardiac fetal au coincis constant cu deteriorarea maternă. Intervenția obstetricală a fost necesară pentru opt fete în viață în momentul critic. Nașterea a fost realizată cu succes în toate cazurile în decurs de 20 de minute, iar în cinci cazuri (62,5%) în mai puțin de 5 minute de la debutul simptomatologiei, implicând șapte operații cezariene de urgență și o extracție asistată cu vacuum.

Hemoragia postpartum a apărut la toate pacientele, necesitând intervenții chirurgicale pentru controlul sângerării (histerectomie hemostatică) în șapte cazuri (64%) în care metodele medicamentoase sau chirurgicale de hemostază (oxitocină în doză mare, misoprostol, sutură B-Lynch) au fost ineficiente. Ligatura arterelor uterine și hipogastrice a fost efectuată în două cazuri.

Toate paciente au necesitat aplicarea unui protocol avansat de resuscitare cardiorespiratorie. Dintre cele șase paciente care au suferit stop cardiorespirator, masajul cardiac extern a fost eficient într-un singur caz, restul de cinci (83%) necesitând defibrilare.

Transfuziile cu sânge și produse derivate au fost necesare în toate cazurile, media fiind de cinci unități de hematii, șase unități de plasmă proaspăt congelată și două unități de trombocite activate per pacientă. Factorul VIIa (Novoseven) a fost administrat la șase paciente (55%). Dintre cele 11 paciente diagnosticate cu ELA, s-au înregistrat patru decese (36,3%) din cauza insuficienței multiorganice. Timpul mediu până la deces și deviația standard au fost de $12,5 \pm 9,53$ ore,

Pacientele care au supraviețuit ELA au prezentat complicații neurologice (4 cazuri, 57,14%), insuficiență renală acută (1 caz, 14,28%), aritmii persistente (1 caz, 14,28%) și edem pulmonar non-cardiogen (1 caz, 14,28%).

Greutatea medie la naștere a fost de 3120 g (interval: 2340–3600 g). Șase nou-născuți (75%) provenind din sarcini cu ELA peripartum au necesitat resuscitare neonatală, iar doi (25%) au decedat în a doua, respectiv a treia zi de viață.

Scorul Apgar median a fost de 5 la 1 minut și 7 la 5 minute. Patru nou-născuți au avut scor Apgar sub 7 la 5 minute. pH-ul arterial ombilical mediu a fost de 7,15, iar trei nou-născuți au avut un pH sub 7,00 (27%).

În două cazuri, s-a ridicat suspiciunea de tromboembolism pulmonar ca diagnostic diferențial posibil, însă aceasta a fost exclusă în urma angio-CT-ului pulmonar.

8.4. Discuții și concluzii

Rata mortalității materne în acest studiu a fost de 36,3%, o valoare mai redusă comparativ cu rapoartele din perioada 1988–1993 (61%) (44), însă mai ridicată în comparație cu datele din studii recente realizate în țări dezvoltate din America sau Europa.

Analiza Kaplan–Meier a arătat că timpul mediu până la decesul matern a fost de 12,5 ore. De asemenea, pacientele care au supraviețuit ELA au prezentat sechele neurologice, insuficiență renală acută, aritmii persistente sau edem pulmonar non-cardiogen. Conform literaturii, 50% dintre paciente decedază în prima oră de la debutul ELA, iar aproximativ două treimi în primele 5 ore, în timp ce supraviețuitoarele suferă frecvent de afectări neurologice severe și persistente (45).

Diferențele privind ratele mortalității pot fi explicate prin variația strategiilor de management anestezic, unele centre avansate beneficiind de supraveghere multidisciplinară imediată și de acces la tehnologii critice, precum oxigenarea prin membrană extracorporală (ECMO).

Coagulopatia de consum a fost constant observată în asocieră cu ELA și a impus dificultăți de gestionare, fiind abordată conform protocoalelor naționale. În șapte cazuri,

măsurile conservatoare pentru atonia uterină au fost ineficiente, necesitând histerectomie hemostatică asociată cu ligatura arterelor hipogastrice.

Toate pacientele au prezentat ruptura membranelor, spontană sau artificială, la momentul apariției ELA — un factor de risc adițional. Studii anterioare au sugerat că leziunile microvasculare materne din cadrul patologiei placentare ischemice pot constitui un factor predispozant pentru debutul ELA (28, 46, 47).

Acest studiu are particularitatea de a prezenta cazuri de ELA care au beneficiat de management multidisciplinar pe o perioadă de aproape 16 ani, subliniind importanța intervenției intensive rapide pentru prevenirea complicațiilor obstetricale și neonatale severe.

Gestionarea ELA impune o abordare multidisciplinară și aplicarea tehnicilor avansate de suport vital pentru optimizarea prognosticului mamei și nou-născutului.

În ciuda progreselor în anestezie și terapie intensivă, rata mortalității materne asociate ELA rămâne ridicată. Subestimarea riscului individual trebuie evitată prin anticiparea complicațiilor și intervenția terapeutică precoce.

CAPITOLUL 9

PERSPECTIVE ASUPRA NAȘTERILOR PREMATURE ÎNREGISTRATE ÎN PERIOADA PANDEMIEI DE COVID-19 DIN PUNCT DE VEDERE AL FACTORILOR DE RISC EXOGENI ȘI RISCULUI ANESTEZIC

9.1. Introducere

Nașterea prematură este astăzi corelată cu stilul de viață al mamei, stresul, accesul la servicii medicale pe durata sarcinii, credințele, obiceiurile și valorile familiei acesteia și ale mediului social.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost reprezentat de cercetarea literaturii de specialitate privind impactul factorilor exogeni și al riscului anestezic în nașterea prematură pentru a identifica diferențe între profilul regional de risc al gravidelor din regiunea de Sud-Est a României și datele din literatura de specialitate.

9.2. Material și metode

Datele au fost colectate retrospectiv pe baza foilor de observație ale gravidelor care au născut în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brăila în perioada de pandemie COVID-19 (2020–2021). Pacientele au fost segregate în grupul experimental (EL), care au născut prematur, și în grupul de control (CL) care au născut la termen.

Ipotezele de lucru au fost următoarele:

Ipoteza 1: Aderența la fumat și consumul de alcool reprezintă factori de risc exogeni pentru riscul anestezic al gravidei.

Ipoteza 2: Pacientele care nasc prematur și/sau dau naștere unor nou-născuți cu greutate mică la naștere prezintă un risc anestezic matern mai ridicat comparativ cu pacientele care nasc la termen, cu nou-născuți de greutate normală.

Ipoteza 3: În cazul nașterilor premature, riscul generat de factorii exogeni constituie doar o componentă a riscului anestezic al pacientei. Acest risc este influențat și de structura genetică a mamei, antecedentele de prematuritate, sarcinile gemelare și afecțiunile apărute în timpul sarcinii.

9.3. Rezultate

Diferențe semnificative au fost identificate în ceea ce privește nivelul de educație ($p < 0.0001$). În timp ce în grupul CL distribuția a fost echilibrată între studii gimnaziale, liceale

și superioare, în grupul EL a predominat nivelul gimnazial (53,87%).

În schimb, consumul de alcool a fost semnificativ mai frecvent în rândul pacienților care au născut prematur (29,29%) comparativ cu grupul de control (17,93%), diferența fiind statistic semnificativă ($p < 0.0001$).

De asemenea, aderența generală la vicii (inclusiv fumat, alcool și alte comportamente nocive) a fost semnificativ mai mare în grupul EL (26,60%) față de CL (14,74%), cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0.0001$).

Analiza privind administrarea anesteziei a arătat o diferență semnificativă între cele două grupuri ($p = 0.0323$), cu o frecvență mai mare a utilizării anesteziei în grupul EL (56,23%) comparativ cu CL (49,56%).

. În grupul CL, 94,62% dintre nou-născuți au avut greutate normală, în timp ce în grupul EL, majoritatea s-au încadrat în categoriile de greutate mică sau foarte mică ($p < 0.0001$).

Rezultatele arată că ambele modele prezintă o capacitate statistic semnificativă de a prezice riscul anestezic. Cu toate acestea, modelul aplicat grupului experimental nu reușește să surprindă în totalitate complexitatea factorilor care determină riscul anestezic matern. Valorile specifice obținute sunt semnificativ mai mici decât cele înregistrate în grupul de control, fapt care susține ipoteza 3.

În cazul nașterilor premature, factorii exogeni constituie doar o componentă a riscului anestezic matern. Acest risc este influențat suplimentar de structura genetică a mamei, antecedentele de prematuritate, sarcinile gemelare și afecțiunile asociate sarcinii, subliniind necesitatea unor modele explicative mai cuprinzătoare în evaluarea riscului anestezic la gravidele cu naștere prematură.

În grupul de control, am observat o corelație pozitivă puternică între riscul anestezic și aderența la fumat ($r = 0.733$),

ceea ce sugerează faptul că fumatul este asociat cu o probabilitate mai mare de apariție a unui risc anestezic crescut.

Totodată, am înregistrat corelații negative semnificative între riscul anestezic și rezidența urbană ($r = -0.669$), respectiv nivelul educațional mediu sau elementar ($r = -0.568$), ceea ce indică o asociere între un nivel de educație mai scăzut și un mediu urban cu o probabilitate mai mare de risc anestezic.

Mai mult decât atât, consumul de alcool și viciile au prezentat o corelație pozitivă puternică între ele ($r = 0.890$), ceea ce susține validitatea colectării datelor, întrucât ambii factori sunt de asemenea corelați moderat pozitiv cu riscul anestezic.

În cazul grupului experimental, riscul anestezic a prezentat corelații pozitive moderate cu consumul de alcool ($r = 0.463$) și viciile materne ($r = 0.439$), însă aceste valori au fost mai reduse comparativ cu cele înregistrate în grupul de control.

Am identificat, de asemenea, o corelație negativă puternică între riscul anestezic și nivelul educațional ($r = -0.641$), ceea ce poate sugera că un nivel mai ridicat de educație este asociat cu un risc mai scăzut.

Corelația dintre consumul de alcool și viciile materne a fost foarte de puternică în grupul experimental ($r = 0.935$), subliniind relația strânsă dintre aceste comportamente și confirmând, încă o dată, coerența și consistența datelor colectate.

9.4. Discuții și concluzii

Fumatul în sarcina cu risc de prematuritate poate fi corelat cu nivelul de educație al gravidei.

Studiul a oferit o perspectivă regională detaliată, prin analiza a două grupuri distincte de pacienți din sud-estul României, acoperind un număr relevant de cazuri (3291 în grupul de control și 297 în grupul experimental).

Un alt avantaj major al cercetării îl reprezintă dezvoltarea unui model econometric de risc anestezic, validat statistic, care permite evaluarea comparativă între grupuri și identificarea predictivilor semnificativi. Aceasta oferă baze concrete pentru politici de sănătate publică, intervenții educaționale și planificare urbană.

Totodată, studiul are un caracter aplicat și contribuie la înțelegerea mecanismelor prin care stilul de viață și condițiile sociale influențează sănătatea maternă și neonatală, ceea ce îl face valoros pentru practicienii din domeniul obstetricii, anesteziei și sănătății publice.

Pentru a reduce riscul anestezic în contextul pandemiei și post-pandemic, este esențială adoptarea unei abordări multidisciplinare.

CAPITOLUL 11

CONCLUZII GENERALE

1. Hemoragia postpartum (PPH) și algoritmi de învățare automată:

- Studiul a evaluat performanța algoritmilor ML (Naive Bayes, Decision Tree, Random Forest, SVM) în predicția riscului de PPH.
- **Naive Bayes** a oferit rezultate superioare față de modelele tradiționale (ex: regresia logistică), prin capacitatea de a integra variabile multiple și relații nelineare.
- Modelele ML au demonstrat o **sensibilitate ridicată** și un potențial clinic semnificativ pentru screening precoce, mai ales în medii cu resurse limitate.
- A fost subliniată necesitatea **validărilor externe** și a unei **infrastructuri digitale** adecvate pentru implementarea practică.

2. Regimuri uterotonice în operația cezariană:

- Compararea a trei tratamente: **oxitocină, oxitocină + metilergometrină, carbetocină.**
- **Carbetocina** a arătat cele mai bune rezultate privind reducerea pierderii sanguine, scăderea hemoglobinei și necesarul de transfuzii.
- Stabilitatea termică a carbetocinei o face potrivită pentru utilizarea în regiuni cu infrastructură medicală deficitară.

3. Eclampsia – risc și complicații:

- Studiul a arătat **povara majoră** a eclampsiei asupra sănătății materne și neonatale.
- S-a evidențiat importanța **screeningului precoce** și a administrării profilactice de aspirină pentru prevenirea complicațiilor.
- Controlul tensiunii arteriale și intervențiile multidisciplinare au fost esențiale în reducerea riscurilor.
- S-au identificat factori de risc pentru complicații severe: **CID, HELLP, PRES.**

4. Embolia cu lichid amniotic (ELA):

- Patologie rară, dar cu mortalitate maternă ridicată și multiple complicații neurologice și cardiovasculare.
- Diagnosticarea rapidă și internarea în terapie intensivă au fost cruciale pentru prognostic.
- ELA a fost asociată cu factori de risc precum: **ruptura membranelor, oxitocina, travaliul precipitat.**
- **Coagulopatia de consum** a fost o caracteristică centrală, necesitând intervenții agresive (histerectomie, ligaturi arteriale).

5. Factori exogeni și riscul anestezic în nașterea prematură:

- Studiul a evidențiat impactul **fumatului, alcoolului, nivelului scăzut de educație și contextului pandemic** asupra riscului de prematuritate și complicațiilor anestezice.
- A fost validat un **model econometric** care identifică predictorii riscului anestezic, oferind un instrument valoros pentru planificarea intervențiilor de sănătate publică.

CAPITOLUL 12

ORIGINALITATE, CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI PERSPECTIVE PE CARE LE DESCHIDE TEZA

1. Algoritmi de învățare automată în predicția hemoragiei postpartum:

- Am dezvoltat un model predictiv original pe baza algoritmilor ML (Naive Bayes, etc.) antrenați pe o cohortă multicentrică din România.
- **Naive Bayes** a demonstrat performanțe superioare modelelor statistice clasice în predicția PPH.
- Contribuții personale: design prospectiv, subclasificare obiectivă a severității PPH, integrarea unor variabile clinice complexe.
- Direcții viitoare: extinderea studiului la populații diverse, integrarea de date fiziologice în timp real, dezvoltarea unei aplicații clinice AI pentru sala de nașteri.

2. Evaluarea regimurilor uterotonice în operația cezariană:

- Studiul a comparat eficacitatea și siguranța oxitocinei, oxitocinei + metilergometrinei și carbetocinei.

- **Carbetocina** a demonstrat cele mai bune rezultate privind reducerea pierderii sanguine intraoperatorii, fără efecte adverse notabile.
- Metodologie riguroasă: utilizarea scorului de propensitate și exprimarea pierderii sangvine în mililitri și procente.
- A fost identificat un **paradox** în cazul combinației oxitocină + metilergometrină, sugerând un profil de risc clinic specific.

3. Eclampsia – morbiditate maternă severă:

- Studiu multicentric românesc care a evidențiat factorii de risc pentru eclampsie (obezitate, trombofilie, FIV).
- A fost introdusă o **variabilă compozită** pentru analiza morbidității materne severe.
- Impactul negativ al eclampsiei asupra nou-născutului: greutate mică la naștere, scor Apgar scăzut, internări frecvente în terapie intensivă neonatală.
- Direcții viitoare: extinderea eșantionului, studii prospective și evaluarea impactului pe termen lung asupra sănătății materne și copilului.

4. Embolia cu lichid amniotic– management clinic și anestezic:

- Primul studiu românesc multicentric care a analizat sistematic ELA.
- S-au identificat **predictori semnificativi ai mortalității materne**: timp de protrombină prelungit, trombocitopenie, ruperea artificială a membranelor.
- Au fost analizate complicații neurologice și cardiovasculare ale supraviețuitoarelor.
- Propuneri pentru viitor: registru național de cazuri, evaluarea biomarkerilor imunologici, tehnici minim invazive (embolizare), integrarea ECMO.

5. Riscul anestezic matern în nașteri premature în context pandemic:

- Studiu original care a integrat factori exogeni (fumat, alcool, educație, pandemie) cu riscul anestezic.
- A fost dezvoltat un **model econometric** inovator pentru evaluarea riscului, validat statistic.
- S-au identificat predictorii semnificativi: consum de alcool, fumat, educație scăzută, greutate fetală.
- Direcții viitoare: extinderea la nivel național, integrarea datelor genetice, imunologice și psihosociale.
- Am propus dezvoltarea unor instrumente digitale de screening și intervenții educaționale personalizate.

ANEXA 1- LISTA FIGURILOR INCLUSE ÎN TEZĂ

Titlul figurii	Pagina
Figura 5.1. Distribuția pacienților pe medii de locuit.	46
Figura 5.2. Distribuția parității în grupurile examinate.	46
Figura 5.3. Frecvența nașterii instrumentale în grupurile examinate.	48
Figura 5.4. Grafic de tip forest plot care arată asocierea predictorilor clinici analizați cu rezultatul urmărit.	49
Figura 5.5. Performanțele predictive ale performanțelor predictive pentru predicția PPH.	51
Figura 6.1. Stripplot - distribuția variabilei vârstă între cele trei grupuri.	60
Figura 6.2. Kernel density - distribuția variabilei vârstă între cele trei grupuri.	61
Figura 6.3. Stripplot - distribuția variabilei paritate între cele trei grupuri.	61

Figura 6.4. Kernel density - distribuția variabilei paritate între cele trei grupuri.	62
Figura 6.5. Stripplot - distribuția variabilei vârstă gestațională între cele trei grupuri.	62
Figura 6.6. Kernel density - distribuția variabilei vârstă gestațională între cele trei grupuri.	63
Figura 6.7. Stripplot - distribuția variabilei greutate la naștere între cele trei grupuri.	64
Figura 6.8. Kernel density - distribuția variabilei greutate la naștere între cele trei grupuri.	64
Figura 6.9. Stripplot - distribuția hemoglobinei preoperatorii între cele trei grupuri.	66
Figura 6.10. Kernel density - distribuția hemoglobinei preoperatorii între cele trei grupuri.	66
Figura 6.11. Stripplot - distribuția hematocritului preoperator între cele trei grupuri.	67
Figura 6.12. Kernel density - distribuția hematocritului preoperator între cele trei grupuri.	67
Figura 6.13. Stripplot - distribuția hemoglobinei postoperatorii între cele trei grupuri.	68
Figura 6.14. Kernel density - distribuția hemoglobinei postoperatorii între cele trei grupuri.	68
Figura 6.15. Stripplot - distribuția hematocritului postoperator între cele trei grupuri.	69
Figura 6.16. Kernel density - distribuția hematocritului postoperator între cele trei grupuri.	69
Figura 6.17. Stripplot - distribuția procentului de sânge pierdut între cele trei grupuri.	70
Figura 6.18. Kernel density - distribuția procentului de sânge pierdut între cele trei grupuri.	70
Figura 6.19. Stripplot - distribuția volumului de sânge pierdut intraoperator între cele trei grupuri.	71

Figura 6.20. Kernel density - distribuția volumului de sânge pierdut intraoperator între cele trei grupuri.	71
Figura 7.1. Compararea factorilor selecți de morbiditate între Grupul 1 și Grupul 2.	90
Figura 8.1. Estimarea Kaplan–Meier a supraviețuirii pentru cohorta studiată.	101
Figura 9.1. Distribuția piramidală a riscului anestezic în raport cu factorii exogeni	113

ANEXA 2- LISTA TABELELOR INCLUSE ÎN TEZĂ

Titlul tabelului	Pagina
Tabelul 1.1. Rezumat al modificărilor adaptative materne în sarcină. Adaptat după Kazma și colaboratorii (1).	7
Tabelul 1.2. Rezumat al efectelor clinice și capacității de transfer transplacentar a mai multor medicamente utilizate în practica anestezică. Adaptat după Griffiths și colaboratorii (2).	8
Tabelul 1.3. Afecțiuni care pot determina hemoragie antepartum semnificativă, precum și factorii de risc corespunzători. Adaptat după Battula și colaboratorii (3).	13
Tabelul 2.1. Managementul ELA.	27
Tabelul 5.1. Caracteristicile clinice ale principalelor grupuri de studiu.	47
Tabelul 5.2. Caracteristicile clinice ale principalelor grupuri de studiu.	49
Tabelul 5.3. Performanțele predictive ale algoritmilor de învățare automată pentru PPH și clasele sale.	50
Tabelul 6.1. Comparatie a caracteristicilor materne categorice între grupuri.	59

Tabelul 6.2. Comparație a caracteristicilor materne și neonatale continue între grupuri.	60
Tabelul 6.3. Comparație a valorilor parametrilor hematologici între grupuri.	65
Tabelul 6.4. Regresie logistică în vederea evaluării influenței caracteristicilor clinice materne și neonatale asupra utilizării unui regim terapeutic specific.	72
Tabelul 6.5. Efectul grupului asupra variabilelor dependente (model neajustat).	73
Tabelul 6.6. Efectul grupului asupra variabilelor dependente (model ajustat după vârstă).	74
Tabelul 6.7. Efectul grupului asupra variabilelor dependente (model ajustat după paritate).	75
Tabelul 6.8. Efectul grupului asupra pierderilor de sânge intraoperatorii.	75
Tabelul 6.9. Efectul mediu al tratamentului asupra celor tratați.	76
Tabelul 7.1. Date din istoricul personal matern.	89
Tabelul 7.2. Ratele morbidității materne în funcție de grupurile de studiu.	90
Tabelul 7.3. Factorii de risc materni care cresc morbiditatea.	91
Tabelul 7.4. Regresie logistică ce a evaluat asocierea dintre morbiditatea neonatală și prezența eclampsiei, ajustată în funcție de vârsta gestațională la naștere.	92
Tabelul 8.1. Caracteristicile clinice și demografice ale pacientelor incluse în studiu.	101
Tabelul 8.2. Rezultatele modelului de regresie Cox (metoda Breslow).	102
Tabelul 8.3. Rezultatele neonatale în cohorta evaluată.	102
Tabelul 9.1. Profilul de risc general al pacientelor incluse în studiu.	109
Tabelul 9.2. Rezultatele regresiei liniare multiple pentru scorul de risc anestezic.	110

Tabelul 9.3. Sumar al analizei de variație (ANOVA) pentru modelele de regresie.	111
Tabelul 9.4. Tabelul corelațiilor Pearson pentru variabilele analizate.	112

BIBLIOGRAFIE

1. Klein HH, Pich S. [Cardiovascular changes during pregnancy]. Herz. 2003;28(3):173-4.
2. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. Immunol Allergy Clin North Am. 2006;26(1):1-12.
3. Nassikas N, Malhamé I, Miller M, Bourjeily G. Pulmonary Considerations for Pregnant Women. Clin Chest Med. 2021;42(3):483-96.
4. Kazma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2020;47(4):271-85.
5. Jain A, Ramchandani S, Bhatia S. Gastrointestinal symptoms and disorders of gut-brain interaction in pregnancy. Indian J Gastroenterol. 2025.
6. Jee SB, Sawal A. Physiological Changes in Pregnant Women Due to Hormonal Changes. Cureus. 2024;16(3):e55544.
7. Anton C, Anton E, Drug VL, Stanciu C. [Hormonal influence on gastrointestinal reflux during pregnancy]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2003;107(4):798-801.
8. Radu VD, Vasilache IA, Costache RC, Scripcariu IS, Nemescu D, Carauleanu A, et al. Pregnancy Outcomes in a Cohort of Patients Who Underwent Double-J Ureteric Stenting- A Single Center Experience. Medicina (Kaunas). 2022;58(5).

9. Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(10):F1121-35.
10. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-14.
11. Yamashita M, Markert UR. Overview of Drug Transporters in Human Placenta. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):13149.
12. Kotta-Loizou I, Pritsa A, Antasouras G, Vasilopoulos SN, Voulgaridou G, Papadopoulou SK, et al. Fetus Exposure to Drugs and Chemicals: A Holistic Overview on the Assessment of Their Transport and Metabolism across the Human Placental Barrier. *Diseases*. 2024;12(6).
13. Zullino S, Buzzella F, Simoncini T. Nitric oxide and the biology of pregnancy. *Vascular Pharmacology*. 2018;110:71-4.
14. Tiboni GM, Ponzano A. Nitric oxide and teratogenesis: an update. *Curr Pharm Des*. 2014;20(34):5443-7.
15. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg*. 2003;97(3):718-40.
16. Sarnat HB. Sequences of synaptogenesis in the human fetal and neonatal brain by synaptophysin immunocytochemistry. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1105183.
17. Battula SP, Mohammed NHA, Datta S. Antepartum haemorrhage. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2021;31(4):117-23.
18. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(5):1200-4.
19. Hauspurg A, Jeyabalan A. Postpartum preeclampsia or eclampsia: defining its place and management among the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2s):S1211-s21.

20. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e60.
21. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8.
22. Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 1):337-48.
23. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):49.e1-8.
24. Brandstetter M, Eiben C, Bogner G, Jacobs VR, Jaksch-Bogensperger H, Fazelnia C, et al. Evaluation of risk factors and pregnancy outcome of placenta previa in a long-term comparative single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2025;38(1):2498550.
25. Pinton A, Ornaghi S, Knight M, Sentilhes L, Donati S, Kayem G, et al. Management and outcomes of women with placenta accreta spectrum grade 3: an INOSS multicountry multiperiod population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2025;25(1):401.
26. Dixit P, Mishra TK, Nargawe D, Singh S. Maternal and Perinatal Outcome in Patients With Eclampsia: A Study Done at a Tertiary Care Centre. *Cureus.* 2023;15(9):e45971.
27. Huang H, Liu B, Gao X, Wang Y. Clinical Classification, Pregnancy Outcomes and Risk Factors Analysis of Severe Preeclampsia Complicated With HELLP Syndrome. *Front Surg.* 2022;9:859180.
28. Mazza GR, Youssefzadeh AC, Klar M, Kunze M, Matsuzaki S, Mandelbaum RS, et al. Association of Pregnancy Characteristics and Maternal Mortality With Amniotic Fluid Embolism. *JAMA Netw Open.* 2022;5(11):e2242842.
29. Anger H, Durocher J, Dabash R, Winikoff B. How well do postpartum blood loss and common definitions of

postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin? PLoS One. 2019;14(8):e0221216.

30. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33.

31. Lyndon A, Cape V. Maternal Hemorrhage Quality Improvement Collaborative Lessons. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2016;41(6):363-71.

32. Newsome J, Martin JG, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(4):266-73.

33. Ngene NC, Moodley J. Preventing maternal morbidity and mortality from preeclampsia and eclampsia particularly in low- and middle-income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;94:102473.

34. Miguil M, Chekairi A. Eclampsia, study of 342 cases. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(2):103-11.

35. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of symptoms immediately preceding eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2011;118(5):995-9.

36. Vousden N, Lawley E, Seed PT, Gidiri MF, Goudar S, Sandall J, et al. Incidence of eclampsia and related complications across 10 low- and middle-resource geographical regions: Secondary analysis of a cluster randomised controlled trial. *PLoS Med*. 2019;16(3):e1002775.

37. Ratsiatosika AT, Razafimanantsoa E, Andriantoky VB, Ravoavison N, Andrianampanalinarivo Hery R, Boukerrou M, et al. Incidence and natural history of preeclampsia/eclampsia at the university maternity of Antananarivo, Madagascar: high prevalence of the early-onset condition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(19):3266-71.

38. Judy AE, McCain CL, Lawton ES, Morton CH, Main EK, Druzin ML. Systolic Hypertension, Preeclampsia-Related Mortality, and Stroke in California. *Obstetrics & Gynecology*. 2019;133(6).

39. Bossung V, Fortmann MI, Fusch C, Rausch T, Herting E, Swoboda I, et al. Neonatal Outcome After Preeclampsia and HELLP Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Germany. *Front Pediatr*. 2020;8:579293.
40. Parker SE, Werler MM, Gissler M, Tikkanen M, Ananth CV. Placental abruption and subsequent risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29(3):211-9.
41. Brandt JS, Ananth CV. Placental abruption at near-term and term gestations: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2023;228(5):S1313-S29.
42. Shalaby AS, Shemies RS. Pregnancy-related acute kidney injury in the African continent: where do we stand? A systematic review. *Journal of Nephrology*. 2022;35(9):2175-89.
43. Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. *Anesth Analg*. 2009;108(5):1599-602.
44. Cheung AN, Luk SC. The importance of extensive sampling and examination of cervix in suspected cases of amniotic fluid embolism. *Arch Gynecol Obstet*. 1994;255(2):101-5.
45. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(5):445.e1-13.
46. Uszyński M, Uszyński W. Coagulation and fibrinolysis in amniotic fluid: physiology and observations on amniotic fluid embolism, preterm fetal membrane rupture, and pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(2):165-74.
47. Zhu C, Xu D, Luo Q. Fatal amniotic fluid embolism: incidence, risk factors and influence on perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(4):1187-94.