

Iulia Elena DIACONU
Sorana Caterina ANTON
Emil ANTON

Spitalul de Recuperare Iasi, Clinica Neurologie
Universitatea de Medicina si Farmecie Gr.T popa Iasi

THE INFLUENCE OF
ADMINISTERING OXYTOCIN
DURING BIRTH ON THE
NEUROMOTOR
DEVELOPMENT OF THE 0 - 5
YEAR-OLD-CHILDREN

Empirical
Studies

Keywords

Neuromotor development,
Newborn,
Prophylaxis oxytocin

Abstract

This study aims to identify new scientific data that will make possible a concrete assessment of the effects of oxytocin on the neuromotor development of newborns. Given the range of the proposed study, namely 0-5 years, one can identify research axioms dedicated to the prophylaxis of retardation of neuromotor development. The research methods that will be used are: retrospective cohort study method - where patients (and newborns) that will be administered synthetic oxytocin during labor induction, will be considered the exposed cohort, while the patients (and, therefore, the newborns) that will not be administered oxytocin will represent the non-exposed cohort -, stratified and multiple variable analysis and the Batelle Developmental Inventory.

INTRODUCERE

Oxitocina sau **ocitocina** (din limba greacă *ōkytokinē – nastere rapidă*) este un hormon peptidic, descoperit în anul 1952, sintetizat de către nucleii paraventricular și supraoptic ai hipotalamusului și depozitat în neurohipofiză. Acest hormon este implicat într-un număr mare de procese biologice, cele mai cunoscute fiind legate de funcția reproductivă. Efectele periferice sunt: contracția mușchilor netezi ai uterului în timpul travaliului, ejecția laptelui în timpul alăptării, reglarea ciclului menstrual, luteinizarea foliculului în ovar, steroidogeneza ovariană, erecția spontană, ejacularea și orgasmul (Fewtrell MS, Loh KL, Blake A, 2006). Alte efecte periferice semnificative și cu beneficii în menținerea sănătății organismului sunt reprezentate de: natriureză, kaliureză, diminuarea tensiunii arteriale, vindecarea mai rapidă a rănilor, reduce concentrația plasmatică a cortizolului. Receptorii pentru oxitocină se găsesc în țesuturi precum sistem cardio-vascular, aparatul reproducător, creier, fiind activați prin expunerea la stimuli specifici. Cei mai cunoscuți stimuli legați de reproducere sunt reprezentați de supt, naștere, stimularea cervicală din timpul actului sexual. Noile cercetări au evidențiat și alte roluri foarte importante ale oxitocinei legate de comportamentul social (Leung GM, Ho LM, Lam TH. Maternal, 2002; Domes G, Heinrichs M, Glascher J, 2007;) Receptorii pentru OT au fost identificați în variate situsuri din creier precum: zone corticale, ganglioni bazali, sistem limbic, talamus, hipotalamus, trunchiul cerebral și măduva spinării. În ultimii ani, un număr tot mai mare de studii (Natland ST, Andersen LF, Nilsen TI, et al. 2012) au legat oxitocina de diferite aspecte ale comportamentul uman (Kendrick, 2000; Veenema, 2012). Spre exemplu, există dovezi care leagă efectele oxitocinei în reglarea depresiei (Scantamburlo et al., 2007; Netherton E, Schatte D, 2011), precum și cu privire la comportamentele sociale, cum ar fi cel agresiv. Alte studii sugerează că oxitocina (Jonas K, Johansson LM, Nissen E, et al. 2012, Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR, 2008) este implicată în comportamentul sexual (Meston, Levin, Sipski, Hull, & Heiman, 2004), în cunoașterea socială, în recunoașterea tonului emoțional în comportamentul verbal și non-verbal, întemperamentul unei mame atunci când interacționează cu copiii săi, și în relațiile de cooperare și concurență în și în afara grupului social de coeziune. (De Dreu, 2012; Guastella & MacLeod, 2012; Strathearn, Iyengar, Fonagy, & Kim, 2012; Zink & Meyer-Lindenberg, 2012). Unii autori au conchis, de asemenea, că modificările aduse sistemului oxitocinergic, joacă un rol-cheie

în dezvoltarea autismului, în tulburări psihice, inclusiv mâncatul dezordonat, în comportamentul obsesiv-compulsiv, schizofrenie, cu incidență directă asupra cogniției și comportamentului social al pacientului (Ebstein et al., 2009, 2012.; Gurrieri & Neri, 2009; Higashida, Yokoyama, Kikuchi, & Munesue 2012). Alți cercetători au observat faptul că administrarea oxitocinei pe cale intravenoasă sau intranasală poate influența comportamentul social (Churchland & Winkielman, 2012; Guastella & MacLeod, 2012; Rilling et al., 2012; Singer et al., 2008) și implicit abilitatea recunoașterii expresiilor faciale (Guastella, Mitchell, & Mathews, 2008; Rimmele, Hediger, Heinrichs, & Klaver, 2009; Savaskan, Ehrhardt, Schulz, Walter, & Schechinger, 2008) a comportamentului repetitiv și a recunoașterii emoțiilor în autism

În mod obișnuit, oxitocina (Jordan S, Emery S, Watkins A, et al., 2009) este folosită la naștere pentru a crește frecvența și intensitatea contracțiilor uterine. Totuși în ciuda studiilor crescânde ca număr (Guerra et al., 2011; Kurth & Haussmann, 2011; Xiong & Zhang, 2013; Brotanek & Hodor, 1967; D'Esopo, 1964; Elert, 1966; Gonzalez-Valenzuela et al., 2014; Plothe, 2010; Sacrez et al., 1969; Wells, 1965) care au în vedere impactul administrării oxitocinei asupra comportamentului uman sunt puține studii care au în vedere influența administrării acesteia cu privire la dezvoltarea neuromotorie a nou-născuților între 0 și 5 ani (Grippe AJ, Gerena D, Huang J, et al., 2007)

În cele ce urmează vom prezenta ipotezele și rezultatele cercetării pe tematica propusă de o serie de cercetători, prin prisma articolelor publicate de aceștia. Astfel cercetătorii, Maria-Jose Gonzalez-Valenzuela, Dolores Lopez-Montiel, Ernesto Santiago Gonzalez-Mesa (Maria-Jose Gonzalez-Valenzuela, Dolores Lopez-Montiel, Ernesto Santiago Gonzalez-Mesa, 2014), au analizat ca ipoteză de cercetare, examinarea efectelor endogene ale oxitocinei în timpul nașterii cu privire la dezvoltarea neuromotorie a copiilor nou născuți până la vârsta de 5 ani. Studiul a avut două grupuri țintă de mame cărora li s-a administrat oxitocina, respectiv de mame la care nu s-a administrat (Pedro Garcia-Forte 1, Ernesto Gonzalez-Mesa 1, Marta Blasco 1, Olga Cazorla, M. Delgado-Rios, and Maria J. Gonzalez, 2014). S-a selectat dintr-un număr de 7465 de nou născuți în maternitatea la care s-a efectuat studiul în timpul anului 2006, Hospital Maternity Malaga, un grup inițial de 400 de copii. Dintre aceștia la un grup țintă de 146 de copii li s-a analizat dezvoltarea neuromotorie pe baza scalei *Battelle Developmental Inventory*. Rezultatele au indicat faptul că expunerea la oxitocină sintetică în timpul

de livrare este un factor de risc independent pentru o întârziere în dezvoltarea neuromotorie. Studiul a relevat ca administrarea oxitocinei la mame în timpul nașterii nu este influențată de sexul nou născutului sau de durata nașterii. Având în vedere aceste rezultate, precum și cu scopul de a preveni posibile modificări psihomotorii, studii suplimentare sunt acum necesare pentru a analiza efectul pe care doza de oxitocină și durata perfuziei le pot avea asupra dezvoltării psihomotorii ulterioare a copiilor.

S-a folosit în realizarea cercetărilor metoda studiului retrospectiv de cohortă, cohorta fiind formată dintr-un grup de copii a căror mame le -a fost administrată oxitocina pentru a induce nașterea și alt grup de copii la a căror mame nu s-a administrat oxitocina (naștere naturală sau prin cezariană)

Rezultatele descriptive arată că dintre cei 146 participanți, 64 (43,8%) nu au fost expuse la oxitocină sintetică în timpul nașterii, în timp ce restul de 82 (56,2%) au fost expuse. S-a observat întârzierea GMD (Gross Motors Development) și FMD (Fine Motors Development) respectiv, la 34 (23,3%) și 22 (15,1%) copii. Au fost avute în vedere la analiză: vârsta mamei ce a variat între 20 și 40 de ani ($M=31.5$, $SD=4.28$), vârsta gestațională a nou-născuților ce a variat între 29 și 41 de săptămâni ($M=38.17$, $SD=2.42$), durata nașterii ce a variat între 1 și 14 ore ($M=5.85$, $SD=3.39$). S-a realizat un tabel care rezumă analizele bivariate a relațiilor dintre variabila independentă (expunere /nici o expunere la oxitocină) și variabilele de control, care ar putea ascunde alți factori de risc (vârsta mamei, tipul și durata travaliului, nasterii gemelare, vârsta gestațională și sexul nou-născutului). Aceste analize a relevat o asociere semnificativă statistic între expunerea la oxitocină și durata nașterii ($\chi^2(2,146)=51.60$, $p<.001$). Scopul acestui studiu retrospectiv de cohortă a fost de a examina dacă administrarea de oxitocină sintetică în timpul nașterii are efect asupra dezvoltării psihomotorii asupra copilului la vârsta de 5 ani. Rezultatele indică faptul că expunerea la oxitocină este un factor de risc independent pentru o întârziere în dezvoltarea reflexelor motorii brute și fine în analiza bazată pe cele două variabile: durata nașterii și sexul nou născutului. Mai exact, atunci când relația dintre variabila principală studiată a fost ajustată în funcție de sexul nou-născutului rezultatele au arătat că băieții expuși la oxitocină în timpul nasterii au prezentat un risc de patru ori mai mare decât fetele în întârzierea dezvoltării reflexelor motorii brute. Efectul potențial al vârstei materne, tipul de naștere, nasterea gemelară, vârsta gestațională a nou-născutului nu au prezentat în acest studiu în corelație cu oxitocina o întârziere în dezvoltarea motorie a copilului. Rezultatele studiului au fost afectate pe de o parte de faptul ca

20% dintre mamele din grupul supus certării au fost imigrante și nu au putut fi monitorizate corespunzător.

Analiza relației dintre fiziologia sarcinii și debutul lactației (María José González-Valenzuela, Pedro Cazorla-Granados, Marta Blasco-Alonso, and Ernesto García-Forteza, Myriam Delgado-Ríos, Olga González-Mesa, 2014) determină evaluarea potențialului de corelare dintre administrarea oxitocină în timpul travaliului și durata alăptării. Un studiu retrospectiv de cohortă a avut în vedere pacientele cărora le-a fost administrată oxitocină sintetică în timpul inducerii travaliului au fost considerate ca fiind cohorta expusă, precum și pacientele la care nu s-a administrat oxitocina au format cohorta non-expusă. Patru sute din 7465 copii născuți la maternitatea noastră, în cursul anului 2006, au fost selectați în mod aleatoriu. Informații despre alăptarea au fost disponibile pentru 316 dintre acești copii. Au fost analizați eventualii factori de influență sau de ajustare folosind analiza stratificată și a variabilor multiple.

Oxitocina a fost utilizată în timpul travaliului la un număr de 189 (59,8%) nou-născuți, multiplicând riscul de alăptare cu biberonului de 1.451 (95% CI 1.28-1.63). Utilizarea oxitocinei, de asemenea, multiplică riscul întreruperii alăptării la 3 luni de 2,29 (95% CI 1.41-3.74). Acest efect este influențat de vârsta mamei, fiind mai mare pentru mamele sub 27 de ani. Administrarea oxitocinei în timpul travaliului a avut un impact atât asupra debutului și duratei alăptării, în special în mame sub 27 de ani și a nou-născuților născuți la termen (studiu clinic înregistrat la US NIH, ID: NCT01951040). Deși unele studii au demonstrat că oxitocină sintetică administrată în lăuzia precoce poate compensa pentru secreția endogenă insuficientă în anumite condiții (cea ce contribuie la debutul lactației și întreținere), rezultatele studiului sugerează că administrarea de oxitocină în timpul travaliului ar avea în mod paradoxal efecte negative asupra atât în debutul și durata alăptării. Aceste rezultate indică un posibil efect al oxitocinei exogene administrată în timpul travaliului (pentru a promova contracția uterine și dilatare în etapele de expulzare fetale) asupra ambelor, debutul și durata alăptării, și îndreptătește proiectarea de studii prospective pentru a confirma rezultatele. În cadrul acestui studiu, administrarea oxitocinei în timpul primului și al doilea stadiu al travaliului a avut un anumit impact atât asupra debutului și duratei alăptării la sân, în special la mamele sub 27 de ani și la nou-născuții la termen.

Un alt obiectiv de cercetare a constat în evaluarea influenței potențiale a oxitocinei administrate în timpul nasterii cu privire la dezvoltarea psihomotorie a copiilor la vârsta de 5 ani. Acest studiu (Ernesto González-Mesa, Olga Cazorla- & María

José González-Valenzuel,2014) conceput ca un studiu retrospectiv de cohorta în cazul în care copiii de la pacienți care au primit oxitocina sintetică în timpul nașterii au fost considerate ca fiind cohorta expusă și copiii de la pacientele cărora nu li s-a administrat oxitocina ca cohortă neexpusă. Dintr-un total de 7465 de nasteri în 2006, de la Maternitatea Malaga, a fost selectat un esantion initial de 400 copii în mod aleatoriu. Un total de 148 de copii au fost evaluați folosind Scala Battelle de dezvoltare. Potențialii factori de risc au fost analizați folosind analiza stratificată și analiza multivariată (regresie logistică). Utilizarea oxitocinei nu a afectat în mod semnificativ, riscul general de întârziere de dezvoltare, în esantionul de studiu fiind, RR, 1,46; 95% , interval de încredere, CI [0.79-2.71]). Cel mai bun model de analiză tip regresie logică a avut ca variabilele: nașterea gemelară, tipul nașterii și vârsta mamei. În grupul de nașteri noninstrumental vaginal, administrarea oxitocinei a crescut riscul de un scor Battelle scăzut, în special atunci când vârsta mamei a fost sub 28 sau peste 35 de ani de vârstă (odds ratio, OR, 67,14; 95% CI [5.46-824.86]). Atunci când nașterea a fost instrumentală sau prin cezariană la mamele cu vârsta între 28-35 ani, administrarea oxitocinei a scăzut riscul de tulburări de dezvoltare (OR 0,16; 95% CI [0.04-0.66]). Cu toate că administrarea oxitocinei în timpul nașterii nu a afectat riscul global de scor Battelle scăzut de dezvoltare, unele efecte au fost observate în funcție de vârsta mamei și tipul nașterii.

Având în vedere numărul tot mai mare de sarcini multiple și problemele asociate acestora, rămâne încă neclar dacă în situația nașterilor gemelare, șansele de sănătate în viitor pentru ambii fetoși sunt egale. În această privință, este important de menționat faptul că, efectele îngrijirii obstetrice și neonatale dincolo de perioada perinatală nu au fost adesea evaluate.

Principala preocupare în această situație a fost de a analiza impactul variabilelor obstetricale și perinatale în dezvoltarea neuropsihică, inteligența și realizarea școlară a copiilor gemeni.

S-a realizat un studiu în secțiune transversală și observatională pe 62 de perechi, în vârstă de 6 ani, gemeni, care au fost în primul an de învățământ primar. Toți cei 124 de copii și mama lor au fost evaluați în mod individual. O analiză multivariată stratificată a fost realizată folosind mai multe regresii liniare.

Tipul de naștere a fost variabila principală, astfel încât cele mai bune rezultate au fost realizate la copii născuți vaginal spontan. Comparativ, un scor mai scăzut a fost observat la gemănul de sex masculin născut al doilea pe cale vaginală privind dezvoltarea non-verbale și celelate zone de dezvoltare, în special în cazul nașterilor sub 37 săptămâni. Studiul confirmă impactul unor variabile obstetricale asupra rezultatelor școlare

și dezvoltarea psihologică a gemenilor.

OBIECTIVE

2.1. Analiza relației dintre doza de oxitocina administrată în timpul nașterii și evoluția neuromotorie a copiilor în intervalul 0-5 ani pe baza următoarelor variabile: tipul nașterii, vârsta mamei;

2.2. Examinarea efectelor exogene ale oxitocinei în timpul nașterii cu privire la dezvoltarea neuromotorie a copiilor nou născuți 0-5 ani;

2.3. Analiza relației dintre doza de oxitocină administrată și lactația mamei corelată cu primul și al doilea stadiu al travaliului cu analiza impactului asupra debutului și duratei alăptării la sân;

2.4. Analiza relației dintre doza de oxitocina administrată în timpul nașterii și evoluția neuromotorie a copiilor pe baza următoarelor variabile: tipul nașterii, vârsta mamei la nașterile multiple, în intervalul 0-5 ani;

2.5. Analizele propuse vor utiliza ca metode de cercetare: metoda studiului retrospectiv de cohortă în care pacientelor (și nou născuții) care le va fi administrată oxitocină sintetică în timpul inducerii travaliului vor fi considerate ca fiind cohorta expusă, în timp ce pacientele (și implicit nou născuții) la care nu va fi administrată oxitocina vor forma cohorta non-expusă, analiza stratificată și a variabilelor multiple, scala Battelle de dezvoltare.

PERSPECTIVE

Apreciem că studiul în sine va deschide, raportat la obiectivele propuse, identificarea de date noi științifice, care vor face posibilă o analiză concretă a efectelor oxitocinei asupra dezvoltării neuromotorii a nou născuților. Ținând cont de intervalul de studiu propus, 0-5 ani, pot fi identificate axiome ale cercetării dedicate profilaxiei retardului dezvoltării neuromotorii.

CONCLUZII

Studiile efectuate până în prezent au examinat efectul independent al oxitocinei sintetice administrate în timpul nașterii asupra dezvoltării psihomotorii a copilului la vârsta de 5 ani. Rezultatele acestor studii au indicat faptul că expunerea la oxitocina sintetică este un factor de risc independent pentru o întârziere a dezvoltării reflexelor motorii brute și a reflexelor motorii fine.

Cercetările pe care dorim să le prefigurăm raportat la stadiul cunoașterii prezente este de a demonstra, dacă administrarea oxitocinei în timpul nașterii influențează dezvoltarea

neuromotorie a nou născuților într-un mod pozitiv sau nu având ca variabilă a cohorței de studiu grupa de vârstă 0-5 ani. De asemenea ca aria de cercetării există, dorim să abalizăm dacă există corelații între administrarea oxitocinei în timpul sarcinii și comportamentul social al copiilor în intervalul 0-5 ani dorind să urmărim în măsura identificării unui eșantion conceput ca o variabilă de studiu și pentru copii care suferă de autism sau au un risc genetic de dezvoltare a acestui sindrom.

Apreciem că oxitocină din perspectiva stadiului cercetărilor prezente rămâne parțial cunoscută, potențialul acesteia nefiind încă elucidat.

REFERINȚE

- [1] Maria-Jose Gonzalez-Valenzuela, Dolores Lopez-Montiel, Ernesto Santiago Gonzalez-Mesa, *Exposure to Synthetic Oxytocin During Delivery and Its Effect on Psychomotor Development 2014*
- [2] Pedro Garcia-Fortea¹, Ernesto Gonzalez-Mesa¹, Marta Blasco¹, Olga Cazorla, M. Delgado-Ríos, and Maria J. Gonzalez-Valenzuela în lucrarea *Oxytocin administered during labor and breast-feeding: a retrospective cohort study 2014*
- [3] María José González-Valenzuela, Pedro Cazorla-Granados, Marta Blasco-Alonso, and Ernesto García-Fortea, Myriam Delgado-Ríos *Effects of oxytocin used during delivery on development: A retrospective cohort study, publicat*, publicată în *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2014* <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2014>
- [4] Ernesto González-Mesa, Olga Cazorla- & María José González-Valenzuela în lucrarea Granados *"The influence of obstetric variables on school achievement, intelligence and neuropsychological development in a sample of Spanish twins at the age of six: a retrospective study"* (ISSN: 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijmf20>)
- [5] Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biol Psychiatry* 2008
- [6] Guastella AJ, Mitchell PB, Mathews F. Oxytocin enhances the encoding of positive social memories in humans. *Biol Psychiatry* 2008
- [7] Domes G, Heinrichs M, Glascher J, et al. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry* 2007
- [8] Grippo AJ, Gerena D, Huang J, et al. Social isolation induces behavioral and neuroendocrine disturbances relevant to depression in female and male prairie voles. *Psychoneuroendocrinology* 2007;
- [9] Jordan S, Emery S, Watkins A, et al. Associations of drugs routinely given in labour with breastfeeding at 48 hours: analysis of the Cardiff Births Survey. *BJOG* 2009;
- [10] Kendrick KM. Oxytocin, motherhood and bonding. *Exp Physiol* 2000;
- [11] Netherton E, Schatte D. Potential for oxytocin use in children and adolescents with mental illness. *Hum Psychopharmacol* 2011;
- [12] Jonas K, Johansson LM, Nissen E, et al. Effects of intrapartum oxytocin administration and epidural analgesia on the concentration of plasma oxytocin and prolactin, in response to suckling during the second day postpartum. *Breastfeed Med* 2009;
- [13] Natland ST, Andersen LF, Nilsen TI, et al. Maternal recall of breastfeeding duration twenty years after delivery. *BMC Med Res Methodol* 2012;
- [14] Fewtrell MS, Loh KL, Blake A, et al. Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;
- [15] Leung GM, Ho LM, Lam TH. Maternal, paternal and environmental tobacco smoking and breast feeding. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002;
- [16] P. Garcia-Fortea et al. *J Matern Fetal Neonatal Med*, Early Online: 1–6 *J Matern Fetal Neonatal Med* Downloaded from informahealthcare.com by Complejo Hospitalario Universitario A Coruna on 02/05/14