

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



TEZĂ DE ABILITARE

PROGRESE INOVATOARE ÎN EVALUAREA RISULUI DE A DEZVOLTA PREECLAMPSIE

R E Z U M A T

Conf. Univ. Dr. PETRE IZABELLA

Departamentul XII – Obstetrică-Ginecologie
Disciplina de Obstetrică-Ginecologie III

**Timișoara
2023**

CUPRINS

Abstract	5
Rezumat.....	9
1. The Academic and Professional contributions	13
2. Scientific and research contributions.....	15
3. Presentation of the Main Scientific, Professional and Academic Results	19
3.1. Research on modern/innovative techniques and interventions used in pregnancy - induced hypertension (HTAIS/preeclampsia)	19
3.1.1. Arterial function in hypertensive pregnant women. Is arterial stiffness a marker for the outcomes in pregnancy?	30
3.1.2. Arterial Function in Healthy Pregnant Women Versus Non-pregnant Women - A 10 - Year Study	39
3.1.3. The Use of Pulse Wave Velocity in Predicting Pre-Eclampsia in High-Risk Women	46
3.1.4. Determining markers PIGF, sFlt1 and the ratio sFlt1/PIGF – prognostic tool in patiente with preeclampsia	51
3.1.5. The association between resistivity index (IR) and the sFlt-1 and PIGF values in pregnant women with risk of preeclampsia	53
3.1.6. The role of C-reactive protein and interleukin 6 in the cases of preeclampsia associated with obesity	57
3.1.7. The macroscopic examination of the placental vasculature with a corrosive agent	62
3.2. Research on hypercoagulability disorders encountered in pregnant women with thrombophilia.....	67
3.2.1. Macroscopic Examination of Placental Vascularization with a Corrosive Agent in Pregnant Women Diagnosed with Thrombophilia	71
3.2.2. The Role of Low Molecular Weight Heparin in Pregnancies of Patients with Inherited Thrombophilia that Have Presented (and) Thrombotic Complications During Previous Pregnancies	75
3.2.3. The Role of Thrombophilia in Pregnancy	79
3.3. Research on preterm birth - a major a global public health issue	87

3.3.1. The Harmful Effects of Smoking during Pregnancy and Correlating Lead and Selenium Levels in Mothers and Premature Fetuses	92
3.3.2. Association Between Mannose - binding Lectin and Serum Parameters of Neonatal Sepsis	94
3.3.3. Consequences of analgesics use in early pregnancy: Results of tests on mice	101
3.3.4. First Neonates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection In Romania Three Case Reports	110
3.4. Research on improving indicators in terms of morbidity and mortality due to gynecological cancer, as well as the possibility of creating screening programs for early detection of predictive factors or macroscopic and microscopic precursors (pre-malignant lesions, endometriotic lesions, etc.).....	113
3.4.1. HPV Cervical Cancer Screening. An Analysis Over HPV Markers Between Worldwide Statistics and Romanian Reality	126
3.4.2. Atypical Polypoid Adenomyoma Of The Vagina: Follow Up And Subsequent Evolution: A Case Report And Update	128
3.4.3. The Impact Of Comorbidities On Endometrial Lesions Using The Charlson Comorbidity Index In Western Romania [] and The Correlation Of The IETA Ultrasound Score With The Histopathology Results For Women With Abnormal Bleeding In Western Romania	129
3.4.4. Pro-Inflammatory Cytokines (IL6, IL8 And TNF-Alpha) In The Evaluation Of Ovarian Endometriosis Cyst and Can be Considered the CA-125 and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Values as a Diagnostic Value in Ovarian Endometriosis? - Research on the Management of Endometriosis in Gynaecology	135
4. Professional, Scientific and Academic career Development Plans	140
4.1. Academic Career Development Plan	140
4.2. Increasing the Scientific Reputation of the Department / Faculty / University	140
4.3. Future prospects for the first PhD students' research projects.....	144
BIBLIOGRAFIE	146
Lista titlurilor celor 10 lucrări științifice reprezentative	166
ANEXE	168

REZUMAT

Teza mea de abilitare intitulată **"Progrese inovatoare în evaluarea riscului de a dezvolta preeclampsie"** conține cele mai importante realizări profesionale, academice și științifice, ale activității mele postdoctorale, finalizate în 2007 și 2019 odată cu susținerea lor publică. Teza mea de doctorat intitulată "Utilitatea determinării funcției arteriale la gravidele cu risc cardiovascular" a fost apreciată și pentru originalitatea ei, primind calificativul Summa Cum Laudae.

În cei 15 ani de activitate postdoctorală, cercetarea mea s-a concentrat pe dezvoltarea unor metode inovative clinico-experimentale (elemente de studiu inovativ în morfologia și anatomia placentei, cu evidențierea vascularizației placentare cu ajutorul unui agent coroziv, atât în sarcina normală, cât și în sarcina cu risc – hipertensiunea arterială indusă de sarcină, preeclampsie, trombofilie, etc; sau un alt element inovativ prin evaluarea vitezei unde pulsului (PWV), considerată standard de aur pentru evaluarea rigidității arteriale – studiul meu focusându-se pe gravide, aspect foarte puțin studiat la această categorie de persoane).

Toate aspectele profesiei mele, medicale și didactice, manageriale și nu în ultimul rând, de cercetare, le-am considerat a fi la fel de importante pentru dezvoltarea carierei mele, astfel că am parcurs, până în momentul de față, etapele de dezvoltare: de la preparator universitar (la Catedra de Anatomie și Embriologie), acum conferențiar (Disciplina de Obstetrică-Ginecologie), respectiv de la medic stagiar, la medic specialist de chirurgie generală, medic specialist de obstetrică-ginecologie, medic primar obstetrică -ginecologie.

Rezultatele activității mele științifice au fost publicate în reviste indexate în diferite baze de date (Clarivate Web of Science, Scopus, Index Copernicus, mediline, open acces) cuantificând 105 articole in extenso, indexate WOS, cu un Indice Hirsch de 21. Teza este redactată conform ghidului orientativ pentru realizarea tezei de abilitare publicat de

CNATDCU și legiferată în metodologia Universității de medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara.

Capitolul 1 – intitulat **Realizări academice și profesionale**, sintetizează evoluția mea didactică, începând cu anul 2004, când pe baza interesului manifestat în timpul facultății pentru activitatea de cercetare am fost remarcată de către Prof.Univ. Dr. Niculescu și sub îndrumarea căruia, în urma unui concurs am obținut titlul de preparator la disciplina de Anatomie și Embriologie. A urmat apoi perioada de asistent universitar la aceeași disciplină, cu finalizarea primului doctorat în anul 2007 (Doctor în Medicină, Seria E nr. 0008181) sub conducerea regretatului profesor Virgiliu Niculescu, Membru titular al Academiei de Științe Medicale din România. În cadrul acestei discipline am elaborat împreună cu colectivul acesteia noi direcții de cercetare ce s-au concretizat prin publicarea a 17 cărți, numeroase articole indexate B/B+, BDI, cu participări fructuoase la congrese/conferințe naționale și internaționale. Am elaborat materiale științifice pentru cursuri în format electronic, cursuri actualizate anual și direcții noi de desfășurare a lucrărilor practice, atât la studenții de anul I și II din cadrul Facultății de Medicină, cât și la studenții de la Facultatea de Stomatologie, Balneofiziokinetoterapie, asistenți medicali, moașe. În perioada respectivă (2004-2010), îmi desfășuram activitatea profesională ca medic rezident de chirurgie generală la Spitalul Clinic Județean de Urgență Pius Brînzeu, din Timișoara, devenind medic specialist de chirurgie generală în 2010. Activitatea mea profesională s-a bazat întotdeauna pe o autoperfecționare continuă pentru a ajunge și a mă menține la standarde profesionale impuse de evoluția disciplinei și transmiterea cunoștințelor tuturor persoanelor interesate: studenți, tineri colaboratori, rezidenți, etc. În acest context, am considerat oportun să mă înscriu la a doua specialitate. Astfel că, în 2014 devin medic specialist obstetrică ginecologie și totodată asistent universitar la Disciplina de Obstetrică Ginecologie. În 2017 devin Șef de Lucrări la Catedra de Obstetrică Ginecologie, pentru ca, din 2018 și până în prezent să activez ca și Conferențiar la aceeași disciplină. Tot în aceeași perioadă (2017-2019) m-am înscris la al doilea doctorat, focusat pe instrumentele noi introduse, în special metodele neinvazive, pentru a evalua devreme și în mod adecvat complicațiile femeilor gravide hipertensive. Am colaborat la redactarea mai multor publicații care au servit ca suport de curs și lucrări practice pentru specialitatea Obstetrică Ginecologie. Am contribuit la modernizarea lucrărilor practice/seminariilor interactive: prezentări Power Point, prezentarea de studii de caz, exerciții interactive, redactarea de grile de evaluare pentru materia de curs și

cea de lucrări practice. În 2019 am devenit medic primar în specialitatea Obstetrică Ginecologie.

Capitolul 2 – intitulat Realizări științifice și de cercetare se află într-o strânsă interrelație cu cele ale funcției de medic specialist/primar în domeniul obstetricii și ginecologiei, chirurgiei cu cea de conferențiar la Disciplina de Obstetrică Ginecologie III a UMFT Victor Babeș Timișoara. Cea mai mare parte a activității de cercetare am desfășurat-o într-un scenariu ce cuprinde interdisciplinaritate, într-un nucleu inovativ de cercetare organizat în interiorul universității ce include clinicieni (cardiologi, chirurghi, endocrinologi), specialiști de înaltă ținută universitară, precum și specialiști în biostatistică medicală. Astfel, am diseminat această cercetare prin intermediul a 105 lucrări indexate Web of Science (43 lucrări in extenso – din care 23 articole in extenso indexate Web of Science, autor principal; 20 articole in extenso indexate Web of Science, co – autor; 55 lucrări proceedings in extenso la manifestări științifice), totalizând un factor cumulat de impact autor principal (FCIAP) 41.80. În momentul depunerii tezei de abilitare, indicele Hirsch e de 22 în WOS.

Capitolul 3 – intitulat "Prezentarea principalelor rezultate științifice, profesionale și academice" Presentation of the Main Scientific, Professional and Academic Results prezintă cele mai sugestive rezultate ale principalelor mele direcții de cercetare:

Subcapitolul 3.1. *intitulat "Cercetări privind tehnicile și intervențiile moderne/inovatoare utilizate în hipertensiunea indusă de sarcină (HTAIS/preeclampsie)"* aduce în discuție rigiditatea arterială și studiile efectuate și publicate cu privire la gravida cu hipertensiune arterială/ preeclampsie. În literatura de specialitate se menționează că rigiditatea arterială în general (și în special PWV) crește cu valorile tensiunii arteriale, dar acest lucru nu este descris în mod specific pentru femeile însărcinate și cu atât mai puțin pentru femeile gravide în situație de risc. Mai mult, creșterea rigidității arteriale este asociată cu creșterea colesterolului total și LDL-colesterolului, dar acest lucru nu a fost încă demonstrat în timpul sarcinii. Rigiditatea arterială ca marker al funcției arteriale modificate poate fi corelată cu mai mulți factori de risc cardiovascular, dar nu există date disponibile până acum pentru

a demonstra că factorii de risc cardiovascular sunt corelați cu complianța arterială în timpul sarcinii.

Subcapitolul 3.2. *intitulat "Cercetări privind tulburările de hipercoagulabilitate întâlnite la gravidele cu trombofilie"* relevă numeroasele studii, articole în extenso, prezentări la conferințe/congrese cu privire la efectul anticoagulantelor din punct de vedere al rigidității vasculare, rolul lor în prevenția complicațiilor mediate placentar la gravidele diagnosticate cu trombofilie, coroborarea acestei investigații cu datele paraclinice de laborator (mă refer aici la screeningul pentru trombofilii corelat cu starea de hipercoagulabilitate ce caracterizează orice sarcină), iar deciziile clinice ar trebui luate în funcție de fiecare caz în parte.

Subcapitolul 3.3. *intitulat "Cercetări privind nașterea prematură – o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial"* coroborează activitatea mea clinică cu necesitatea imperioasă de a identifica primele semne de amenințare de naștere prematură și instituirea cât mai precoce a terapiei corespunzătoare precum și a terapiei de maturare a plămânului fetal; toate acestea având ca rezultat scăderea riscului complicațiilor prematurității și totodată creșterea bunăstării fetale.

Subcapitolul 3.4. *intitulat "Cercetări privind îmbunătățirea indicatorilor de calitate care estimează ratele de morbiditate și mortalitate în patologia ginecologică malignă, precum și posibilitatea realizării unor programe de screening pentru depistarea precoce a factorilor predictivi, precursori macroscopici și microscopici (leziuni premaligne, leziuni endometriale etc.)"* prezintă aspecte atât în ceea ce privește prevalența malignității cancerului uterin, cât și prevalența cazurilor în continuă creștere în rândul populației a endometriozei pelvine, iar identificarea cât mai corectă preoperator sau prin screening (test Babeș Papanicolau – în cazul cancerului de col uterin) a diferitelor leziuni precursore, ar îmbunătăți algoritmul unui diagnostic corect.

Capitolul 4 – intitulat "Planuri de dezvoltare a carierei profesionale, științifice și academice" axate pe cele trei domenii importante: activitate didactică, activitate de cercetare și nu în ultimul rând activitate clinică. Ca și planuri de viitor, activitatea clinică va avea ca fundament acumularea de noi cunoștințe, tehnici și dezvoltarea de

noi competențe în cadrul unor proiecte/granturi de cercetare în curs de derulare sau depuse în viitorul apropiat. Pentru partea didactică, utilizarea resurselor și metodele moderne de predare și interacțiune cu acestea, învățarea prin descoperire, cooperare, rezolvarea problemelor, promovarea acestora, susținerea feedbackului continuu al elevilor și deschiderea și transparența deplină în procesul de predare și evaluare sunt elemente centrale ale planului didactic .

O preocupare constantă în activitatea didactică va fi adaptarea continuă a cursurilor la nivelul de cunoștințe al studenților, fără a compromite calitatea și cerințele pregătirii viitorului medic. Pe baza experienței mele didactice dobândite în ultimii ani, voi lua în considerare dinamica mentalității tinerilor și disponibilitatea lor de a beneficia de cursuri interactive și interesante. De asemenea, intenționez să coordonez activitatea de cercetare a studenților din cadrul cercurilor științifice studentești.

În ceea ce privește activitatea de cercetare, aceasta va fi orientată spre continuarea direcțiilor de cercetare începute, precum și identificarea de noi metode de optimizare a gestionării diferitelor patologii fie ele obstetricale, fie ele ginecologice. Voi participa la evenimente de specialitate naționale și internaționale ca și până acum, iar rezultatele cercetării se vor materializa în publicarea și diseminarea rezultatelor studiilor întreprinse în reviste recunoscute la nivel național și internațional, în capitole de cărți sau cărți pe care le voi publica, precum și în proiecte de cercetare la care voi continua să particip cu același interes.

Direcțiile de cercetare dezvoltate până acum vor fi continuate, aprofundate și exploatate, iar noile direcții abordate vor fi legate de cele actuale.

De asemenea, abordarea științifică a managementului calității procesului educațional și a cercetării în domeniul sănătății va face parte din preocupările mele viitoare.

Dezvoltarea carierei academice pentru performanță în activitatea de coordonator de doctorat va fi pusă în practică prin participare, în viitor la acțiuni în proiectele educaționale universitare care susțin cercetarea doctorală și postdoctorală atât la nivel local (am depus deja un proiect), cât și prin parteneriatul național și / sau internațional.

Ultima secțiune a tezei include referințele bibliografice aferente studiilor menționate în cuprinsul tezei de abilitare.

Consider că, bazându-mă pe rezultatele studiilor efectuate, a cercetărilor întreprinse până acum, a experienței profesionale acumulate prin cele două specialități chirurgicale (chirurgie generală și obstetrică ginecologie), precum și, luând în considerare planurile prevăzute pentru viitor, sper ca prin cele demonstrate până acum să devin un membru marcant al Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara și prin seriozitate, rigoare, conștiinciozitate și diversitate să continui aceste activități și să realizez în sfârșit titlul de profesor universitar în domeniul meu de obstetrică-ginecologie.

LISTA TITLURILOR CELOR 10 LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE REPRESENTATIVE

1. Mitranovici MI, Oala IE, **Petre I**; Craina ML; Florut SN; Chiorean DM; Cocuz IG; Turdean SG; Cotoi OS; Puscasiu L, *Atypical Polypoid Adenomyoma Of The Vagina: Follow Up And Subsequent Evolution: A Case Report And Update*, Diagnostics, Volume 12, Issue 2, Article Number 368, DOI 10.3390/Diagnostics 12020368, Published FEB 2022; IF=3.992; <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/2/368>
2. Furau A; Tit DM; Furau C; Bungau S; Furau G; Toma, MM; Cirstoveanu CG; **Petre I**; Todor DS; Romosan RS; Craina M, *Analysis Of The Impact Of Comorbidities On Endometrial Lesions Using The Charlson Comorbidity Index In Western Romania*, Medicina-Lithuania, Volume 57, Issue 9, Article Number 945, DOI 10.3390/Medicina57090945, Published SEP 2021; IF=2.948, <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/9/945>
3. Furau AM; Toma MM; Ionescu C; Furau C; Bungau S; Dimitriu M; Tit DM; Furau G; **Petre I**; Craina M, *The Correlation Of The IETA Ultrasound Score With The Histopathology Results For Women With Abnormal Bleeding In Western Romania*, Diagnostics, Volume 11, Issue 8, Article Number 1342, DOI 10.3390/Diagnostics11081342, Published AUG 2021; IF=3.992, <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/8/1342>
4. Turi V; Iurciuc S; Cretu OM; Tit DM; Bungau S; Apostol A; Moleriu RD; Bustea C; Behl T; Diaconu CC; **Petre I**, *Arterial Function In Hypertensive Pregnant Women. Is Arterial Stiffness A Marker For The Outcomes In Pregnancy?* Life Sciences, Volume 264, Article Number 118723, DOI 10.1016/J.Lfs.2020.118723, Published JAN 1 2021; IF=6.78, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320520314764>
5. Dima M; Enatescu I; Craina M; **Petre I**; Iacob ER; Iacob D, *First Neonates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection In Romania Three Case Reports*, Medicine, Volume 99, Issue 33, Article

Number E21284, DOI 10.1097/MD.00000000000021284, Published AUG 14 2020, IF=1.552, https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/08140/First_neonates_with_severe_acute_respiratory.20.aspx

6. Turi V; Dragan S; Iurciuc M; Moleriu L; Bungau S; Tit DM; Toader DO; Diaconu CC; Behl T; **Petre I**, *Arterial Function In Healthy Pregnant Women Vs. Non-Pregnant Women-A 10-Year Study*, *Diagnostics*, Volume 10, Issue 6, Article Number 374, DOI 10.3390/Diagnostics10060374, Published JUN 2020; IF=3.110, <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/6/374>

7. Iacob RE; Iacob D; Moleriu RD; Tit DM; Bungau S; Otrisal P; Aleya S; Judea-Pusta, C; Cioca G; Bratu OG, **Petre I**, *Consequences Of Analgesics Use In Early Pregnancy: Results Of Tests On Mice*, *Science Of The Total Environment*, Volume 691, Page 1059-1064, DOI 10.1016/J.Scitotenv.2019.07.212, Published NOV 15 2019; IF=6.551, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969719333261>

8. Gobjila C; Craina ML; Toader DO; **Petre I**; Andor CB; Tudor A; Onofrei RR; Tamas LA; Ilie AC, *Pro-Inflammatory Cytokines (IL6, IL8 And TNF-Alpha) In The Evaluation Of Ovarian Endometriosis Cyst*, *Revista De Chimie*, Volume 70, Issue 8, Page, 2944-2947, Published AUG 2019; IF=1.755, <https://www.revistadechimie.ro/Articles.asp?ID=7461>

9. Dumitru C; **Petre I**; Craina M; Moleriu LC; Suci N; Gobjila C; Pop E; Sisu A; Radu D; Oancea R, *The Study Of Placental Vascularization Using Type AGO II Plastic Substances*, *Materiale Plastice*, Volume 56, Issue 1, Page 171-173, Published, MAR 2019; IF=1.517, <https://www.revmaterialeplastice.ro/Articles.asp?ID=5145>

10. **Petre I**; Craina M; Suci N; Sisu A; Moleriu RD; Oancea R; Radu D; Agoston-Vas AE; Ilie AC, *The Role Of C-Reactive Protein And Interleukin 6 In The Cases Of Preeclampsia Associated With Obesity*, *Revista De Chimie*, Volume 70, Issue 3, Page 805-808, Published MAR 2019; IF=1.755, <https://revistadechimie.ro/Articles.asp?ID=7011>