



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Modelare multidimensională în evaluarea nou-născuților cu restricție de creștere intrauterină

Doctorand: **Monica Gabriela POPA (HĂȘMĂȘANU)**

Conducător de doctorat: **Conf. Dr. Sorana D. BOLBOACĂ**

Cluj - Napoca 2016

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE.....	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	3
1. RESTRICȚIA DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ.....	5
1.1. Definiție	5
1.2. Incidența	5
1.3. Etiologie	6
1.4. Morbiditate, mortalitate.....	9
2. EXPRESIA RECEPTORILOR IGF-2 LA NOU-NĂSCUTUL CU RCIU.....	11
2.1. Receptorii IGF2.....	11
2.2. Legătura dintre IGF2 și hemangioame.....	12
2.3. Legătura dintre IGF2 și neoplasme	12
2.4. Nivelele IGF2 și sarcina.....	13
2.5. Modele experimentale.....	14
3. ASPECTE MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE ECOCARDIOGRAFICE LA NOU-NĂSCUTUL CU RCIU.....	18
3.1. Nou născutul cu restricție de creștere intrauterină	18
3.2. Evaluare morfologică ecocardiografică a nou-născutului cu restricție de creștere intrauterină.....	19
3.3. Evaluare funcțională ecocardiografică a nou-născutului cu restricție de creștere intrauterină	20
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	25
1. IPOTEZA DE LUCRU/OBIECTIVE.....	27
1.1. Abordarea retrospectivă.....	27
1.2. Abordarea prospectivă	27
2. METODOLOGIE GENERALĂ.....	27
2.1. Designul experimental pentru abordarea retrospectivă: obiectivele 1-3	27
2.2. Designul experimental pentru abordarea prospectivă	30
2.2.1. Designul experimental asociat Obiectivului 4	30
2.2.2. Designul experimental asociat Obiectivului 5	32
2.2.3. Designul experimental asociat Obiectivului 6	34
3. CREAREA ȘI IMPLEMENTAREA UNUI INSTRUMENT DE COLECTARE A DATELOR	35
3.1. Introducere.....	35
3.2. Scop.....	35
3.3. Material și metodă	36
3.4. Rezultate.....	37
3.5. Discuții	39
3.6. Concluzii.....	40
4. EVALUAREA RETROSPECTIVĂ A NOU NĂSCUTULUI CU RESTRICȚIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ	41
4.1. Factori parentali asociați cu restricția de creștere intrauterină pe o populație din Nord Vestul României.....	41
4.1.1. Introducere	41
4.1.2. Scop	42
4.1.3. Material și metodă	42
4.1.4. Rezultate.....	42
4.1.5. Discuții	45
4.1.6. Concluzii	47
4.2. Nou-născutul cu restricție de creștere intrauterină: Evoluția pe termen scurt.....	49
4.2.1. Introducere	49
4.2.2. Scop și obiective	50
4.2.3. Material și metodă	50
4.2.4. Rezultate.....	50

4.2.5. Discuții	54
4.2.6. Concluzii	56
4.3. Cum influențează restricția de creștere intrauterină antropometria și morbiditatea nou-născuților prematuri și respectiv nou-născuților la termen	57
4.3.1. Introducere	57
4.3.2. Scopul studiului	57
4.3.3. Material și metodă	58
4.3.4. Rezultate	58
4.3.5. Discuții	60
4.3.6. Concluzii	62
4.4. Limite ale studiului retrospectiv	63
5. EVALUAREA EXPRESIEI RECEPTORILOR IGF2 LA NOU-NĂSCUTUL CU RESTRICȚIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ	65
5.1. Introducere	65
5.2. Scop	65
5.3. Material și metodă	65
5.4. Rezultate	66
5.5. Discuții	72
5.6. Concluzii	74
6. MODELAREA EXPRESIEI ASPECTELOR MORFOLOGICE ȘI FUNCȚIONALE ECOCARDIOGRAFICE LA NOU NĂSCUTUL CU RESTRICȚIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ	75
6.1. Introducere	75
6.2. Scop și obiective	75
6.3. Material și metodă	75
6.4. Rezultate	76
6.4.1. Comparații RCIU vs. martor	76
6.4.2. Evoluția caracteristicilor cardiace în lotul cu RCIU la naștere comparativ cu evaluarea la 1 și 6 luni	79
6.5. Discuții	87
6.6. Concluzii	90
7. ANALIZA ASOCIERII DINTRE DATELE ECOCARDIOGRAFICE CU CARACTERELE ANTROPOMETRICE ȘI CU MORBIDITĂȚILE PRECOCE ȘI TARDIVE	91
7.1. Introducere	91
7.2. Scop și obiective	91
7.3. Material și metodă	91
7.4. Rezultate	92
7.5. Discuții	94
7.6. Concluzii	95
8. CONCLUZII GENERALE	97
9. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI	99
REFERINȚE	101
ANEXE	119

Cuvinte cheie: restricție de creștere intrauterină (RCIU), fișă de culegere a datelor în format printat (pCRF) fișă de culegere a datelor în format electronic (eCRF), factori de creștere de tip insulin 2 (IGF2), receptori ai factorilor de creștere de tip insulin 2 (IGF2R), polimorfism al IGF2 *Apal* (*Apal*), ultrasonografia cardiacă (USC), indice de performanță miocardică (MPI)

INTRODUCERE

Una din cauzele greutății mici la naștere o reprezintă restricția de creștere intrauterină (RCIU [1]) cu o incidență raportată în populația generală este de de 3-7% [2]. Restricția de creștere intrauterină este rezultatul unui proces complex și multifactorial cu efecte pe termen scurt și lung. Factorii materni, fetalii, placentari [30] pot interfera și pot determina hipoxie în perioada fetală iar fătul dezvoltă câteva mecanisme de adaptare care îi permit supraviețuirea dar aceste mecanisme de adaptare au consecințe pe termen scurt și lung [26]. Centralizarea circulației reprezintă un mecanism adaptativ al organismului la hipoxie în perioada fetală determinând dirijarea fluxului de sânge spre organele vitale, creier și cord. Afectarea miocardului fetal determină modificări în arhitectura cordului [15] care persistă și după naștere [151,155], modificări care pot sta la baza patologiei cardiace din perioada de adult [52]. Un mecanism important al dezvoltării îl reprezintă factorii de creștere din cadrul sistemul insulinelike (IGF) iar lipsa expresiei genetice a acestor factori duce la apariția tulburărilor de dezvoltare intra- și extrauterine [139]. Greutatea mică la naștere este un factor predictiv pentru supraviețuirea copilului, riscul de mortalitate infantilă fiind cu atât mai mare cu cât greutatea la naștere a fost mai mică. În prezent se încearcă să demonstreze existența unei legături între modificările adaptative din perioada fetală și morbiditățile din perioada de adult, în special în ceea ce privește patologia cardiacă. Este nevoie de o atenție specială pentru a depista categoria de copii cu risc și de a găsi un algoritm de prognostic al acestor copii pentru a putea supraveghea mai atent dezvoltarea acestor copii și de a interveni timpuriu.

Scopul tezei a fost de analiză multidimensională a nou-născutului cu restricție de creștere intrauterină. În cadrul acestei teze de doctorat mi-am propus să evaluez rolul IGF2, a receptorilor pentru IGF2 și a polimorfismului genetic în apariția restricției de creștere intrauterine și efectele restricției de creștere intrauterine asupra nou-născutului și în special asupra dezvoltării cordului. Evaluarea morfometrică și funcțională ecografică cardiacă a fost efectuată longitudinal prospectiv cu evaluare la naștere, la vârsta de 1 lună și la 6 luni. La baza culegerii datelor din studiul prospectiv a stat o fișă de culegere a datelor în format printat (pCRF) și în format electronic (eCRF), fișă care am elaborat-o special pentru studiul prospectiv [188].

Teza este alcătuită din două secțiuni distincte: stadiul actual al cunoașterii cuprinde datele necesare pentru stabilirea ipotezei de lucru și a elementelor contradictorii care există în literatură legat de nou-născutul cu restricție de creștere intrauterină urmată de o secțiune în care prezint rezultatele cercetării personale. Partea de contribuții personale prezintă o abordare retrospectivă în care am analizat consecințele pe termen scurt a restricției de creștere intrauterină asupra nou-născutului [228], cauzele care determinat apariția acestui tip de patologie [258] și influența asupra vârstei de gestație având în vedere că prematuritatea este de multe ori o consecință a restricției de creștere intrauterine [265]. A doua parte din **Contribuția personală** este o abordare prospectivă, cu o componentă transversală și una longitudinală de evaluare a nou-născuților cu restricție de creștere intrauterină pe o perioadă de 18 luni. Am evaluat influența factorilor de creștere din sistemul IGF mai precis a IGF2, a receptorilor pentru IGF2 și am analizat

[1] Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):290.e1-6.

[2] Romo A, Carceller R, Tobajas Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *J Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6(Suppl 3):332-336.

[30] Resnik R, Creasy RK Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK et al. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* 6th ed. Elsevier Saunders, 2009, pp. 743-755.

[26] Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008;371(9608):243-260.

[15] Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):143-153.

[151] Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Matyas M, Zaharie GC. Clinical and Echocardiographic Findings in Newborns of Diabetic Mothers. *Acta Clin Croat.* 2015;54(4):458-466.

[155] Tintu A, Rouwet E, Verlohren S, Brinkmann J, Ahmad S, Crispi F, et al. Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: mechanism, intervention, and long-term consequences. *PLoS One.* 2009;4:e5155.

[52] Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ. Health Perspect.* 2000;108:545-553.

[139] Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet.* 2005;37(9):1003-1007.

[188] Hasmasanu MG, Bolboacă SD, Jantschi L, Zaharie GC, Drugan TC. Design and Implementation of Data Collection Instruments for Neonatology Research. *Appl Med Inform* 2014;4(35):35-44.

[228] Hasmasanu MG, Bolboacă SD, Baizat MI, Drugan TC, Zaharie GC. Neonatal short-term outcomes in infants with intrauterine growth restriction. *Saudi Med J.* 2015; 36(8):947-953.

[258] Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Drugan TC, Matyas M, Zaharie GC. Parental Factors Associated with Intrauterine Growth Restriction. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(11-12):701-706.

[265] Hășmășanu MG, Baizat MI, Bolboacă SD, Drugan TC, Matyas M, Zaharie GC. How intrauterine growth restriction influence anthropometry and morbidities of pre-term and respectively term infants? In: Dumitrașcu DL, Portincasa P. *Proceedings of the 49th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation*, ISBN 978-88-7587-719-4, 2015, pp. 203-209.

polimorfismul genetic pentru IGF2 *Apal* a nou-născutul cu restricție de creștere intrauterină comparativ cu nou-născutul cu dezvoltare corespunzătoare vârstei. Având în vedere efectele restricției de creștere intrauterină asupra cordului am efectuat o evaluare morfometrică și funcțională la naștere, la vârsta de 1 lună și respectiv la 6 luni.

Cercetarea de față a fost posibilă prin finanțarea oferită de busa POSDRU din cadrul proiectului „Model colaborativ instituțional pentru translarea cercetării științifice biomedicale în practica clinică - TRANSCENT” Contract nr. POSDRU/159/1.5/S/138776. Studiile au fost aprobate de Comitetul de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul I. Crearea și implementarea unui instrument de colectare a datelor

Scop: proiectarea unui formular de colectare a datelor pe suport de hârtie (pCRF) și implementarea acestuia în format electronic (eCRF) pentru managementul datelor în cadrul unui studiu prospectiv observațional cu urmărirea realizată pe nou-născuții cu restricție de creștere intrauterină.

Material și metodă. CRF-ul și implementarea acestuia a fost creat cu scopul de a evalua din punct de vedere clinic (antropometric) și paraclinic (evaluări biochimice și evaluare imunologică prin dozarea IGF2 și a receptorilor) nou-născuții cu restricție de creștere intrauterină (RCIU). pCRF a fost proiectat pentru a fi utilizat în domeniul clinic fiind conceput pentru a maximiza numărul de câmpuri pe pagină. Pentru a reduce costurile de imprimare am creat pe CRF o pagină pentru colectarea de date longitudinale și o singură pagină pentru colectarea de date de bază. Un corespondent electronic de colectare a datelor (eCRF) a fost de asemenea implementat ca etapă preliminară prelucrării statistice a datelor. Implementarea eCRF s-a făcut folosind platforma Microsoft Excel. eCRF a fost creat folosind Microsoft Excel XP pentru Windows, care rulează sub Windows XP pe un Intel Pentium dual CPU 2.20GHz @ și 2 GB de RAM.

Rezultate. Au fost elaborate două instrumente de colectare a datelor pentru a asigura managementul datelor pentru un studiu observațional longitudinal. Primul instrument, pCRF a fost creat pentru a fi folosit de în colectarea de date observaționale referitoare la subiecții incluși în studiu. Am creat două forme pentru pCRF, unul pentru datele de referință, iar celălalt pentru colectarea datelor longitudinale. Pentru a face transferul în format electronic, fiecare variabilă identificată a fost definită într-un tabel asociat eCRF numit dicționar de date. Pentru a respecta confidențialitatea și pentru a proteja datele medicale nici o variabilă de identificare a pacientului nu a fost inclusă în formularul electronic eCRF, pentru fiecare subiect inclus în studiu am alocat un număr de identificare de patru cifre. Când am implementat formatul electronic eCRF, pentru a evita erorile de introducere a datelor, am folosit chei de recunoaștere și s-au impus intervalele în care fiecare variabilă poate lua valori. Pentru fiecare variabilă a fost definit un mesaj de intrare și a fost definit și un mesaj de eroare care apare în cazul în care datele de intrare nu corespund cu tipul impus și gama de date. Valorile calculate implementate (cum ar fi indicii de masă corporală) sau clasificări (cum ar fi clasele pe baza indicelui de masă corporală) apar în mod automat și sunt calculate pe baza datelor brute incluse în formular. eCRF este funcțional pe Microsoft Excel XP, 2003, 2007 și 2010. Implementarea formulelor asociate variabilelor secundare a fost verificată iar precizia (definită ca "true" / ieșire "corect") valorilor calculate sau clasificărilor au fost, de asemenea, cu atenție verificate pentru a asigura o validitate a datelor incluse în eCRF.

Concluzie. Un formular de colectare a datelor clinice pe suport de hârtie a fost creat pentru colectarea de date clinice pentru un studiu cu urmărirea a subiecților. Instrumentul de colectare a datelor electronic s-a implementat în Microsoft Excel care s-a dovedit o alternativă fiabilă ca instrument de gestionare a datelor de cercetare.

Partea de contribuții personale realizată pe subiecți umani este alcătuită din un studiu cu colectarea retrospectivă a datelor în care am analizat consecințele pe termen scurt a restricției de creștere intrauterină asupra nou-născutului pe o perioadă de 2,5 ani, un studiu transversal în care am evaluat sistemul IGF2, receptorul de tip 2, polimorfism pentru IGF2 și un studiu prospectiv cu durată de 1 an și 6 luni, în care am evaluat în dinamică (la naștere, 1 lună și 6 luni) modificările morfologice și funcționale cardiace prezente la nou-născutul cu RCIU. Analiza statistică a prezentei lucrări a fost de tip descriptiv și analitic. Analiza statistică a fost efectuată cu programul Statistica (v. 8.1) la un nivel de semnificație de 5%. Reprezentările grafice au fost realizate cu Microsoft Excel.

Studiul II. Evaluarea retrospectivă a nou-născutului cu restricție de creștere intrauterină

II.1. Factori parentali asociați cu restricția de creștere intrauterină pe o populație din Nord Vestul României

Scop: evaluarea influenței factorilor materni și paterni la nou-născuții cu RCIU comparativ cu nou-născuții fără RCIU pentru o populație din România de la nivelul unei maternități de nivel 3 pe o perioadă de 2,5 ani (ianuarie 2012-iunie 2014).

Material și metodă. S-a efectuat un studiu retrospectiv observațional în cadrul Spitalului Județean de Urgență din Cluj-Napoca. Am înregistrat un număr total de 150 nou-născuți cu RCIU internați în Clinica Ginecologie I, Secția Neonatologie pe perioada investigată iar pentru un număr de 140 nou-născuți cu RCIU am identificat câte un martor pereche astfel încât am evaluat 280 subiecți (140 lot studiu și 140 lot martor). Pentru aceste loturi am evaluat factorii materni și paterni din perioada sarcinii și influența acestora asupra dezvoltării nou-născutului.

Rezultate. Majoritatea nou-născuților incluși în studiu au fost de sex feminin (62,86% [54,29–70,71]), procentul fiind semnificativ mai mare comparativ cu nou-născuții de sex masculin (statistica $Z=-6,29$, $p<0,001$). Vârsta maternă și paternă a fost semnificativ mai mică în lotul cu RCIU comparativ cu lotul martor ($p=0,041$ respectiv $p=0,028$). Hipertensiunea arterială a fost prezentă la lotul caz la 37 mame (26,43% [19,29–34,28]) iar în grupul martor la 19 gravide (13,57% [8,58–19,99]). În majoritatea cazurilor, hipertensiunea arterială a fost diagnosticată în sarcină (caz: 91,89% [78,45–97,22] vs. martor: 84,21% [58,17–94,46]). Un procent semnificativ mai mare de hipertensiune arterială diagnosticată în timpul sarcinii a fost identificată în grupul cu RCIU (statistica McNemar=6,98, $p=0,008$). Pentru a identifica factorii parentali semnificativi care influențează apariția RCIU datele au fost analizate prin aplicarea modelului de regresie logistică iar hipertensiunea arterială maternă a fost demonstrat ca fiind un factor de risc important în apariția RCIU (OR=2,41, IC95% [1,29–4,52]).

Concluzii. Vârsta mamei și a tatălui au fost semnificativ mai mici în lotul cu RCIU comparativ cu lotul martor. Un procent semnificativ mai mare de mame au prezentat hipertensiune arterială în lotul cu RCIU comparativ cu lotul martor. Regresia logistică a demonstrat că hipertensiunea arterială maternă reprezintă un factor de risc pentru RCIU.

II.2. Nou-născutul cu restricție de creștere intrauterină: Evoluția pe termen scurt

Scop: caracterizarea din punct de vedere antropometric, clinic și respectiv a morbidităților precoce a nou-născutului cu RCIU.

Material și metodă. În lotul de studiu au fost incluși nou-născuți cu restricție de creștere intrauterină, definit ca nou-născutul cu greutate sub percentila 10. Lotul martor a fost constituit din nou-născuți de același gen, vârstă de gestație, născuți în același an fără RCIU. Raportul între lot caz și martor a fost de 1:1. Din foile de observație au fost colectate: date antropometrice, date despre naștere, date clinice și date paraclinice.

Rezultate. În lotul de studiu au fost identificați un număr total de 150 de nou-născuți cu RCIU (lotul caz) pe perioada studiată aceasta reprezentând o incidență de 3,13%. Un procent semnificativ mai mare de nou-născuți în lotul destudiu (66,90% [58,46–74,64]) au fost născuți prin secțiune cezariană comparativ cu lotul martor (46,48% [38,03–54,92]; statistica $Z=-5,17$, $p<0,001$). Datele antropometrice legate de greutate, talie, indice ponderal, perimetru cranian au fost semnificativ mai mici pentru lotul cu RCIU ($p<0,001$). Dintre comorbiditățile investigate trei din cele opt au fost cu incidență diferită pentru cele 2 loturi. Hemoragia cerebrală ($p<0,05$) și hipoglicemia ($p<0,001$) au fost semnificativ mai frecvente la lotul cu RCIU comparativ cu lotul martor ($p<0,001$). Traumatismul obstetrical la naștere de tipul echimoze (8 cazuri), cap succedaneum (11 cazuri), cefalhematom (2 cazuri) au fost semnificativ mai frecvente la grupul martor comparativ cu lotul cu RCIU. Numărul de zile de spitalizare a fost semnificativ mai mare la lotul cu RCIU comparativ cu lotul martor (caz: median = 9, (Q1–Q3)=(5–16,75); martor: median = 5, (Q1–Q3)=(4–8); $p<0,001$). Analiza de regresie logistică efectuată pentru a determina existența unei legături între RCIU și caracteristicile nou-născuților a identificat 2 factori de risc pentru acest tip de patologie: talia și hipoglicemia. Conform rezultatelor obținute talia este de 1,3 ori mai redusă (OR=1,28, IC95% [1,11–1,48]) iar hipoglicemia este de 5 ori mai frecventă (OR=4,76, IC95% [1,71–13,25]) la nou-născuții cu RCIU comparativ cu cei fără RCIU.

Concluzii. Un procent semnificativ mai mare de nou-născuți cu RCIU au avut hipoglicemie și hemoragie cerebrală comparativ cu lotul martor. Talia și hipoglicemia au fost identificați ca factori de risc semnificativi pentru RCIU. Numărul de zile de spitalizare a fost semnificativ mai mare la nou-născuții cu RCIU comparativ cu lotul martor. Numărul de nou-născuți prin secțiune cezariană a fost semnificativ mai mare în lotul caz.

II.3.Cum influențează restricția de creștere intrauterină antropometria și morbiditatea nou-născuților prematuri și respectiv nou-născuților la termen

Scop: evaluarea influenței caracteristicilor antropometrice și a co-morbidităților asupra nou-născutului prematur și respectiv la termen, ambii cu RCIU comparativ cu nou-născutul prematur și respectiv la termen fără RCIU.

Material și metodă. Următoarele variabile de clasificare au fost folosite în colectarea datelor: nou-născuții cu vârsta de gestație mai mică de 37 săptămâni au fost definiți ca și nou-născuți prematuri iar nou-născuții între 37 de săptămâni inclusiv și 41 și 6 zile vârstă de gestație sunt nou-născuți la termen. Greutatea de la naștere (conform clasificării internaționale a bolilor versiunea 10: LBW (low birth weight)= greutate mică < 2500g (ICD,10: P07.1); VLBW (very low birth weight)= greutate foarte mică < 1500g (ICD,10: P07.1); ELBW (extremely low birth weight)= greutate extrem de mică < 1000g (ICD,10: P07.0)

Rezultate. Au fost evaluați 142 de nou-născuți care au îndeplinit criteriile de includere în studiu (RCIU și martor), 51 prematuri (35,92%, IC95% [28,17–44,361]) și 91 nou-născuți la termen (64,08%, IC95% [55,64–71,83]). Un procent semnificativ mai mare de subiecți de sex feminin s-au înregistrat în ambele subgrupuri de prematuri și nou-născuți la termen (prematuri:F(66,67%):M(33,33%)=2,00; la termen:F(60,44%):M(39,56%) = 1,53, $p < 0,001$). Nașterea prin secțiune cezariană a fost mai frecventă la lotul cu copii prematuri (statistica $Z = -4,09$; $p < 0,001$) și lotul cu copii la termen (statistica $Z = -2,67$; $p = 0,008$) care au asociat și RCIU. Numărul de zilele de recuperare a greutății a fost mai mic la lotul cu prematuritate și RCIU (7 zile [4–11]) comparativ cu lotul de martor (9 zile [6–12]). Caracteristicile antropometrice au fost semnificativ mai mici la cei născuți la termen respectiv născuți prematur care asociază RCIU comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$). Dintre morbidități: hemoragia cerebrală ($p = 0,014$), ischemia cerebrală, sepsisul tardiv și enterocolita ulceronecrotică au fost prezente exclusiv la nou-născuții prematuri și cu frecvență mai mare la cei care asociau și RCIU. Un procent semnificativ mai mare de nou-născuți cu prematuritate și RCIU au prezentat hipoglicemie comparativ cu lotul martor ($p < 0,01$) și aceeași frecvență crescută s-a observat la lotul cu nou-născuți la termen și RCIU comparativ cu lotul martor ($p < 0,0001$).

Concluzii. Nou-născuții prematuri dar și cei la termen care asociază RCIU sunt mai mici comparativ cu lotul de martor. Hipoglicemia este o caracteristică a nou-născuților cu RCIU. Hemoragia cerebrală caracterizează nou-născuții care asociază prematuritate și RCIU.

Studiul III. Evaluarea expresiei IGF2 la nou-născutul cu restricție de creștere intrauterină

Scopul acestui studiu a fost de evaluare imunologică prin dozarea serică a factorilor de creștere IGF2 și a IGF2 receptor și polimorfismul pentru IGF2 a nou-născutului cu restricție de creștere intrauterină (RCIU). Evaluarea nivelului seric a IGF2, respectiv a receptorului pentru IGF2 și polimorfismul IGF2 de tip *Apal* în sângele din cordonul ombilical la nou-născutul cu restricție de creștere intrauterină (RCIU).

Material și metodă. Studiul a fost transversal și s-a desfășurat în perioada iunie 2014-iunie 2015 pe un eșantion de nou-născuți din cadrul Spitalului Clinic Județean Cluj-Napoca, Clinica Ginecologie 1, Neonatologie.

Rezultate. Un număr de 40 de nou-născuți cu restricție de creștere intrauterină și 21 nou-născuți cu greutate corespunzătoare vârstei de gestație (martor) au fost incluși în studiu. Eșantionul studiat a fost format din 35 nou-născuți de gen feminin și 26 de gen masculin (statistica $Z = -2,33$, $p = 0,019$), majoritatea subiecților incluși în studiu provenind din prima naștere. Hipertensiunea de sarcină a fost identificată exclusiv la lotul cu RCIU, fiind prezentă la 30% din cazuri (IC95% [17,56–47,44]). În lotul cu RCIU, vârsta de gestație la care s-a pus diagnosticul de restricție de creștere fetală a variat de la 20 săptămâni la 41 de săptămâni, 7,5% din subiecții incluși în lotul cu RCIU nu au fost dispensarizați în perioada prenatală. Valorile IGF2 au variat în aceleași intervale atât la lotul cu RCIU cât și la lotul martor, fără a exista diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$). Valorile IGF2R au avut nivele serice similare la cele două loturi, fără a exista o diferență semnificativă statistic ($p = 0,941$). Evaluarea polimorfismului pentru IGF2 pe grupe de vârstă gestațională a evidențiat o prezență semnificativ mai mare a variantei A/G la nou-născuții prematuri. S-a evidențiat o relație între nivelul seric al IGF2R și polimorfismul genetic al IGF2 relația fiind semnificativă statistic doar pentru lotul martor. Valoarea serică a IGF2 și a IGF2R nu s-a corelat pozitiv cu morbiditățile prezente în perioada neonatală pentru ambele loturi. Valoarea serică medie a IGF2R s-a corelat semnificativ statistic cu polimorfismul tip A/G și respectiv G la lotul martor iar la lotul cu RCIU a fost mai mică la cei care cu polimorfism G/G și cu valoare mai mare la cei cu fenotip A însă fără semnificație statistică ($p > 0,05$). Analiza genotipului s-a realizat la 90,16% din subiecții incluși în analiză deoarece în 6 cazuri (5 din lotul cu RCIU și 1 din lotul martor) serul a fost coagulat. Rezultatele genotipării IGF2 s-au dovedit a respecta echilibrul Hardy-Weinberg. Au fost identificate diferențe semnificative în cazul frecvenței genotipurilor pentru lotul cu

RCIU comparativ cu lotul martor ($p > 0,20$). Alela G s-a dovedit mai frecvent întâlnită în ambele loturi comparativ cu alele A ($p < 0,002$). Ca și factor de risc pentru RCIU nu am avut predominanță nici a alelelor dar nici a genotipului (alela G ca și factor de risc: $1,15 \leq OR \leq 2,00$, $IC95\% [0,3-14]$). Nou-născuții cu RCIU cu genotip A/G au avut valori semnificativ mai mari ale IGF2 comparativ cu lotul martor cu genotip A/G ($p = 0,048$). Nu am obținut alte diferențe semnificative în ceea ce privește valoarea IGF2 și a IGF2R.

Concluzii Valoarea serică a IGF2R s-a corelat semnificativ la cei fără RCIU cu polimorfismul tip A/G și respectiv alela G. Polimorfismul a IGF2 pe grupe de vârstă gestațională a evidențiat o prezență semnificativ mai mare a variantei A/G la nou-născuții prematuri. Valoarea serică a IGF2R la cei cu RCIU este mai mică la cei cu polimorfism de tip G/G sau A/G comparativ cu cei cu polimorfism tip A/A.

Studiul IV. Modelarea expresiei aspectelor morfologice și funcționale ecocardiografice la nou născutul cu restricție de creștere intrauterină

Scopul studiului a fost de a evalua ecocardiografic funcția cardiacă a inimii stângi a nou-născutul cu RCIU din punct de vedere morfologic (utilizând scorul Z) și funcțional.

Material și metodă. Designul experimental a fost prospectiv, longitudinal (cu urmărire), efectuat în Departamentul de Neonatologie Clinica Obstetrică Ginecologie 1 din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca pe o perioadă de 1 an și 6 luni (iunie 2014- decembrie 2015). Evaluarea ecocardiografică s-a realizat în primele 24 ore de la naștere pentru toți subiecții incluși în studiu, la o lună și respectiv la 6 luni postnatal pentru grupul cu RCIU. Evaluarea dimensiunilor ventriculului stâng am efectuat-o în secțiunea parasternal ax lung, în modul M conform ghidului și recomandărilor Asociației Americane de Ecocardiografie, Asociației Europene de Ecocardiografie și de Cardiologie Pediatrică. Dimensiunile ventriculului stâng măsurate la ambele loturi au fost corelate cu standardele existente prin scorul Z corespunzător indicelui de suprafață corporeal utilizând formula lui Haycock.

Rezultate. Caracteristicile ecografice de morfologie cardiacă stângă au identificat diferențe semnificative statistic între grupul cu RCIU și martor în ceea ce privește dimensiunile septului interventricular în sistolă, dimensiunea VS (ventriculului stâng) la sfârșitul diastolei, și respectiv dimensiunea peretelui posterior al VS ($p < 0,05$). Dimensiunile cordului nou-născutului cu RCIU au fost mai mici comparativ cu cei din lotul martor. Interpretarea pe baza scorului Z a identificat următoarele: dimensiunea septului interventricular în diastolă a fost patologică la 2 subiecți din grupul cu RCIU (5,00%), dimensiunea ventriculului stâng la sfârșitul diastolei s-a dovedit a fi patologică la 9 subiecți din grupul cu RCIU (22,50%), dimensiunea ventriculului stâng la sfârșitul sistolei s-a dovedit a fi patologică la 2 subiecți din grupul cu RCIU (5,00%) și dimensiunea peretelui posterior al ventriculului stâng s-a dovedit a fi patologică la 3 subiecți din grupul cu RCIU. Din punct de vedere la funcției sistolice și diastolice, au fost identificate diferențe semnificative între grupuri doar în ceea ce privește funcția sistolică tradusă prin indicele de performanță miocardică (MPI) cu valori semnificativ mai mari în grupul subiecților cu RCIU (MPI la cei cu RCIU vs. martor $0,44 \pm 0,10$ vs. $0,37 \pm 0,07$ $p = 0,008$). În nici un grup valoarea E/A nu a fost mai mare de 2. Disfuncția sistolică a fost identificată la 40,00% din subiecții cu RCIU și respectiv la 4,76% din subiecții grupului martor, existând o asociere semnificativă statistic între disfuncția sistolică reflectată de MPI și RCIU. Abilitatea $MPI > 0,47$ ca test diagnostic a fost investigată și următorii parametri au fost obținuți: sensibilitate = 40,00% [24,86–56,67], specificitate = 95,24% [76,18–99,88], valoarea predictivă pozitivă = 94,12% [71,31–99,85], valoarea predictivă negativă = 45,45% [30,39–61,15]. În lotul cu RCIU am avut 2 decese în perioada neonatală ambii nou-născuți cu prematuritate și RCIU care au prezentat hipotensiune și suport inotrop de tip Dopamină și cu MPI peste valoarea normală. Lactatul care este un marker al suferinței fetale a prezentat corelație semnificativă cu talia, perimetrul cranian, dimensiunea septului interventricular în sistolă și respectiv în diastolă și cu fracția de scurtare.

Evaluarea longitudinală la cei cu RCIU s-a efectuat pe 36 subiecți, 2 subiecți fiind decedați și 2 pierduți din studiu prin neprezentarea la evaluare la o lună și respectiv 33 subiecți, 2 decedați și 5 neprezentați la evaluarea la 6 luni. Opt (22,22%) din subiecții cu RCIU au avut valori ale dimensiunii septului interventricular în sistolă mai mici sau egale cu cele obținute la evaluarea la o lună în comparație cu evaluarea din prima zi de viață. Dimensiunile cordului nou-născuților cu RCIU au fost semnificativ mai mari la vârsta de 1 lună și respectiv de 6 luni. Scorurile Z nu au avut valori patologice la determinările de la 6 luni la nici unul din cazuri. Patrusprezece subiecți cu RCIU (38,89%) au prezentat valori ale indicele de performanță miocardică mai mari sau egale la determinarea de la o lună comparativ cu valorile din prima zi de viață. Valorile indicelui de performanță cardiacă la 6 luni au fost mai mici comparativ cu valorile de la naștere cu o singură excepție. Analizând relația între vârsta de gestație și datele de morfometrie și de funcție cardiacă de la vârsta de 1 lună și respectiv la 6 luni am obținut corelații semnificative pentru dimensiunile cavității ventriculului stâng în

sistolă ($R > 0,438$, $p < 0,008$) și diastolă ($R > 0,467$, $p < 0,006$), peretele posterior al VS (6 luni: $R = 0,431$, $p = 0,012$) și pentru raportul E/A ($R > 0,428$ ($p < 0,013$)).

Analizând greutatea de la naștere și datele de morfometrie și de funcție cardiacă de la vârsta de 1 lună și respectiv la 6 luni am obținut corelații semnificative pentru dimensiunile septului interventricular în sistolă și diastolă, pentru dimensiunile cavității ventriculului stâng în sistolă și diastolă și pentru raportul E/A.

Concluzii. Nou-născutul cu RCIU prezintă dimensiunile ventriculului stâng la sfârșitul diastolei, a septului interventricular în sistolă și a peretelui posterior semnificativ statistic mai mici comparativ cu cele ale nou-născutului cu dezvoltare corespunzătoare vârstei. Indicele de performanță miocardică la naștere este cu valori semnificativ mai mari la nou-născuții cu RCIU comparativ cu nou-născutul cu dezvoltare corespunzătoare vârstei. Dimensiunea cordului nou-născutului cu RCIU are tendință de a crește cu vârsta în timp ce indicele de performanță miocardică are tendință să scadă cu vârsta.

Studiul V. Analiza asocierii dintre datele ecocardiografice cu caracterele antropometrice și cu morbiditățile precoce și tardive

Scopul studiului a fost elaborarea unui scor ecocardiografic care este format din elemente de morfometrie și elemente funcționale și analiza acestuia în raport cu câteva elemente clinice și imunologice.

Material și metodă. Variabila de interes în această analiză a fost scorul cardiac. Fiecare din următoarele criterii au fost incluse în acest scor: sept interventricular la sfârșitul diastolei peste două deviații standard față de normal (1 punct), perete posterior al VS peste două deviații standard față de normal (1 punct) și indicele de performanță miocardică peste 0,47 (1 punct). Valoarea maximă pe care acest scor o poate lua este astfel 3. Scorul a fost calculat pentru toți subiecții cu RCIU incluși în studiu la naștere, la 1 lună și respectiv 6 luni. S-a evaluat ritmul de creștere în greutate la 1 lună și respectiv 6 luni relativ la greutatea la naștere cu ajutorul următoarelor clasificări: ritm de creștere (RC) cu cel puțin 500g la 1 lună și respectiv 3250g la 6 luni ritm de creștere de 500g la 1 lună și respectiv 3250g la 6 luni (RC ideal, RC = ritm de creștere).

Rezultate. Valoarea maximă a scorului cardiac la naștere pe eșantionul studiat a fost de 1, fără a exista diferențe semnificative statistic între numărul de subiecți de gen masculin și respectiv feminin cu scor egal cu 1. Ritmul de creștere ideal nu a fost respectat la 88% din cazuri la vârsta de 1 lună și respectiv la 17,33% la vârsta de 6 luni. Numărul de zile de recuperare a greutății de la naștere și ziua în care s-a ajuns la alimentația enterală totală nu a diferit semnificativ pentru nou-născuții cu RCIU de gen feminin comparativ cu cei de gen masculin.

Analiza de regresie logistică a identificat IGF2R ca fiind un factor semnificativ pentru scorul cardiac la naștere ($p = 0,007$) fără a se putea evidenția același aspect și la vârsta de 1 lună ($p > 0,05$).

Subiecții cu scor cardiac la naștere egal cu 1 au valori semnificativ mai mici ale IGF2R comparativ cu subiecții cu scor cardiac la naștere egal cu zero (Scor cardiac = 1: mediana = 51457, (Q1-Q3) = (49205-56394); Scor cardiac = 0: mediana = 60073, (Q1-Q3) = (52801-63336); statistica Mann-Whitney = 161, $p = 0,004$). Scorul cardiac la 1 lună și respectiv la 6 luni s-a asociat cu clasa genetică cu risc dovedit la adulți. Asocierea dintre scorul cardiac la vârsta de 1 lună a arătat pentru nou-născuții cu RCIU și genotipul cu risc de tip G/G și A/G predominanța scorului cardiac mai mare sau egal cu 1. Același aspect fiind regăsit și la evaluarea scorului cardiac la vârsta de 6 luni. Analiza evaluării neurologice a arătat că 22 din nou-născuții cu RCIU au avut tulburări neurologice pe parcursul a primelor 6 luni de viață. În marea majoritate a cazurilor (90,9%) tulburările neurologice au fost minore de tipul hipotonie iar 2 cazuri au prezentat tendință la dezvoltare spastică iar scorul cardiac la 6 luni s-a dovedit a fi asociat cu modificările neurologice. Analiza morbidităților asociate a evidențiat prezența hidronefrozei bilaterale diagnosticată antenatal la 1 caz, cheilognatopalatoschizis la 2 cazuri, un caz cu hipotiroidism dovedit la vârsta de 1 lună și la care s-a instituit tratament cu Levotiroxină, un caz cu izoimunizare Rh și un caz care a provenit din mamă cu sferocitoză ulterior confirmată și la copil și 2 cazuri de hipospadias.

Concluzii. Analiza de regresie logistică a identificat IGF2R ca fiind un factor semnificativ pentru scorul cardiac la naștere. Subiecții cu scor cardiac la naștere egal cu 1 au valori semnificativ mai mici ale IGF2R comparativ cu subiecții cu scor cardiac la naștere egal cu zero. Genotipul cu risc de tip G/G și A/G predominanța scorului cardiac mai mare sau egal cu 1 la vârsta de 1 lună și la 6 luni.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE

Dintre contribuțiile originale ale tezei menționez:

- Lucrarea de față a urmărit evaluarea multidimensională a nou-născutului cu restricție de creștere intrauterină, evaluarea factorului de creștere de tip IGF2 și a receptorului de tip IGF2R, a efectelor pe termen scurt și lung fiind printre puținele lucrări pe domeniul de neonatologie care abordează această temă.
- Pentru buna desfășurare a cercetării am elaborat un formular de culegerea datelor pe suport de hârtie cu particularități pentru categoria de patologie studiată și care a permis managementul direct al datelor rezultate din cercetarea clinică. S-au elaborat și s-au aplicat regulile de validare caracteristice pentru a preveni erorile de introducere a datelor în formularul electronic.
- Cercetarea de față prezintă prima evaluare a sistemului tip insuline-like, cu analiza IGF2 și a receptorilor IGF2 la nou-născuții cu RCIU din cadrul unei maternități de nivel 3 din România. Valorile serice ale IGF2 și a receptorilor IGF2 au avut nivele similare la nou-născuții cu RCIU comparativ cu cei cu dezvoltare corespunzătoare.
- Am analizat polimorfismul *Apal*, genotipurile G/G și A/G fiind reportate ca factor de risc pentru dezvoltarea patologiei renale, obezitate, patologie cardiovasculară la adult. În studiul nostru am evaluat pentru prima dată pe o populație din România acest polimorfism al IGF2 la nou-născuții cu restricție de creștere intrauterină comparativ cu cei cu dezvoltare corespunzătoare vârstei.
- Deoarece studiile experimentale pe șoareci au arătat că feții supuși procesului de hipoxie în timpul gestației au prezentat hipertrofie interventriculară asimetrică am realizat prima evaluare morfologică și funcțională cardiacă a nou-născutului cu RCIU. Măsurătorile ecocardiografice au fost efectuate în rimele 24 ore și ulterior la o lună și la 6 luni urmărind astfel dezvoltarea cordului. Indicele de perfuzie miocardică este semnificativ mai mare la cei cu RCIU comparativ cu nou-născuții cu dezvoltare corespunzătoare vârstei și cu asociere semnificativă între disfuncția sistolică reflectată de MPI și RCIU.
- Am elaborat un scor cardiac pentru hipertrofia cardiacă stângă, cu valori semnificative dacă valoarea este mai mare decât unu. Analiza de regresie logistică a identificat IGF2R ca fiind un factor semnificativ pentru scorul cardiac la naștere.
- Subiecții cu scor cardiac la naștere egal cu 1 au valori semnificativ mai mici ale IGF2R comparativ cu subiecții cu scor cardiac la naștere egal cu zero.
- Genotipul de tip G/G și A/G s-a asociat cu predominanța scorului cardiac mai mare sau egal cu 1 la vârsta de 1 lună și respectiv 6 luni.



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ABSTRACT OF PhD THESIS

Multi-Dimensional Modelling in the Assessment of Newborns with Intrauterine Growth Restriction

Ph.D. Student: **Monica Gabriela POPA (HĂȘMĂȘANU)**

Ph.D. Scientific Coordinator: **Assoc. Prof. Dr. Sorana D. BOLBOACĂ**

CONTENTS OF THE PHD THESIS

INTRODUCTION	1
THE CURRENT STATUS OF THE RESEARCH	3
1. THE INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION	5
1.1. <i>Definition</i>	5
1.2. <i>Incidence</i>	5
1.3. <i>Etiology</i>	6
1.4. <i>Morbidity, mortality</i>	9
2. THE EXPRESSION OF IGF-2 RECEPTORS IN THE NEWBORN WITH IUGR.....	11
2.1. <i>IGF2 Receptors</i>	11
2.2. <i>The link between IGF2 and hemangiomas</i>	12
2.3. <i>The link between IGF2 and neoplasms</i>	12
2.4. <i>The levels of IGF2 and the pregnancy</i>	13
2.5. <i>Experimental models</i>	14
3. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL ECHOCARDIOGRAPHIC ASPECTS IN THE NEWBORN WITH IUGR	18
3.1. <i>The newborn with intrauterine growth restriction</i>	18
3.2. <i>Morphological echocardiographic assessment of the newborn with intrauterine growth restriction</i>	19
3.3. <i>Functional echocardiographic assessment of the newborn with intrauterine growth restriction</i>	20
PERSONAL CONTRIBUTION	25
1. HYPOTHESIS/OBJECTIVES.....	27
1.1. <i>Retrospective approach</i>	27
1.2. <i>Prospective approach</i>	27
2. GENERAL METHODOLOGY	27
2.1. <i>The experimental design for the retrospective approach: objectives 1-3</i>	27
2.2. <i>The experimental design for the prospective approach</i>	30
2.2.1. The experimental design associated to Objective no. 4	30
2.2.2. The experimental design associated to Objective no. 5	32
2.2.3. The experimental design associated to Objective no. 6	34
3. CREATING AND IMPLEMENTING A DATA-COLLECTION INSTRUMENT	35
3.1. <i>Introduction</i>	35
3.2. <i>Aim</i>	35
3.3. <i>Material and method</i>	36
3.4. <i>Results</i>	37
3.5. <i>Discussions</i>	39
3.6. <i>Conclusions</i>	40
4. THE RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF THE NEWBORN WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION	41
4.1. <i>Parental factors associated with intrauterine growth restriction on a North-Western Romanian population</i>	41
4.1.1. <i>Introduction</i>	41
4.1.2. <i>Aim</i>	42
4.1.3. <i>Material and method</i>	42
4.1.4. <i>Results</i>	42
4.1.5. <i>Discussions</i>	45
4.1.6. <i>Conclusions</i>	47
4.2. <i>The newborn with intrauterine growth restriction: the short-term evolution</i>	49
4.2.1. <i>Introduction</i>	49
4.2.2. <i>Aim and objectives</i>	50
4.2.3. <i>Material and method</i>	50
4.2.4. <i>Results</i>	50
4.2.5. <i>Discussions</i>	54
4.2.6. <i>Conclusions</i>	56

4.3. How intrauterine growth restriction influences anthropometry and morbidity in premature newborns and respectively in term newborns.....	57
4.3.1. Introduction.....	57
4.3.2. Aim of the study.....	57
4.3.3. Material and method.....	58
4.3.4. Results.....	58
4.3.5. Discussions.....	60
4.3.6. Conclusions.....	62
4.4. Limits of the retrospective study.....	63
5. THE EVALUATION OF THE EXPRESSION OF IGF2 RECEPTORS IN THE NEWBORN WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION.....	65
5.1. Introduction.....	65
5.2. Aim.....	65
5.3. Material and method.....	65
5.4. Results.....	66
5.5. Discussions.....	72
5.6. Conclusions.....	74
6. MODELLING THE EXPRESSION OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL ECHOCARDIOGRAPHIC ASPECTS IN THE NEWBORN WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION.....	75
6.1. Introduction.....	75
6.2. Aim and objectives.....	75
6.3. Material and method.....	75
6.4. Results.....	76
6.4.1. IUGR vs. witness comparisons.....	79
6.4.2. The evolution of cardiac features in the allotment with IUGR at birth compared to the assessment made at 1 month and 6 months.....	87
6.5. Discussions.....	90
6.6. Conclusions.....	91
7. THE ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN ECHOCARDIOGRAPHIC DATA AND ANTHROPOMETRIC CHARACTERS, AND EARLY AND LATE MORBIDITIES.....	91
7.1. Introduction.....	91
7.2. Aim and objectives.....	91
7.3. Material and method.....	91
7.4. Results.....	92
7.5. Discussions.....	94
7.6. Conclusions.....	95
8. GENERAL CONCLUSIONS.....	97
9. THE DISSERTATION'S ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS.....	99
REFERENCES.....	101
ANNEXES.....	119

Keywords: intrauterine growth restriction (IUGR), printed case report form (pCRF), electronic case report form (eCRF), insulin growth factors 2 (IGF2), insulin growth factors receptors 2 (IGFR2), IGF2 *Apal* polymorphism (*Apal*), cardiac ultrasound (USC), myocardial performance index (MPI).

INTRODUCTION

One of the causes of low birth weight is intrauterine growth restriction (IUGR [1]), with an incidence of 3-7% [2], among the general population. Intrauterine growth restriction is the result of a complex and multifactorial process, with short and long-term effects. The maternal, fetal and placental factors [30] may interfere and determine hypoxia during the fetal period, and thus the fetus develops some mechanisms of adaptation which allow it to survive, but these mechanisms of adaptation have short- and long-term consequences [26]. Centralising the circulation is the body's adaptive mechanism to hypoxia during the fetal period, directing the blood flow towards the vital organs, the brain and the heart. Affecting the fetal myocardium determines changes in the heart's architecture [15], which persist after birth [151,155], changes that may cause cardiac pathology during adulthood [52]. An important mechanism of growth is the growing factors within the insulin-like system (IGF), and the lack of genetic expression in these factors can cause intra- and extrauterine growth disorders [139].

Low birth weight is a predictive factor in the child's survival, because the risk of infantile mortality is higher as the birth weight is lower. Currently, endeavours are made to prove the existence of a link between adaptive changes in the fetal period and morbidities in adulthood, especially regarding cardiac pathology. It's necessary to pay special attention in order to discover the category of children exposed to risk, and to find an algorithm of prognosis for these children in order to more carefully monitor their development, and to intervene early on.

The aim of the thesis was to conduct a multi-dimensional analysis of the newborn with intrauterine growth restriction. Within the present paper, we intended to assess the role of IGF2, of IGF2 receptors and of genetic polymorphism in the case of intrauterine growth restriction, and the effects of intrauterine growth restriction on the newborn and mainly on the heart growth. The morphometric and functional cardiac ultrasound assessment was conducted prospectively longitudinal with assessment at birth, at the age of 1 month and of 6 months. The data collection in the prospective study is based on a printed case report form (pCRF) and on an electronic one (eCRF), a form which we have especially elaborated for the prospective study [188].

The dissertation is structured on two distinct sections: the current status of the research, which includes the necessary data for establishing a work hypothesis and opposite elements in literature regarding the newborn with intrauterine growth restriction; this section is followed by a second one where I present the results of personal research.

The part where personal contributions are presented is a retrospective approach where we analysed the short-term consequences of intrauterine growth restriction on the newborn [228], the causes which determined this type of pathology [258] and the influence on the age of gestation, considering that prematurity is often a consequence of intrauterine growth restriction [265]. The second part of the **Personal Contribution** is a prospective approach, with a transversal component and a longitudinal one of assessing

[1] Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(4):290.e1-6.

[2] Romo A, Carceller R, Tobajas Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *J Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6(Suppl 3):332-336.

[30] Resnik R, Creasy RK Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK et al. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* 6th ed. Elsevier Saunders, 2009, pp. 743-755.

[26] Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008;371(9608):243-260.

[15] Demicheva E, Crispi F. Long-term follow-up of intrauterine growth restriction: cardiovascular disorders. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):143-153.

[151] Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Matyas M, Zaharie GC. Clinical and Echocardiographic Findings in Newborns of Diabetic Mothers. *Acta Clin Croat.* 2015;54(4):458-466.

[155] Tintu A, Rouwet E, Verlohren S, Brinkmann J, Ahmad S, Crispi F, et al. Hypoxia induces dilated cardiomyopathy in the chick embryo: mechanism, intervention, and long-term consequences. *PLoS One.* 2009;4:e5155.

[52] Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ. Health Perspect.* 2000;108:545-553.

[139] Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet.* 2005;37(9):1003-1007.

[188] Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Jantschi L, Zaharie GC, Drugan TC. Design and Implementation of Data Collection Instruments for Neonatology Research. *Appl Med Inform* 2014;4(35):35-44.

[228] Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Baizat MI, Drugan TC, Zaharie GC. Neonatal short-term outcomes in infants with intrauterine growth restriction. *Saudi Med J.* 2015; 36(8):947-953.

[258] Hășmășanu MG, Bolboacă SD, Drugan TC, Matyas M, Zaharie GC. Parental Factors Associated with Intrauterine Growth Restriction. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(11-12):701-706.

[265] Hășmășanu MG, Baizat MI, Bolboacă SD, Drugan TC, Matyas M, Zaharie GC. How intrauterine growth restriction influence anthropometry and morbidities of pre-term and respectively term infants? In: Dumitrașcu DL, Portincasa P. *Proceedings of the 49th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation*, ISBN 978-88-7587-719-4, 2015, pp. 203-209.

newborns with intrauterine growth restriction during 18 months. We assessed the influence of growth factors in the IGF system, particularly of IGF2, of IGF2 receptors, and we have analysed genetic polymorphism for the IGF2 *Apal* in the newborn with intrauterine growth restriction, compared to the newborn with an age-corresponding growth. Considering the effects of intrauterine growth restriction on the heart, we have conducted a morphometric and functional assessment at birth, at the age of 1 month and respectively at 6 months.

The current research was possible due to the financing offered by the Sectorial Operational Programme Human Resources Development scholarship within the project entitled "Model colaborativ instituțional pentru translarea cercetării științifice biomedicale în practica clinică – TRANSCENT ("Institutional Collaborative Model for the Translation of Biomedical Scientific Research in Clinical Practice – TRANSCENT") Contract no. POSDRU/159/1.5/S/138776. The studies have been approved by the Ethics Committee of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, in Cluj-Napoca.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study I. Design and implementation of data collection instrument

Aim: Projecting a case report form on paper (pCRF) and implementing it in an electronic format (eCRF), for the management of data within an observational prospective study of tracking, done on newborns with intrauterine growth restriction.

Material and method. The CRF and its implementation have been created to assess from a clinical viewpoint (anthropometrically) and from a para-clinical perspective (biochemical assessments and immunological assessment by dosing IGF2 and receptors) in the newborns with intrauterine growth restriction (IUGR). pCRF was projected to be used in the clinical field, because it is conceived to maximize the number of fields on the page. In order to reduce the printing costs, we have created on the CRF a page for collecting longitudinal data and another page for collecting basic data. An electronic data-collecting correspondent (eCRF) was also implemented as a preliminary stage in editing statistical data. The implementation of eCRF was done using the Microsoft Excel platform. eCRF was created using Microsoft Excel XP for Windows, working on Windows XP and an Intel Pentium dual CPU 2.20GHz @ and 2GB RAM.

Results. Two instruments for collecting data have been elaborated in order to ensure the management of data for an observational longitudinal study. The first instrument, pCRF, was meant to be used for collect the observational data referring to the subjects included in the study. We have created two forms for pCRF, one for reference data, and the other one for longitudinal data. In order to transfer them in electronic format, each identified variable was defined in a table associated to eCRF, called data dictionary. In order to respect the confidentiality, as well as to protect medical data, no identification variable of the patient was included in the eCRF electronic form; for each subject included in the study we allocated a four-letter identification number. When we implemented the eCRF, in order to avoid the errors of introducing data, we used recognition keys, and we set the intervals when each variable could have values. For each variable there was an entry message and we set a message of error in case the entry data did not correspond to the set type and the data range. The implemented calculated values (such as the body weight index), or the classifications (such as the classes based on the body weight index) appear automatically and are calculated based on rough data included in the form. eCRF is functional on Microsoft Excel XP, 2003, 2007 and 2010. The implementation of the formulas associated to the secondary variables was verified, and the precision (defined as "true"/ exit "correct") of the calculated values or the classifications, have verified to ensure the validity of the data included in the eCRF.

Conclusion. Data collection instrument form of the clinical data on paper was created to collect clinical data for a study of tracking subjects. The electronic data-collecting instrument was implemented in Microsoft Excel, which has proved to be a reliable alternative to manage research data.

The part on personal contributions conducted on human subjects included a retrospective approach analysing the short-term consequences of intrauterine growth restriction on the newborn for 2.5 years, and another study, a transversal study where we assessed the IGF2 system, the type 2 receptor, polymorphism for IGF2, and a prospective study of 1.5 years, where we evaluated in dynamics (at birth, aged 1 month and aged 6 months) the morphological and cardiac functional modifications present in the newborn with IUGR. The statistical analysis of the present paper is descriptive and analytical. The statistical analysis was done using the Statistica programme (see 8.1), with a level of significance of 5%. The graphic representations were done by use of Microsoft Excel.

Study II. The retrospective assessment of the newborn with intrauterine growth restriction

II.1. Parental factors associated with intrauterine growth restriction on a North-Western Romanian population

Aim: to evaluate the influence of maternal and paternal factors on the newborns with IUGR, in comparison to the new-borns without IUGR, on a Romanian population, in a level 3 maternity, for 2.5 years (January 2012–June 2014).

Material and method. An observational retrospective study was done within the County Emergency Hospital of Cluj-Napoca. We registered a total number of 150 newborns with IUGR, hospitalised in the I Gynaecology Clinic, Neonatology Ward, during the investigated time, and for 140 new-borns with IUGR we identified a pair witness so that we evaluated 280 subjects (140 IUGR group and 140 control group). For these groups, we evaluated maternal and paternal factors during pregnancy and their influence on the newborn's growth.

Results. The majority of the newborns included in the study was female (62.86% [54.29–70.71]); the percentage was significantly higher in comparison to the male newborns (statistics $Z=-6.29$, $p<0.001$). The maternal and the paternal age was significantly lower in the IUGR group as opposed to the control group ($p=0.041$ respective $p=0.028$). The arterial hypertension was present in the IUGR group in 37 mothers (26.43% [19.29–34.28]), while in the control group it was present only in 19 pregnant women (13.57% [8.58–19.99]). In most cases, arterial hypertension was diagnosed during the pregnancy (case: 91.89% [78.45–97.22] vs. control: 84.21% [58.17–94.46]). A significantly higher percentage with hypertension diagnosed during pregnancy was identified in the IUGR group (McNemar statistic=6.98, $p=0.008$). In order to identify the significant parental factors influencing the appearance of IUGR, the data have been analysed by applying the model of logistic regression, and maternal hypertension proved to be an important risk factor in IUGR (OR=2.41, IC95% [1.29–4.52]).

Conclusions. The mother's and the father's age were significantly lower in the IUGR group, compared to the control group. A significantly higher percentage of mothers presented hypertension in the IUGR group compared to the control group. The logistical regression proved that maternal hypertension is a risk factor for IUGR.

II.2. The newborn with intrauterine growth restriction: the short-term evolution

Aim: characterisation of the IUGR newborn from an anthropometrical, clinical and early morbidity.

Material and method. The inclusion criteria in the IUGR group were newborns with intrauterine growth restriction. The newborn with IUGR was defined as a newborn of under 10th percentile weight. The control group included newborns of the same gender, gestation age, born in the same year, but without IUGR. The proportion between the case group and the control group was of 1:1. From the observation papers for each subject included, we collected anthropometrical data, data about birth, clinical and para-clinical data.

Results. Within the study group, a total number of 150 newborns with IUGR were identified (the case group), during the studied period, with an incidence of 3.13%. Compared to the control group (46.48% [38.03–54.92]; statistics $Z=-5.17$, $p<0.001$), a significantly higher percentage of newborns in the case group (66.90% [58.46–74.64]) were born through C-section. The anthropometrical data related to weight, length, weight index, cranial perimeter were significantly lower for the IUGR group, in comparison to the control group ($p<0.001$). Among the investigated comorbidities, three out of eight had a different incidence for the two groups. Cerebral haemorrhage ($p<0.05$) and hypoglycaemia ($p<0.001$) were significantly more frequent in the IUGR group than in the control group ($p<0.001$). The obstetrical trauma suffered at birth, such as ecchymosis (8 cases), succedaneum head (11 cases), cephalhematoma (2 cases) were significantly more frequent in the control group than in the IUGR group. The number of hospitalisation days was significantly higher in the IUGR group than in the control group (case: median = 9, (Q1–Q3)=(5–16.75); control: median = 5, (Q1–Q3)=(4–8); $p<0.001$). The analysis of logistical regression carried in order to determine the existence of a connection between IUGR and the features of the newborns identified 2 risk factors for this type of pathology: length and hypoglycaemia. According to the results, the size is 1.3 time more reduced (OR=1.28, IC95% [1.11–1.48]) and hypoglycaemia is 5 times more frequent (OR=4.76, IC95% [1.71–13.25]) in the newborns with IUGR, and in the ones with IUGR compared to those without IUGR.

Conclusions. A significantly higher percentage in the newborns with IUGR had hypoglycaemia and cerebral haemorrhage compared to the control group. The length and hypoglycaemia were identified as important risk factors for IUGR. The number of hospitalisation days was higher in the newborns with IUGR, than in the control group. The number of newborns born through C-section was higher in the case group.

II.3. How intrauterine growth restriction influences anthropometry and morbidity in the premature newborns and respectively in the newborns on term

Aim: to assess how anthropometric data and comorbidities are influenced in the premature newborn and respectively in the term newborns, both suffering from IUGR, compared to the premature and term newborns without IUGR.

Material and method. The following classifying variables were used to collect data: the newborns with the gestation age of less than 37 weeks were defined as premature newborns, while those with a gestation age between 37 and 41 weeks and 6 days were called term newborns. The birth weight (according to the international classification of diseases version 10: LBW = low birth weight < 2500g (ICD,10: P07.1); VLBW = very low birth weight < 1500g (ICD,10: P07.1); ELBW = extremely low birth weight < 1000g (ICD,10: P07.0).

Results. 142 newborns were evaluated, who fulfilled the criteria for being included in the study (IUGR and witness), 51 premature (35.92%, IC95% [28.17–44.361]) and 91 term newborns (64.08%, IC95% [55.64–71.83]). A significantly higher percentage of female subjects were recorded in both subgroups of premature and term newborns (premature: F(66.67%): M(33.33%) = 2.00; term: F(60.44%): M(39.56%) = 1.53, $p < 0.001$). The birth through C-section was more frequent in the case group of premature newborns (statistics $Z = -4.09$; $p < 0.001$) and in the term newborns (statistics $Z = -2.67$; $p = 0.008$) who also associated IUGR. The number of days for weight gain was lower in the premature and IUGR group (7 days [4–11]) compared to the control group (9 days [6–12]). The anthropometrical features (birth weight, length, cranial perimeter) were significantly lower in the term newborns than in the premature ones who associated IUGR, compared to the control group ($p < 0.001$). Of the morbidities: cerebral haemorrhage ($p = 0.014$), brain ischemia, late sepsis and ulcero-necrotizing enterocolitis were present exclusively in the premature newborns, and extremely frequent in those associated with IUGR. A significantly higher percentage of premature and IUGR newborns presented hypoglycaemia, compared to the control group ($p < 0.01$), and the same increased frequency was observed in the term newborns with IUGR compared to the control group ($p < 0.0001$).

Conclusions. The premature newborns, but also those born on term who associate IUGR, are smaller compared to control group. Hypoglycaemia is characteristic to IUGR newborns. Brain haemorrhage is characteristic to those associating prematurity and IUGR.

Study III. The evaluation of IGF2 expression in the newborn with intrauterine growth restriction

Aim: to assess serum level of the IGF2 growth factors and IGF2 receptor, and of the *Apal* IGF2 polymorphism in the newborn with intrauterine growth restriction (IUGR).

Material and method. The study was transversal and it took part during June 2014 and June 2015, on a sample of newborns from the County Clinical Hospital of Cluj-Napoca, 1 Gynaecology Clinic, Neonatology Ward.

Results. 40 newborns with intrauterine growth restriction and 21 newborns with a weight corresponding to their gestation age (control group) were included in the study. The studied sample was formed of 35 female newborns and 26 males ($Z = -2.33$, $p = 0.019$); the majority of the subjects included in the study were first-borns. Pregnancy hypertension was identified exclusively in the IUGR group, and it was present in 30% of cases (IC95% [17.56–47.44]). In the IUGR group, the gestation age when the diagnosis of fetal growth restriction was established varied between 20 weeks and 41 weeks. 7.5% of the subjects included in the IUGR group were not cared for in clinics during the prenatal period. The IGF2 values varied during the same intervals both in the IUGR group, and in the control group, without there being any significant statistical difference ($p > 0.05$). The IGF2R values had similar seric levels in both groups, without there being a significant statistical difference ($p = 0.941$). The evaluation of polymorphism for IGF2 on groups of gestational age showed a significantly higher presence of the A/G variant in the premature newborns. There was a link between the IGF2R seric level and IGF2 genetic polymorphism, a link which was statistically significant only for the control group. The IGF2 seric value and the IGF2R one did not correlate positively with the morbidities during the neonatal period either in the IUGR group or in the control group. The IGF2R medium seric value correlated statistically significantly with the type A/G and respectively G polymorphism from the control group, while in the IUGR group it was lower in those with G/G polymorphism and higher in those with A genotype, but without any statistical significance ($p > 0.05$). The analysis of the genotype was conducted on 90.16% of the subjects included in the analysis, because in 6 cases (5 from the IUGR group and 1 from the control group) the serum was coagulated. The results of the IGF2 genotype proved to abide by the Hardy-Weinberg equilibrium. We identified significant difference in the frequency of genotypes for the IUGR group

compared to the control group ($p > 0.20$). The G allele proved to be more frequently encountered in both groups, compared to the A allele ($p < 0.0002$). As a risk factor for the IUGR, there was no predominance in either the alleles or the genotype (the G allele as a risk factor: $1.15 \leq OR \leq 2.00$, $IC95\%CI[0.3-14]$). The IUGR newborns with A/G genotype had significantly higher values of the IGF2 compared to the control group with A/G genotype ($p = 0.048$). We received no other significant difference regarding the value of IGF2 and IGF2R.

Conclusions. The seric value in IGF2R was significantly correlated in those without IUGR with the type A/G polymorphism, and respectively with the G allele. The polymorphism of IGF2 on groups of gestational age showed a higher presence of the A/G variant in the premature newborns. The seric value of IGF2R in those with IUGR is lower in those with G/G or A/G polymorphism than in those with A/A polymorphism.

Study IV. Modelling the expression of morphological and echocardiographic functional aspects in the newborn with intrauterine growth restriction

Aim: to do an echocardiographic assessment of the left heart's cardiac function in the IUGR newborn, from a morphological and functional viewpoint (using Z score).

Material and method. The experimental design was prospective, longitudinal (follow-up), conducted in the Neonatology Ward of the 1 Obstetrics Gynaecology Clinic, within the County Clinical Hospital of Cluj-Napoca, during 1 year and 6 months (June 2014 – December 2015). The echocardiographic assessment was done during the first 24 hours from birth, on all subjects included in the study, then at the age of 1 month and respectively at 6 months, on the IUGR group. The assessment of the dimensions of the left ventricle was done in the parasternal long axis section, in M module, according to the guide and recommendations of the American Society of Echocardiography, the European Association of Echocardiography and Paediatric Cardiology. The measured dimensions of the left ventricle in both groups were related to the existing standards according to the Z score corresponding to the index of body surface, using the Haycock formula.

Results. The echographic features of left cardiac morphology identified significant statistic differences between the IUGR group and the control group, regarding the dimensions of the interventricular septum in systole, LV dimensions (left ventricle) at the end of the diastole, and respectively the dimension of the LV posterior wall ($p < 0.05$). The dimensions of the IUGR newborn's heart were comparatively smaller to those in the control group. The interpretation based on the Z score identified the following: the dimension of the interventricular septum at the end of the diastole was pathologic in 2 subjects in the IUGR group (5.00%), the dimension of the left ventricle at the end of the diastole was pathologic in 9 subjects in the IUGR group (22.50%), the dimension of the left ventricle at the end of the systole was pathologic

in 2 subjects in the IUGR group (5.00%), and the dimension of the left ventricle posterior wall was pathologic in 3 subjects in the IUGR group. From the perspective of the systolic and diastolic function, there have been identified significant differences between the groups only regarding the systolic function translated through the myocardial performance index (MPI) with significantly higher values in the group of subjects with IUGR (MPI in those with IUGR vs. control 0.44 ± 0.10 vs. 0.37 ± 0.07 $p = 0.008$). None of the investigated subjects had a higher than 2 value of the E/A ratio. The systolic dysfunction was identified in 40.00% of the subjects with IUGR, and respectively in 4.76% of the subjects from the control group; there is a significant statistical association between the systolic dysfunction reflected by the MPI and the IUGR. The $MPI > 0.47$ ability as a diagnosis test was investigated and the following parameters have been obtained: sensibility = 40.00% [24.86–56.67], specificity = 95.24% [76.18–99.88], positive predictive value = 94.12% [71.31–99.85], negative predictive value = 45.45% [30.39–61.15]. In the IUGR group, we had 2 deaths during the neonatal period, both were premature newborns and with IUGR; they presented hypotension and needed inotropic support with Dopamine, in both cases with MPI over the normal value. The lactate, which is a marker of fetal disorder it showed a significant correlation with the length, the cranial perimeter, the dimension of the interventricular septum in systole and respectively in diastole, and with the shortening fraction.

The longitudinal assessment in the IUGR group was done on 36 subjects, 2 subjects being deceased and 2 lost from the study by being absent during the 1-month assessment, and respectively 33 subjects, 2 deceased and 5 absent from the 6-month assessment. Eight (22.22%) of the IUGR subjects had lower or equal values in the dimensions of the interventricular septum than those obtained at the 1-month compared to the first-day assessment. The dimensions of the IUGR newborns' hearts were significantly higher at 1 month and respectively at 6 months. The Z scores did not have pathologic values at the 6-months in either case. Fourteen subjects with IUGR (38.89%) presented values of the myocardial performance index higher or equal during the 1-month assessment compared to the values in the first day of life. With one exception only, the values of

the cardiac performance index at 6 months were lower compared to those at birth. Analysing the relation between the gestation age and the morphometry and cardiac function data at the age of 1 month and respectively at 6 months, we gathered significant correlations for the dimensions of the cavity of the left ventricle in systole ($R>0.438$, $p<0.008$) and in diastole ($R>0.467$, $p<0.006$), the LV posterior wall (6 months: $R=0.431$, $p=0.012$) and for the E/A ratio ($R>0.428$ ($p<0.013$)).

Analyzing the birth weight and the morphometric and cardiac function data at the age of 1 month and respectively at the age of 6 months we obtained significant correlations for the dimensions of the interventricular septum in systole and in diastole, for the dimensions of the left ventricle cavity in systole and in diastole and for the E/A ratio.

Conclusions. The newborn with IUGR present the dimensions of the left ventricle at the end of the diastole, the dimensions of the interventricular septum in systole and those of the posterior wall significantly lower compared to those of a newborn with growth corresponding to age. The myocardial performance index at birth has significantly higher values in the IUGR newborns than in the newborn with age-corresponding growth. The dimensions of the IUGR newborn heart has a tendency to increase with age, while the myocardial performance index tends to decrease with age.

Study V. The analysis of associating echocardiographic data with anthropometric characters and with early and late morbidities

Aim: to elaborate an echocardiographic score formed of the morphometric and functional elements and its analysis related to some clinical and immunological elements.

Material and method. The variable of interest in this analysis was the cardiac score. Each of the following criteria were included in this score: interventricular septum at the end of diastole over two standard deviations compared to normal (1 point), LV posterior wall over two standard deviations compared to normal (1 point) and the myocardial performance index over 0.47 (1 point). The maximum value this score can have is, therefore, 3. The score was calculated for all IUGR subjects included in the study, at birth, at one month and respectively 6 months. The rhythm of weight gain at 1 month and respectively at 6 months relative to the birth weight, with the support of the following classifications: growth rate (GR) of at least 500g at 1 month and respectively 3250g at 6 months (GR_{Ideal} , $GR = \text{growth rate}$).

Results. The maximum cardiac score at birth, on the studied sample, was of 1, without any statistic significant difference between the number of male subjects and respectively female, with an equal score of 1. The ideal growth rate was not respected in 88% of the cases at the age of 1 month, and respectively in 17.33% at the age of 6 months. The number of days of weight gain from the birth until the day of the total enteral nutrition did not differ significantly for the female IUGR newborns compared to the male ones.

The analysis of logistic regression identified IGF2R as a significant factor for the cardiac score at birth ($p=0.007$). The regression model conducted on the cardiac score at 1 month no longer identifies IGF2R as a significant factor ($p>0.05$).

The subject who have a cardiac birth score of 1 have significantly lower values of IGF2R compared to those with a cardiac birth score of zero (cardiac score = 1: median = 51457, (Q1–Q3) = (49205–56394); cardiac score= 0: median = 60073, (Q1–Q3) = (52801–63336); Mann-Whitney statistics = 161, $p = 0.004$). The cardiac score at 1 month and respectively at 6 months proved to be associated to the genetic class with a proven risk in adults. The association between the cardiac score at 1 month showed for all IUGR newborns and those having G/G and A/G risk type genotype the predominance of a higher or equal to 1 cardiac score. The same aspect was found in the assessment of the cardiac score at 6 months. The analysis of the neurologic assessment showed that 22 of the IUGR newborn had neurological disorders during their first 6 months of life. In the great majority of the cases (90.9%), the neurological disorders were minor, hypotonia, and 2 cases presented a tendency towards spastic growth, while the cardiac score at 6 months proved to be associated to the neurological modifications. The analysis of the associated morbidities showed the presence of bilateral hydronephrosis diagnosed before the birth in 1 case, cleft lip and palate in 2 cases, one case of hypotiroidism at 1 month, which was treated with Levothyroxine, one case of Rh isoimmunisation and one case passed down from the mother suffering from spherocytosis later on confirmed in the child, as well, and 2 cases of hypospadias.

Conclusions. The analysis of the logistical regression identified IGF2R as a significant factor for the cardiac score at birth. The subjects with a cardiac score at birth equal to 1 have significantly lower values of IGF2R compared to those with a zero cardiac score at birth. The G/G and A/G type risk genotype, the predominance of the cardiac score higher or equal to 1 at the age of 1 month and 6 months.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS

I want to mention some of the original contributions of the thesis:

- The present paper sought to conduct a multidimensional assessment of the newborn with intrauterine growth restriction, to evaluate the IGF2 growth factor and the IGF2R receptor, the short- and long-term effects; the paper is one of the few in the field of neonatology approaching this topic.
- For the right course of the research, we elaborate a data collection instrument form on paper with particularities for the category of pathology that we studied, and which facilitated the data collection. We elaborated and applied the rules of validation of the features in order to prevent the errors of introducing the data in the electronic form.
- The present research is the first assessment of the insulin-like type of system, with IGF2 analysis, the analysis of IGF2 receptor and IGF2 polymorphism in the newborns with IUGR, within a level 3 maternity, in Romania.
- The seric values of IGF2 and of IGF2 receptors had similar levels in the newborns with IUGR compared to those with normal growth.
- We analysed the G/G and A/G *Apal* type of polymorphism which in the adult was proved to be a risk factor for renal pathology, obesity, cardiovascular pathology. In our study, for the first time on a population in Romania, we assessed this IGF2 polymorphism in the newborns with intrauterine growth restriction compared to those with normal growth for their age.
- Since the experimental studies conducted on mice have revealed that the foetus exposed to the process of hypoxia during gestation presented asymmetrical interventricular hypertrophy, we conducted a morphological assessment of the newborn with IUGR, beginning with the age of 24 hours, then at 1 month and then at 6 months, thus following up on the heart's development. I showed that the myocardial perfusion index is significantly higher in IUGR newborns compared to those with appropriate growth for their age, and that there is a significant association between the systolic disorder reflected by MPI and IUGR.
- I elaborated a cardiac score for the left cardiac hypertrophy which is significant in a score higher than one. The analysis of logistic regression identified IGF2R as a significant factor for the cardiac score at birth.
- The subjects with a cardiac score of 1, at birth, have significantly lower values of IGF2R compared to those with a zero cardiac score.
- The G/G and A/G type risk genotype, the predominance of the cardiac score are higher or equal to 1 at the age of 1 month and 6 months.