



**GRIGORE T. POPA** UNIVERSITY OF  
MEDICINE AND PHARMACY IASI

**From basic care to emergency disease and future  
drama in neonates - an integrative approach**

**-ABSTRACTS OF HABILITATION THESIS -**

**Associate Professor  
LUMINIȚA PĂDURARU, MD, PhD**

**2021**

## ABSTRACT

The habilitation thesis entitled “**From basic care to emergency disease and future drama in neonates - an integrative approach**”, reflects study and research activities from a period of over 25 years of my career representing the synthesis of some directions of postdoctoral scientific research.

According to the recommendations of the National Council for the Attestation of University Degrees, Diplomas and Certificates (CNATDCU), I structured the habilitation thesis in the sections presented below.

**Section I**, after detailing my achievements in the medical, academic and scientific research activity, presents the main study directions to which I contributed to and the synthesis of the most important articles published in journals indexed in both Thomson ISI Web of Science Core Collection, as well as in international databases. The personal scientific contributions followed an integrative approach, referring to nutrition, neonatal sepsis, neonatal hypoxia with its long-term consequences, ethical aspects and dilemmas.

**Chapter I.1** presents the results of studies on breastfeeding, human milk composition, variations of macronutrients content in different stages of lactation and for different gestational ages. The methods of storage were studied and compared with respect to preservation of protein, lipid, carbohydrates and energy content, and their benefits were explored. A particular attention was focused on total antioxidant capacity of human milk. Finally, the benefits of breastfeeding on preventing dental caries in childhood were reviewed. This preoccupation on human milk was in part sustained by an internal grant from University of Medicine and Pharmacy “Grigore T. Popa” (no. 30881/30.12.2014) entitled “Optimal storage practices to preserve macronutrients, energy and total antioxidants in human milk from mothers of term and preterm newborns”. This chapter brings together the results of 2 ISI quoted articles, 1 ISI indexed article and 1 indexed article in international databases. Our studies are among the very first published so far on this topic in România.

**Chapter I.2** includes the results of the most important research related to one of the most challenging pathology in neonates, sepsis. It comprises 3 ISI quoted articles, 1 ISI indexed article and 1 article indexed in international databases. The subject is still of actuality, concerns the scientific community of neonatologists and pediatricians, as it represents one of the most emergent challenge for early diagnosis in neonates, especially in tiny premature infants with immature immune defense. Early neonatal sepsis is a life-threatening pathology for this category of patients and early diagnosis must be established in order to initiate the proper antibiotic treatment with real chances of success but avoiding unnecessary or prolonged administration that can lead to selection of bacterial strains with high level of antibiotic resistance. After an extensive review of current state of the art on current biomarkers in use for neonatal sepsis, we present the perspectives for future methods of identification of more reliable biomarkers for early detection of neonatal sepsis. Our focus is on endocan, known to be a valuable diagnostic and prognostic marker in adult sepsis, but not explored enough in neonates yet. We established baseline values for this biomarker in uninfected newborns and further studied the value of endocan as a tool for diagnosis. This preoccupation was in part sustained by an internal grant from University of Medicine and Pharmacy “Grigore T. Popa” (no. 30882/30.12.2014), entitled “Endocan - a possible marker for diagnosis and outcome prediction of neonatal sepsis”.

**Chapter I.3** brings together different aspects of neonatal hypoxia and some ethical challenges in decision making. Hypoxia represents for our fragile patients the origin of many impairments at all organ levels, but the brain might be mostly affected, sometimes with

irreversible and severe consequences, not only on short but also on long term. After a brief concentrated presentation of multiorgan disfunction generated by hypoxia, we underlined the short-term consequences on the brain and gut, mostly regarding hypoxic-ischemic encephalopathy and necrotizing enterocolitis. The later was also highlighted by a complex clinical case as an example of the challenges in managing combined neonatal pathologies at small gestational ages. A special subchapter was dedicated to research of some therapeutic methods in preventing severe consequences on hypoxia and asphyxia in term newborns, comparing the use of high-dose phenobarbital to erythropoietin. Based on a large-scale of epidemiological, clinical, and preclinical studies that have suggested a central role of gestational factors in promoting cognitive impairments that accelerate the onset and evolution of Alzheimer's disease-like pathology later in life, the "*fetal origins of adult disease*" hypothesis was raised. The adverse prenatal environment can alter the developmental trajectory of organs/tissues in early life and may increase the risk of disorders later in life, including neurobehavioral conditions, heart, and metabolic disorders. Prenatal hypoxia is a common form of fetal stress, which leads to fetal growth restriction (reduced birth weight) and in the most important periods of brain formation results in essential changes in the development of cognitive functions in different stages of postnatal life, which correlates with morphological changes in the cerebral structures involved in learning and memory. An extensive overview on factors related and involved in later onset of dementia is presented in a large subchapter. Hypoxia may also generate obstructive sleep apnea, thus we focused on studying it in a special category of children, those with genetic disorders, enhancing on the special need for early multidisciplinary diagnosis and management. Last but not the least important, was the subject of ethical dilemmas in neonatal practice, with old and new concerns, with specific situations exemplified mostly when severe hypoxic status occurred. This problem is still current, as the legal frame for such cases is still missing in our country and the practitioner is faced with his/her own drama, the patient's, the care takers' and the societies'. This chapter presents the synthesis of 7 ISI quoted articles, 1 ISI indexed article and 1 article indexed in international databases.

**Section II** presents my future career plans and projects, in professional, academic, and scientific field. Mainly, I am planning to continue the research on human milk, but focusing on different factors that affect human milk composition and some drugs transmitted through the milk. Intranasal use of human milk in preventing severe intraventricular hemorrhage in very preterm newborns has recently been reported and represents another personal area of interest. Research on risk factors for congenital deafness or iatrogenic induced deafness is another future direction of my future studies. The role of maternal isotretinoin treatment for acne as a risk factor for congenital malformations in newborns is also a subject that I started to research, as part of an international collaboration. A particular attention from my part will be directed to the impact of premature rupture of membranes on neonatal infection and possible implementation in current practice of a specific panel of laboratory tests, including new valuable markers for the risk of infection in the first days of life.

**Section III** includes the list of references consulted for the elaboration of this thesis and the articles included in this synthesis.

## REZUMAT

Teza de abilitare cu titlul **“De la îngrijiri de bază la patologii de urgență și drame ulterioare la nou-născut – o abordare integrativă”** reflectă activitatea de studiu și cercetare pe o perioadă de 25 de ani din cariera personală și reprezintă o sinteză a principalelor direcții de cercetare postdoctorală personală.

Conform recomandărilor Consiliului Național pentru Atestarea Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), am structurat teza de abilitare în secțiunile prezentate mai jos.

**Secțiunea I**, după expunerea unei selecții a realizărilor mele în activitatea profesională medicală, în cea academică și în cercetarea științifică, prezintă principalele direcții de studiu la care am contribuit și sinteza celor mai importante articole publicate în jurnale de specialitate indexate atât în Thomson ISI Web of Science Core Collection, cât și în baze de date internaționale. Contribuțiile personale științifice au urmărit o abordare integrativă, referindu-se la nutriția nou-născutului, la sepsisul neonatal, la hipoxia neonatală și consecințele pe termen lung, aspect și dileme etice în practica neonatală.

*Capitolul I.1* prezintă rezultate studiilor cu privire la alimentația naturală, compoziția laptelui matern, variabilitatea conținutului în macronutrienți în diferite stadii ale lactației și pentru diferite vârste de gestație. Au fost studiate și comparate modalitățile de conservare și păstrare a laptelui uman pentru interval variate de timp, urmărind influența acestora asupra conținutului în proteine, lipide, carbohidrați și energie, focusat pe beneficiile potențiale. O atenție particulară s-a acordat variabilității capacității antioxidante totale a laptelui matern. În final este prezentată o trecere în revistă a beneficiilor alăptării în prevenirea cariilor dentare în copilărie. Aceste preocupări cu privire la laptele uman au fost în parte posibile și susținute printr-un grant intern al Universității de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” din Iași (nr. 30881/30.12.2014) intitulat “Optimal storage practices to preserve macronutrients, energy and total antioxidants in human milk from mothers of term and preterm newborns”. Capitolul reunește rezultatele publicate în 2 articole publicate în reviste indexate ISI, un articol în revistă cotate ISI și un articol publicat în baze de date internaționale. Aceste studii sunt printre primele publicate până la acel moment pe acest subiect, în România.

*Capitolul I.2* include rezultate ale cercetărilor cu privire la una din cele mai severe și provocatoare patologii neonatale, sepsisul. Sunt cuprinse date din 3 articole cotate ISI, un articol indexat ISI și un articol publicat în baze de date internaționale. Subiectul este în continuă actualitate, preocupând comunitatea științifică a specialiștilor neonatologi și pediatri și reprezintă una dintre cele mai dificile urgențe de diagnostic precoce la nou-născut, mai ales la cei mai fragili prematuri, cu apărare imună imatură. Sepsisul precoce neonatal este o patologie cu risc vital, pentru această categorie de pacienți diagnosticarea fiind necesară a se face cât mai rapid, în vederea inițierii unui tratament antibiotic ținut cât mai adecvat și cu reale șanse de succes, în același timp urmărindu-se evitarea administrării prelungite inutile a medicației ce ar putea duce la selectarea unor specii bacteriene cu nivel crescut de antibioretistență. După o detaliată trecere în revistă a noțiunilor actuale cu privire la biomarkerii utilizați curent în practică în diagnosticarea sepsisului neonatal, sunt prezentate perspectivele unor metode viitoare potențiale de identificare a unor biomarkeri mai preciși în detectarea precoce a acestei afecțiuni. Sunt prezentate rezultatele studiilor originale cu privire la endocan, cunoscut ca fiind un marker de diagnostic și prognostic al sepsisului la adult, dar insuficient explorat la nou-născut. Principalele rezultate prezintă valorile normale ale acestui biomarker și valorile semnificative pentru diagnosticul sepsisului precoce la nou-născut. Aceste cercetări au fost susținute printr-un grant intern al Universității de

Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” din Iași (nr. 30882/30.12.2014) intitulat ”Endocan - a possible marker for diagnosis and outcome prediction of neonatal sepsis”.

*Capitolul I.3* reunește diferite aspect ale hipoxiei neonatale prezentând și unele provocări de ordin etic în luarea deciziilor medicale. Hipoxia reprezintă pentru fragilul pacient originea unor multiple deficite potențiale la nivelul tuturor organelor, dar creierul pare a fi cel mai mult afectat, uneori consecințele fiind severe și ireversibile, nu doar imediat pe termen scurt, dar și ulterior, pe termen lung și foarte lung. După o prezentare concentrată și succintă a disfuncțiilor multiorganice generate de hipoxie, ne-am axat pe prezentarea efectelor pe termen scurt asupra creierului și intestinului, în speță cu privire la encefalopatia hypoxic-ischemică și enterocolita ulcero-necrotică. Aceasta din urmă a fost evidențiată și prin prezentarea unui caz clinic complex ce a constituit exemplificarea dificultăților de diagnostic și tratament a unor patologii combinate neonatale la vârste de gestație foarte mici. Un subcapitol special a fost dedicat cercetărilor cu privire la potențiale metode și terapii utile în prevenirea sechelelor severe ale hipoxiei și asfixiei la nou-născutul la termen, comparând administrarea eritropoietinei cu dozele mari fenobarbital. Pornind de la o largă varietate de studii epidemiologice, clinice și preclinice publicate în literatura de specialitate ce sugerează rolul central al factorilor gestaționali în generarea afectării cognitive cu accelerarea debutului și evoluției patologiilor ulterioare Alzheimer’s-like, s-a născut ipoteza „originii fetale a bolii adultului”. Afectarea statusului prenatal poate altera traiectoria dezvoltării organelor și țesuturilor din primele etape de viață și poate crește riscul tulburărilor ulterioare din viața adultă, inclusiv afectări neurocomportamentale, afectări cardiace și metabolice. Hipoxia prenatală este o cauză frecventă de suferință fetală ce poate genera restricția creșterii intrauterine cu scăderea greutatei la naștere într-o perioadă esențială pentru formarea și dezvoltarea neuronală, având drept consecință modificări cruciale în dezvoltarea funcțiilor cognitive pe parcursul diferitelor etape de evoluție ulterioară postnatală. Aceste modificări se corelează cu afectări morfologice ale structurilor cerebrale implicate în procesele de învățare și memorare. Într-un subcapitol extins sunt prezentați pe larg factori implicați și determinanți în debutul ulterior al demenței. O altă patologie secundară hipoxiei cu efecte pe termen lung este apneea obstructivă de somn, astfel încât ne-am aplecat atenția în studierea acestei afectări la o categorie specială de copii, cei cu afecțiuni genetice, subliniind necesitatea diagnosticului și managementului precoce și multidisciplinar. În final, dar nu mai puțin important, sunt abordate aspecte și dileme etice ale practicii neonatale în contextul hipoxiei, probleme vechi și noi, cu exemplificări ale unor situații practice specifice sau particulare, mai ales complicate cu stadii severe de hipoxie. Această problemă este încă de actualitate având în vedere că în țara noastră există un vid legislativ și un cadru legal imprecis și incomplet, iar neonatologul practician este confruntat nu doar cu o situație profesională dramatică, dar și cu drama pacientului însuși, a personalului de îngrijire și chiar a societății. Acest capitol se bazează pe sinteza a 7 articole indexate ISI, un articol cotelat ISI și un articol publicat în baze de date internaționale.

**Secțiunea II** cuprinde proiectele și planurile pentru dezvoltare pe viitor a carierei profesionale, academice și nu în ultimul rând, științifice. În principal intenționez să continui cercetarea asupra laptelui uman, de data aceasta focusându-mă asupra diferiților factori ce pot afecta compoziția, mai ales transmiterea anumitor medicamente în laptele uman. O altă arie de interes o reprezintă ideea rolului benefic al laptelui uman administrat minimal intranasal la prematurii cu vârstă mică de gestație, cu rol preventiv în agravarea hemoragiilor intraventriculare și evoluția spre stadii avansate de boală, aspect recent raportat în literatură. Surditatea congenitală sau iatrogen indusă și factorii de risc asociați vor constitui o altă direcție de cercetare. Ca parte implicată într-o colaborare internațională interdisciplinară și în continuarea unui studiu deja început, voi contribui la precizarea rolului terapiei materne a acneei cu izotretionină în apariția

malformațiilor fetale. În continuarea cercetărilor axate pe detectarea precoce a infecției neonatale, o atenție mai mare va fi acordată impactului rupturii premature de membrane asupra riscului de infectare a nou-născutului și potențiala implementare în practica profesională curentă a unui set specific de teste de laborator, incluzând noi markeri dovediți a fi utili în confirmarea sepsisului din primele zile de viață.

**Secțiunea III** cuprinde lista referințelor consultate în elaborarea acestei teze și a articolelor incluse în prezenta sinteză.