

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU”
CLUJ NAPOCA**

TEZA DE DOCTORAT

*MALFORMAȚIILE CONGENITALE LA COPII DIN DOUĂ
REGIUNI DE DEZVOLTARE ALE ROMÂNIEI: NV SI SV.
STUDIUL OCUPATIEI PARENTALE*

Drd. Zavate Livioara

**Conducător științific
Prof. Dr. Aristotel Cocârlă**

Cluj Napoca 2011

CUPRINS:

Partea I

Considerațiuni generale

I.1. Scurt istoric	4
I.2. Etiologia malformațiilor congenitale	7
I.3. Mecanismele implicate în geneza malformațiilor congenitale	15
I.4. Clasificarea malformațiilor congenitale	20

Partea II^a

Cercetări personale

II.1. Scopul, obiectivele și premisele cercetării	29
II.2 Metodologia de cercetare	32
II.2.1 Loturile de studiu	32
II.2.2 Selectarea și prelucrarea datelor.....	33
II.3 Rezultate	35
II.3.1 Aspecte globale privind incidența malformațiilor congenitale	35
II.3.2 Gruparea ocupațiilor parentale pe activități ale economiei naționale.....	40
II.3.2.1 Ocupația maternă	40
II.3.2.2 Ocupația paternă	45
II.3.3 Ponderea malformațiilor congenitale pe aparate și sisteme	51
II.3.4 Ponderea malformațiilor congenitale în relație cu ocupația părinților.....	75
II.3.4.1 Ocupația maternă	75
II.3.4.2 Ocupația paternă	84
II.4 Discuția rezultatelor	105
II.5 Concluzii	123

<u><i>Bibliografie</i></u>	125
----------------------------------	-----

REZUMAT

Cuvinte cheie: malformații congenitale, ocupații parentale, riscuri ocupaționale.

În partea introductivă a acestui capitol este prezentat un scurt istoric al malformațiilor congenitale, din antichitate până în prezent și posibilă corelație cu factorii teratogeni de mediu. Grijă pentru riscurile la care este expusă reproducerea speciei umane nu reprezintă o noutate a epocii moderne. Încă din cele mai vechi timpuri numeroși autori au încercat să găsească o cauză comună din punct de vedere embriologic, în stare să explice existența variatelor defecte congenitale, incidența acestora precum și, ulterior, asocierea acestor defecte cu anomalii cromozomiale specifice. Referitor la etiologia malformațiilor congenitale, sunt aduse argumente etiopatogenice în sprijinul diferențelor esențiale care stau la baza producerii diverselor malformații. Aceste anomalii pot fi induse fie de factori genetici precum mutațiile genice sau cromozomiale, fie de factori teratogeni din mediul ambiant (fizici, chimici, infecțioși) deasemenea, pot exista combinații între factorii genetici și cei de mediu care să conducă la apariția defectelor congenitale. Un alt aspect abordat în această parte sunt mecanismele implicate în geneza malformațiilor, mai ales prin prisma factorilor teratogeni de mediu care interferează cu morfogeneza normală și inițiază erori ale procesului normal al dezvoltării, prin aceleași mecanisme ca și factorii genetici. Mecanismele de acțiune ale teratogenilor chimici intervin diferențiat în embriogeneză și depind de o serie de factori:

stadiul de dezvoltare a embrionului, în care capacitatea de reglare a celulelor lui are rolul principal, doza, calea de pătrundere și timpul de acțiune, capacitatea de a trece prin placenta, capacitatea ficatului matern de a detoxifia sau a bioactiva substanța, timpul biologic și chimic de înjumătățire a substanței sau a metaboliților ei, stadiul ciclului celular, în care se găsesc celulele embrionare, când se ajunge la concentrația citotoxică (punctul de restricție din G1), capacitatea de reparare a leziunilor produse și nivelul la care acestea s-au produs.

Factorii teratogeni chimici produc între 3 și 5% din totalul malformațiilor congenitale și, în anumite condiții, ei pot determina creșterea de 2 sau de 3 ori a numărului obișnuit de malformații; dacă nu afectează celulele germinale, malformațiile sunt individuale și neereditare. În ultimul capitol al acestei părți se prezintă o clasificare a malformațiilor congenitale. Elaborarea unei clasificări unitare și cât mai sistematice a malformațiilor congenitale s-a dovedit a fi o sarcină extrem de dificilă având în vedere faptul că pe parcursul dezvoltării intrauterine pot apărea în orice moment abateri mai mult sau mai puțin grave de la evoluția normală a proceselor și transformărilor pe care ființa umană le parcurge de-a lungul ontogenezei.

Partea a IIa – Cercetări personale

II.1. Scop, obiective și premize. În această a doua parte a lucrării sunt expuse cercetările personale. Sunt expuse la început scopul, obiectivele și premisele cercetării. Lucrarea de față își propune să studieze ponderea malformațiilor congenitale la copii proveniți din două regiuni de dezvoltare ale României în relație cu ocupația părinților, subsecvent corelarea și cu eventualii factori de risc teratogeni prezenți la locul de muncă al acestora, ca o posibilitate în condiționarea acestora.

În România, astfel de studii nu s-au efectuat până în prezent, deși ele sunt singurele care, într-o primă etapă de evaluare, vor constitui un criteriu de referință la care se vor raporta rezultatele în timp, observate în urma aplicării unor măsuri preventive specifice medicinei mediului și medicinei ocupaționale. Acest studiu încearcă să aducă unele argumente care să încurajeze actuala campanie privind grupurile sensibile la riscuri specifice, riscuri care includ și efectele negative ale unor expuneri parentale asupra produsului de concepție. În felul acesta unele prevederi legislative preluate din practica altor țări ar avea un suport științific rezultat din cercetări autohtone capabile să perfecționeze sistemul de supraveghere al subiecților expuși la risc. Obligativitatea producătorilor de substanțe chimice, impusă de Organisme Europene și Internaționale de resort, de a face mențiuni în scris privind riscurile asupra sănătății care să însoțească ambalajele, a constituit un pas înainte în ceea ce privește acordarea unei atenții sporite din partea specialiștilor care se ocupă la nivel de întreprinderi cu probleme de profilaxie tehnică. Din păcate, majoritatea absolută a fișelor toxicologice însoțitoare a produselor chimice nu fac mențiuni cu privire la efectele toxice în domeniul reproducerii.

Observațiile culese vor trebui să stea la baza formulării unor politici prevenționale concrete care să asigure protecția reproducerii în special în cazul câtorva ocupații corelate cu un risc mai ridicat în ceea ce privește incidența malformațiilor congenitale.

II.2. Metodologia de cercetare. Ca metodologie de cercetare, lotul pe care l-am studiat cuprinde 1460 copii reprezentând totalitatea cazurilor internate pentru malformații congenitale în clinicile de Pediatrie și Chirurgie Pediatrică din Cluj-Napoca și Craiova între anii 2003 și 2007, cazuri aparținând domiciliar regiunilor de dezvoltare NV și SV ale României. Aceste regiuni cuprind: pentru regiunea NV județele Cluj, Bihor, Bistrița-Năsăud, Maramureș, Satu Mare și Sălaj; pentru regiunea SV județele: Dolj, Gorj, Mehedinți, Olt și Vâlcea.

Constituirea bazei de date s-a realizat în anul 2008 și a cuprins cazurile de malformații congenitale diagnosticate și tratate în decursul unei perioade de timp de 5 ani, din 2003 până în 2007, incluzând practic copii de la 0 la 5 ani. Din totalul de 1460 de copii, un număr de 19

(din care 12 în regiunea nord-vest și 7 în regiunea sud-vest) erau cuprinși între vârsta de 6-16 ani. Aceștia au fost excluși din studiul de raportare la numărul de născuți vii din respectivele regiuni, dar au rămas în cadrul lotului de 1460 pentru studiul relației cu ocupațiile parentale.

Datele culese din foile de observație ale pacienților cu malformații congenitale au fost introduse într-o foaie de calcul tabelar de tip Excel și ulterior prelucrate statistic utilizând programul Epi Info. S-a făcut o analiză ponderală a cazurilor pe regiuni de dezvoltare și pe județele aparținătoare respectivelor regiuni evidențiindu-se astfel structura lotului cercetat.

Pentru o prelucrare mai facilă a datelor și pentru a evita multiple fracționări ale lotului de bolnavi cu malformații congenitale pe baza ocupației parentale care de bolnavi cu malformații congenitale pe baza ocupației parentale care ar fi fost ulterior dificil de prelucrat și comparat, meseriile părinților au fost încadrate în grupe profesionale (G) pornind de la clasificarea activităților economiei naționale (codul CAEN).

II.3. Rezultate. Într-o primă parte a acestui capitol de rezultate se prezintă aspectele globale observate cu privire la ponderea malformațiilor congenitale, comparativ între cele două regiuni de dezvoltare ale României, apoi între cele două județe mai reprezentative din punct de vedere economic pentru regiunile Nord-Vest (Cluj) și Sud-Vest (Dolj) și, comparativ pentru celelalte județe (altele decât Cluj și Dolj). Comparând statistic cele două regiuni de dezvoltare, utilizând testul „*Chi Square for R by C Table*” din cadrul Open Epi-Info, am putut constata că prevalența malformațiilor congenitale a fost semnificativ mai mare ($p < 0,01$) pentru regiunea de dezvoltare Nord-Vest (0,68%) față de regiunea de dezvoltare Sud-Vest (0,47%). În cea de-a doua și a treia parte a rezultatelor sunt incluse observațiile cu privire la ponderea malformațiilor congenitale, în relație cu ocupația mamei, respectiv a tatilor celor 1460 de copii cu malformații congenitale care au făcut obiectul studiului nostru.

Proporția constatată pentru fiecare grupă ocupațională în cadrul lotului de 1460 mame care au dat naștere unor copii cu malformații congenitale a fost comparată cu proporția pe care o ocupă fiecare dintre aceste grupuri profesionale în structura ocupațională a populației de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 15 și 44 ani la nivel național. Aceleași comparații s-au făcut și pentru tații din lot – conform tabelelor I și II.

Tabel I - Repartiția pe grupe ocupaționale a mamelor din lotul studiat și a populației active la nivel național

Activități ale economiei naționale	Populație ocupată de sex feminin cu vârstă între 15 – 44 ani				
	La nivel național		Lot de 1460 observații		Raportul frecvențelor: lot studiat/populație generală
	Număr	%	Număr	%	
Total	2241092	100	1181*	100	1
G1 - agricultură	637000	28,42	317	26,84	0,94
G2 - industrie prelucrătoare	644371	28,75	605	51,23	1,78 p<0,001
G3 - comerț	437873	19,54	87	7,37	0,38
G4 - hoteluri și restaurante	86399	3,86	69	5,84	1,51 p<0,001
G5 - învățământ	254280	11,35	48	4,06	0,36
G6 – sănătate	181169	8,08	55	4,66	0,58

Tabel II - Repartiția pe grupe ocupaționale a taților din lotul studiat și a populației active la nivel național

Activități ale economiei naționale	Populația ocupată de sex masculin				
	La nivel național		Studiu pe 1460 observații		Raportul frecvențelor: lot studiat/populație generală
	Număr	%	Număr	%	
Total	4206677	100	1215*	100	
G1- agricultură	1508040	35,85	145	11,93	0,33
G2 - industria extractivă	101400	2,41	61	5,02	2,08 p<0,001
G3 - industria prelucrătoare	1028000	24,44	532	43,79	1,79 p<0,001
G4 - construcții	501300	11,92	164	13,50	1,13 p<0,001
G5 - comerț	482540	11,47	88	7,24	0,63
G6 - hoteluri și restaurante	52624	1,25	68	5,60	4,48 p<0,001
G7 - transport	376872	8,96	83	6,83	0,76
G8 - învățământ	107010	2,54	39	3,21	1,26
G9 - sănătate	48891	1,16	35	2,88	2,48 p<0,001

În ceea ce privește tipurile de malformații congenitale întâlnite la copiii din cadrul lotului studiat , acestea au îmbrăcat un aspect heterogen, defectele congenitale interesând aproape toate aparatele și sistemele organismului. În tabelul III de mai jos sunt redate detaliat tipurile de malformații întâlnite.

Tabel III – *Frecvența diverselor tipuri de malformații congenitale observate în lotul studiat*

<u>Aparat/Sistem</u>	<u>Număr cazuri</u>	<u>Tipuri de malformații întâlnite</u>
Digestiv	511 (35%)	atrezie de căi biliare atrezie de esofag cheilopalatoschizis atrezii intestin subțire diverticul Meckel defecte congenitale de perete abdominal hernie diafragmatică malformație anorectală megacolon stenoză duodenală
<u>Aparat/Sistem</u>	<u>Număr cazuri</u>	<u>Tipuri de malformații întâlnite</u>
Uro-genital	385 (26,3%)	anorhidie tulburări de migrare testiculară extrofie de vezică hidronefroză congenitală hipoplazie renală hipospadias rinichi polichistic rinichi unic congenital valve uretră posterioară

Locomotor	180 (12,3%)	acondroplazie agenezie radius artrogripoză picior strâmb congenital polidactilie sechele maladie amniotică sindactilie
Cardiovascular	139 (9,5%)	DSA hemangiom antebraț hemangiom braț hemangiom coapsă hemangiom fesier hemangiom regiune facială hemangiom torace limfangiom chistic PCA tetralogie Fallot

Majoritatea mamelor și taților care au avut copii cu malformații congenitale la nivelul diverselor aparate și sisteme au provenit din grupul profesional G2- industria prelucrătoare. În ceea ce privește structura malformațiilor congenitale în relație cu ocupația mamelor, predominante au fost:

- malformațiile uro-genitale la copii a căror mame provin din grupul profesional G1(agricultură, industrie alimentară), G3 (activități de comerț),
- malformațiile digestive la copii a căror mame provin din grupul profesional G2 (industria prelucrătoare), G9 (hoteluri și restaurante), G5 (învățământ), G6 (sănătate și asistență socială) și G7 (servicii).

Referitor la ocupația paternă, structura malformațiilor fost următoarea:

- malformații digestive la copii a căror tați provin din grupul profesional G1 (agricultură, industria alimentară), G3 (industria prelucrătoare), G4 (construcții), G6 (hoteluri și restaurante), G8 (învățământ), G9 (sănătate), G10 (servicii), grupul fără ocupație

- malformații uro-genitale la copii a căror tați provin din grupul profesional G2 (industria extractivă), G5 (comerț)
- malformațiile aparatului locomotor la copii a căror tați provin din grupul profesional G7 (transporturi)

II.4. Discuții. Studiul nostru a evidențiat o frecvență mai mică a malformațiilor congenitale în condițiile în care noi am făcut raportarea la numărul de născuți vii în perioada 2003-2007. Această discrepanță ar putea avea mai multe explicații și anume: modalitatea de raportare a prevalenței malformațiilor congenitale diferită de la o țară la alta și chiar regional pentru aceeași țară. Unele studii au în vedere numărul de născuți vii, altele includ și mortinatalitatea, ca bază de raportare; multe dintre anomaliile congenitale minore compatibile cu viața, presupun o adresabilitate a părinților către unități spitalicești mai puțin specializate pe care nu am putut să le cuprindem în prezentul studiu, pierzându-se astfel din baza de date; includerea în multe statistici internaționale între malformațiile sistemului nervos central și a deficiențelor care sunt observate doar la vârsta debutului solicitărilor intelectuale ale pacientului; lipsa de interes a părinților față de prezența unor anomalii minore, legat de nivelul socio-cultural redus al populației din unele teritorii. Nivelul de dezvoltare socio-culturală a celor două județe Cluj și Dolj, legate de o rețea a învățământului dezvoltată și un grad ridicat de urbanizare și industrializare, ar constitui un argument în sprijinul acestei idei. Interesul prezentului studiu îl constituie faptul că plecând de la cunoașterea tipurilor și frecvențelor malformațiilor congenitale în cadrul diferitelor grupe ocupaționale se pot defini mai bine țintele profilactice, pentru studii viitoare. Observațiile atrag atenția asupra existenței acestor riscuri, constituind o primă încercare în literatura autohtonă de a sensibiliza asupra factorilor ocupaționali care vor trebui să fie controlați.

II.5. Concluzii

Prin tematica abordată studiul nostru se situează la interfața între medicina ocupațională și specialitățile de profil obstetrical și pediatric având drept scop depistarea unor cauze și prevenția malformațiilor congenitale. Prevalența cumulată a malformațiilor congenitale în cadrul celor două regiuni de dezvoltare ale României Nord - Vest și respectiv Sud - Vest, în intervalul 2003-2007 a fost de 0,59% din totalul nou-născuților vii, ea fiind semnificativ statistic superioară în regiunea NV (0,68%) comparativ cu regiunea SV (0,47%). Studiul nostru a evidențiat diferențe semnificative privind prevalența malformațiilor congenitale în cele două regiuni de dezvoltare, indicatorii fiind crescuți în regiunea NV. Aceste diferențe ar putea fi expresia unui

grad ridicat de ocupare a forței de muncă în această regiune proces care atrage după sine o diversitate de riscuri ocupaționale în domeniul reproducerii. Această supoziție are ca sprijin și observația legată de comparația celor două județe dezvoltate industrial, precum și a altor județe decât Cluj (pentru regiunea NV) și decât Dolj (pentru regiunea SV). În ceea ce privește tipurile de malformații congenitale întâlnite în cadrul lotului studiat de 1460 de pacienți acestea au îmbrăcat un aspect destul de heterogen, interesând aproape toate aparatele și sistemele organismului. Cele mai multe malformații au interesat aparatul digestiv (511 cazuri), urmat îndeaproape de cel urogenital (385 cazuri), iar malformațiile bronho-pulmonare au înregistrat cea mai mică pondere (19 cazuri). Investigațiile din cadrul studiului de față privitoare la relația dintre malformațiile congenitale și ocupația părinților au evidențiat ca probabil riscante asupra reproducerii unele activități din cadrul industriei prelucrătoare, precum și cele din domeniile hoteluri restaurante și asistență medicală. Esențialul prezentului studiu îl constituie faptul că plecând de la cunoașterea tipurilor și frecvențelor malformațiilor congenitale în cadrul diferitelor grupe ocupaționale se pot defini cu o mai mare precizie țintele profilactice și se pot stabili coordonatele unor cercetări viitoare. În urma studiului nostru s-a stabilit existența unor legături între domeniul ocupației și frecvența malformațiilor congenitale, ceea ce va trebui să determine o sporire a măsurilor de prevenție pentru unele categorii ocupaționale vizate de acest studiu ca expuse unor riscuri semnificative.

Principiile care ar putea sta la baza normelor de prevenție sunt:

- etichetarea corectă și cât mai completă conform Directivei 2004/37/CE și recomandărilor SAICM (Strategic Approach to International Chemicals Management) a tuturor substanțelor chimice din cadrul diverselor procese tehnologice.
- acordarea unei atenții sporite ergonomiei locurilor de muncă în vederea limitării impactului factorilor teratogeni de natură fizică (ortostatism prelungit, zgomot, vibrații etc.).
- limitarea expunerii la xenobiotice prin echipamente adecvate de protecție individuale și colective precum și optimizarea proceselor tehnologice.
- măsuri de supraveghere activă a sănătății gravidelor.
- depistarea precoce a sarcinii și schimbarea temporară a locului de muncă ce presupune risc, pe durata gravidității și alăptării, apelându-se chiar la acordarea concediului pentru risc maternal. Măsuri de educație sanitară continuă în vederea

conștientizării riscurilor expunerii gravidelor la factori de risc ocupaționali existenți la locul de muncă.

- Chiar dacă aceste investigații s-au limitat la nivel de grupe profesionale, ele atrag atenția asupra importanței continuării unor astfel de studii și, cu siguranță, vor contribui la o diminuare a riscurilor.

Bibliografia – 99 referințe bibliografice

CURRICULUM VITAE

1. Nume, prenume: ZAVATE LIVIOARA

2. Data și locul nașterii: 13/06/1974 – Târgu-Jiu

3. Cetățenie: română

4. Stare civilă: căsătorită, copii: o fetiță de 2 ani

5. Adresa: str. Câmpia Islaz, nr. 89 A, bloc C2, sc. 1, Ap. 8, Craiova, Dolj

6. Date de contact: telefon 0744789538, e-mail: livizavate@yahoo.com

7. Studii:

Instituția	Liceul Tudor Vladimirescu Târgu-Jiu profil matematica-fizica	UMFCraiova
Perioada: de la (luna, anul) până la (luna, anul)	1988-1992	1992-1998
Grade sau diplome obținute	Diploma de bacalaureat	Diploma de medic

8. Experiența profesională:

- 1999 - 2000 - Medic stagiar – Spitalul Clinic Județean de Urgență - Craiova
- 2000 - 2001 - Medic - Cabinet Medic Familie Turceni
- 2001 - 2002 - Medic școlar - Liceul Ecaterina Teodoroiu Târgu-Jiu
- 2002 - 2003 - Medic rezident Igienă – Spitalul Clinic Județean de Urgență – Craiova
- 2003 - 2006 - Medic rezident Medicina muncii - Spitalul Clinic Județean de Urgență – Craiova
- Aprilie 2005 – stagiu 2 săptămâni Medic rezident Medicina muncii Hopital Lentral Nice-Franța
- 2006 – Medic specialist Medicina Muncii- Spitalul Clinic Județean de Urgență – Craiova

9. Locul de muncă actual și funcția:

- Direcția de Sănătate publică Dolj – Colectivul de Medicina Muncii – medic specialist Medicina Muncii

10. Vechime la locul de muncă actual: 5 ani

11. Activitate științifică:

- coautor la 6 articole prezentate la congrese naționale de medicina muncii și gastroenterologie
- prim autor la 2 articole publicate în Revista Română de Medicina Muncii
- doctorand UMF Cluj – Medicina Muncii
- participant la 11 conferințe naționale și 11 simpozioane

12. Limbi straine cunoscute:

- engleză – curent scris, vorbit
- franceză – curent scris, vorbit
- italiana – noțiuni

13. Specializări și calificări:

- 2004 - Curs postuniversitar – Infecții la gazde speciale (Non HIV/SIDA), Craiova
- 2003 - Curs postuniversitar – Informatică Medicală și Biostatistică, Craiova
- 2003 - Curs postuniversitar – Modele de sistem de sănătate în lume. SASS din România - Craiova
- 2003 - Curs postuniversitar – Prezent și viitor în managementul diabetului zaharat de tip2 – Craiova
- 2007 - Curs perfecționare – Recuperare în afecțiunile coloanei lombare, Craiova
- 2002 - Curs perfecționare– Utilizarea visiotestului în evaluarea oftalmologică în practica medicinei Muncii,
- 2007- Curs perfecționare– Tulburările legate de consumul de alcool, o problemă de sănătate publică, Craiova
- 2007 - Curs perfecționare- Factori de risc pentru sănătatea umană – puncte de vedere
- 2003 - Curs perfecționare– Actualități în gastroenterologie și hepatologie, 2003
- 2006 - Curs perfecționare– Hepatitele virale profesionale la personalul medico-sanitar, 2006
- 2008 - Curs perfecționare– Patologia psihiatrică în medicina muncii. Aspecte practice,
- 2008 - Curs perfecționare– Criterii actuale în evaluarea bolilor cardiovasculare la persoanele active profesional,
- 2010 - Curs universitar – Evaluarea factorilor de risc profesional, 2010

- 2005 - Stagiu Franța – Hôpital Lentral Nice
- 2010 - Curs ECDL - Permis European de Conducere a Computerului -

Craiova,

14. Publicații

Prim-autor

- Malformațiile congenitale în două regiuni de dezvoltare ale României: Nord-Vest și Sud- Vest, Revista Română de Medicina Muncii, vol. 60, nr.4, 2009
- Prevalența malformațiilor congenitale în relație cu ocupația părinților în două regiuni de dezvoltare ale României: Nord-vest și Sud-Vest
- Antropometrie ergonomică în manipularea maselor, volum de rezumate, zilele UMF Craiova 2010

Co autor

- Aspecte clinice ale morbidității profesionale prin expunere la compuși organo-clorurați, volum de rezumate , Congres de Medicina Muncii, Timișoara 2008

15. Limbi straine cunoscute:

- engleză – curent scris, vorbit
- franceză – curent scris, vorbit
- italiana – noțiuni

16. Referințe:

Prof Univ. Dr. Toma Ion, Șef Clinica de Medicina Muncii Craiova, UMF Craiova

Dr. Carmen Ecobici, medic primar Medicina Muncii, Clinica de Medicina Muncii Craiova