

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR  
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL IV - BIOCHIMIE ȘI FARMACOLOGIE**

**SAMFIREAG MIRUNA-ADELA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

Conducător științific  
**PROF. UNIV. DR. ANGHEL ANDREI**

**Timișoara  
2024**

II

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR  
BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL IV - BIOCHIMIE ȘI FARMACOLOGIE**

**SAMFIREAG MIRUNA-ADELA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**Impactul semnificativ al biomarkerilor trombofilici  
în sarcină și naștere – studiu pe zona de vest a  
României**

**- R E Z U M A T -**

Conducător științific  
**PROF. UNIV. DR. ANGHEL ANDREI**

**Timișoara  
2024**



Un capitol important în domeniul Hematologiei este dedicat tulburărilor de coagulare ale sângelui, printre care se numără și trombofilia, o patologie importantă, cu o incidență în populația caucaziană între 5-6%, respectiv 8% în România.

Toate patologiile moștenite sau dobândite, asociate cu o hemostază afectată moderat și cu susceptibilitate crescută la tromboză sunt denumite în mod colectiv trombofilie.

Funcționarea defectuoasă a hemostazei, cauzată de un dezechilibru între componentele stimulative și inhibitorii, este un semn distinctiv al unei condiții pre-trombotice. În continuare, tromboza se va dezvolta din starea pre-trombotică, atunci când declanșarea hemostazei depășește capacitatea componentei inhibitorii.

Modificările la nivelul factorilor de coagulare, proteinelor plasmaticice, ale fluxului sanguin, ale suprafețelor vasculare și ale componentelor celulare, vor crea condiții pentru o stare de hipercoagulare, element central în producerea trombozei, arterială sau venoasă.

Evaluarea hematologică este un element obligatoriu în diagnosticarea trombofiliei deoarece este legată direct de orientarea terapeutică.

Primul pas în managementul pacientului trombotic constă în stabilirea etiologiei stării de hipercoagulare: genetică, dobândită sau mixtă.

Un aspect deosebit de important al patologiei hemostazei este legat de sarcină, atunci când sistemul hemostatic experimentează o stare pronunțată de coagulare în timpul sarcinii, care atinge un punct maxim la momentul nașterii. Riscul de sângerare și evenimentele tromboembolice, asociate trombofiliei, se amplifică în timpul sarcinii. Dezvoltarea și menținerea sistemului circulator sunt vitale în supraviețuirea fetală, entitatea utero-placentară jucând un rol crucial în contactul materno-fetal.

Femeilor cu antecedente de tromboză venoasă sau care se prezintă în urma unui episod de tromboză venoasă acută, li se recomandă evaluarea pentru trombofilie în perioada prenatală.

Incidența trombofiliei la femeile gravide este estimată la aproximativ 2%.

Tema studiului nostru corespunde preocupărilor actuale, naționale și globale referitoare la sănătatea maternă, și în plus, studiază și efectele circumstanțelor materne, în condițiile afectării hemostazei asupra reproducției.

Scopul studiului a constat în investigarea impactului biomarkerilor trombofilici, cu semnificație în sarcină și naștere în partea de vest a României.

Studiul este împărțit în două părți principale: partea generală și partea specială, acoperind un număr de 208 de pagini, incluzând 257 de referințe bibliografice, o bogată iconografie (26 figuri, 42 de tabele) și anexe.

Partea generală cuprinde trei capitole: primul capitol, intitulat trombofilia, prezintă o perspectivă generală asupra sistemului de coagulare, clasificarea trombofiliei și riscul asociat acestei maladii; al doilea capitol este o privire generală asupra sarcinii, în condițiile riscului de tromboză, precum și mecanismul trombogenezei, cu impact în condiții de sarcină; al treilea capitol, tratează impactul trombofiliei în sarcină, din punct de vedere al etiologiei, cuprinzând informații despre trombofilia moștenită, dobândită și mixtă. Este subliniat faptul că majoritatea femeilor însărcinate sunt susceptibile la tulburări de coagulare pe parcursul întregii sarcini, fapt ce impune adaptarea terapiei generală a femeii însărcinate la particularitățile cauzate de trombofilie.

Partea specială își propune să investigheze impactul semnificativ al biomarkerilor trombofilici în sarcină și naștere, concentrându-se pe situația din partea de vest a României.

În realizarea scopului propus, au fost stabilite următoarele obiective, pe baza cărora s-au structurat următoarele direcții de cercetare:

1. O analiză cuprinzătoare și actualizată a datelor din literatură privind managementul terapeutic al femeilor însărcinate, care suferă de trombofilie. În cadrul studiului, s-a realizat o analiză detaliată a tuturor factorilor clinici, cu referire la gestionarea trombofiliei la femeile însărcinate, analiză actualizată la nivelul progreselor tehnologice și ale ghidurilor procedurale actuale.

2. Evaluarea particularităților trombofiliei corelate cu evoluția femeilor însărcinate în partea de vest a României: parametrii antropometrici cum ar fi vârsta, indicele de masă corporală, perioada gestațională, greutatea nou-născutului, factorii socio-economici precum mediul de viață, comportamentele legate de stilul de viață, fumatul, precum și indicatorii genetici legați de trombofilie. Această analiză pertinentă reprezintă baza pentru îmbunătățirea standardului actual de îngrijire pentru femeile însărcinate cu trombofilie.
3. Analiza gradului de impact al trombofiliei asupra mamei și fătului: caracteristicile mamei (indicele de masă corporală, parametri de hemostază, monitorizarea efectelor medicamentelor specifice administrate în grupurile de trombofilie) și caracteristicile nou-născutului (perioada gestațională, greutatea la naștere și scorul Apgar) au fost examinate.

Acest studiu se concentrează pe situația din partea de vest a României, subiecții grupului de studiu și unitățile de îngrijire medicală aparținând acestei regiuni.

În lucrarea “**Approach to Thrombophilia in Pregnancy—A Narrative Review**”, publicată în revista *Medicina*, 2022, 58, 692, principalul obiectiv a fost de a obține o evaluare comprehensivă și actualizată a evidențelor din literatură cu privire la managementul femeilor însărcinate cu trombofilie.

Această studiu al literaturii conturează informațiile din domeniu, fiind prima abordare narativă referitoare la acest subiect. Principalele caracteristici ale abordării trombofiliei la nivel de graviditate pot fi sumarizate după cum urmează:

- Este esențial să se ia măsurile preventive adecvate înainte de concepție.
- Este important să se ajusteze tratamentul prenatal convențional la gravidele cu trombofilie, deoarece femeile cu trombofilie experimentează frecvent probleme de coagulare în timpul sarcinii.
- Cuantificarea prin screening a gradului de deteriorare genetică manifestată ca risc trombotic.

- Regimul personalizat de medicamente anticoagulante și antiagregante al fiecărei paciente, în funcție de factorii specifici.
- Corelarea frecvenței de monitorizare a pacientei cu nivelul de risc pe care îl presupune avansarea sarcinii, în efortul de a preveni orice eveniment trombotic care ar putea pune în pericol sarcina.
- Menținerea regimului profilactic antitrombotic postpartum, folosind o terapie personalizată, în funcție de gradul de risc asociat.

Trombofilia reprezintă o predispoziție genetică la stări de hipercoagulare cauzate de condiții dobândite de hemostază; sarcina determină ca sistemul hemostatic să devină hipercoagulabil, ceea ce crește pe parcursul sarcinii și atinge un maxim în apropierea momentului nașterii. Testarea genetică pentru mutațiile genetice trombofilice este evaluată folosind diferite metode de reacție de polimerizare în lanț în timp real și microarray-uri de ADN ale genelor specifice. Adaptarea îngrijirii generale a femeii însărcinate la particularitățile cauzate de trombofilie este un component important, astfel încât screening-ul este preferat pentru a evalua gradul de deteriorare genetică care se manifestă ca un risc de tromboză. Scopul principal al acestei revizuii narative a fost evaluarea cantitativă a datelor din literatură privind îngrijirea specifică a femeilor însărcinate cu trombofilie care prezintă un risc de avort spontan.

În studiul **“Assessment of the Particularities of Thrombophilia in the Management of Pregnant Women in the Western Part of Romania”**, publicat în revista *Medicina*, 2023, 59, 851, principalul obiectiv este evaluarea particularităților trombofiliei corelate cu evoluția femeilor însărcinate în partea de vest a României: parametrii antropometrici cum ar fi vârsta, indicele de masă corporală, perioada gestațională, greutatea nou-născutului, factorii socio-economici precum mediul de viață, comportamentele legate de stilul de viață, cum ar fi obiceiurile de fumat, precum și indicatorii genetici legați de trombofilie. Această analiză pertinentă reprezintă baza pentru îmbunătățirea standardului actual de îngrijire pentru femeile însărcinate cu trombofilie.

Lotul de studiu tip case-catrol non-invaziv, a cuprins o cohortă de 450 de femei însărcinate cu trombofilie care au fost examinate în practica clinică de rutină din regiunea de vest a României între 2018 și 2020. În 2020, ultimul an al studiului nostru, numărul pacientelor care căutau terapie adecvată a scăzut dramatic din cauza pandemiei de boală coronavirus (COVID-19). Au fost create trei subgrupuri în funcție de tipul de trombofilie. În primul subgrup, au fost incluse 150 de paciente cu trombofilie ereditară, în al doilea subgrup, 150 de paciente cu trombofilie dobândită și în al treilea subgrup, 150 de paciente cu trombofilie mixtă.

Femeile înrolate în studiu, erau caucaziene, cu sarcină unică, cu date etiologice disponibile privind trombofilia moștenită, dobândită și mixtă, cu istoric obstetrical pozitiv (pierderi repetate de sarcină). Au fost excluse din studiu femeile care nu erau însărcinate, cele care aveau sarcini gemelare respectiv femeile însărcinate cu rezultate incomplete ale panelului de trombofilie.

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, au rămas în lotul de studiu 178 de paciente, dintre care: 28,65% (51 de paciente) cu trombofilie ereditară (subgrupul 1), 28,65% (51 de paciente) cu trombofilie dobândită (subgrupul 2) și 42,7% (76 de paciente) cu trombofilie mixtă (ereditară și dobândită - subgrupul 3).

Baza de date a fost compilată folosind programul Microsoft Excel. Au fost utilizate Microsoft Excel și JASpV16.4, două programe software separate, pentru analiza statistică. Mai întâi, am efectuat o analiză descriptivă a bazei noastre de date, iar apoi am folosit testul Shapiro-Wilk pentru a determina distribuția datelor și tipurile de teste necesare pentru a fi rulat. Pentru a determina dacă există diferențe remarcabile între două grupuri, a fost folosit testul U Mann-Whitney. Am folosit testul Friedman pentru a observa evoluția valorii de D-dimeri în timpul sarcinii, iar testul Kruskal-Wallis a fost folosit pentru a examina rezultatele investigațiilor medicale între cele trei grupuri ale noastre. Am efectuat o analiză de regresie și am determinat coeficienții de corelație la finalul investigației. Pentru întreaga investigație, pragul de semnificație a fost fixat la  $\alpha=0,05$ .



Trombofilia la femeile însărcinate este o afecțiune cu incidență în creștere constantă la nivel mondial și, în aceste condiții, dezvoltarea procedurilor preventive devine esențială. În acest studiu, ne-am propus să evaluăm trombofilia la femeile însărcinate în partea de vest a României și să stabilim caracteristici antropometrice, caracteristici socioeconomice și factori genetici și de risc. 178 de femei însărcinate au fost împărțite în trei subgrupuri de studiu, în funcție de tipul de trombofilie, având ca scop realizarea profilului genetic și a celui dobândit. Au fost efectuate măsuri antropometrice și teste biologice. Tipul mixt de trombofilie predomină. Particularitățile femeilor însărcinate diagnosticate cu trombofilie sunt vârsta mai înaintată, traiul într-un mediu urban, cu indice de masă corporală normal, aproximativ 36 de săptămâni de perioadă gestațională și cel puțin o pierdere de sarcină. În ceea ce privește biomarkerii genetici trombofilici cei mai frecvent întâlniți, am obținut mutația genei MTHFR C677T și A1298C, urmată de mutația genei PAI-1 4G/5G. Fumatul reprezintă un factor de agravare în evoluția acestei patologii, manifestată prin creșterea valorilor de D-dimeri și scăderea valorilor de antitrombină, simultan cu creșterea necesității terapeutice. Predominanța polimorfismului genetic MTHFR și PAI-1 4G/5G este o particularitate a femeilor însărcinate cu trombofilie din partea de vest a României. Fumatul este confirmat ca fiind un factor de risc important în avortul spontan.

Cercetarea tulburărilor trombofilice va ajuta la dezvoltarea măsurilor preventive. În prezent, nu există un program național de screening pentru trombofilie.

Este necesar să se efectueze o gamă largă de teste de coagulare și genetice, iar competența clinică este necesară pentru interpretarea rezultatelor. Prin urmare, femeile ar trebui să fie testate cel puțin din punct de vedere genetic.

Studiul nostru vizează mutațiile cele mai prevalente din partea de vest a României, care duc la avorturi spontane, în absența unui tratament adecvat. Acest studiu semnifică și amprenta genetică în gestionarea trombofiliei la pacienta gravidă în partea de vest a României.

O contribuție originală a fost optimizarea managementului femeilor însărcinate cu trombofilie în conformitate cu particularitățile acestui tip de patologie în partea de vest a României.

Terapia anticoagulantă este un exemplu de adaptare a managementului; datorită indiceului normal de masă corporală al femeilor însărcinate cu trombofilie, tratamentul lor anticoagulant adecvat nu va influența greutatea nou-născutului la naștere. S-a recomandat renunțarea la fumat în timpul sarcinii, deoarece fumatul afectează atât nivelul de D-dimeri, cât și doza necesară de anticoagulant.

Cu toate că profilul genetic general al trombofiliei este mai blând în comparație cu profilul standard la nivel internațional, fapt care reduce riscul de tromboză, protocolul medicamentos a fost menținut. Eficacitatea acestei atitudini terapeutice a fost validată 100% de evoluția ante- și postpartum a femeilor însărcinate și a nou-născuților lor.

Datorită schimbărilor demografice actuale, respectiv îmbătrânirea populației, este normal ca majoritatea populației în vârstă fertilă să se găsească în zone urbane, lucru dezvăluit și de procentul de 78,86% din studiul nostru.

Cercetarea trombofiliei atât în perioada de concepție, cât și în perioada de sarcină va ajuta la dezvoltarea măsurilor preventive. Acest lucru ar putea reprezenta un nou domeniu de cercetare pentru partea de vest a României, concentrându-se pe femeile cunoscute cu avorturi spontane, și implică, de asemenea, un potențial program național de screening.

Scopul studiului nostru intitulat **“Maternal and Newborn Characteristics—A Comparison between Healthy and Thrombophilic Pregnancy”**, publicat în revista *Life*, 2023, 13, 2082, a fost să efectuăm o analiză a trombofiliei ca factor influențator asupra mamei și fătului: caracteristicile materne (indicele de masă corporală, parametrii de hemostază, monitorizarea medicamentelor specifice administrate în grupurile de trombofilie) și caracteristicile nou-născutului (perioada gestațională, greutatea la naștere și scorul Apgar) au fost examinate. Acest studiu se concentrează pe situația din

partea de vest a României, subiecții grupului de studiu și unitățile de îngrijire aparținând acestei regiuni.

Acest studiu de urmărire pe cinci ani, care a avut loc între 2018 și 2022, se concentrează pe o cohortă de 500 de femei care au fost spitalizate pentru naștere în partea de vest a României.

Participanții la acest studiu au fost femei caucaziene care erau însărcinate cu sarcină unică la momentul înrolării, aveau rezultate disponibile pentru trombofilia ereditară, dobândită și mixtă, aveau un istoric obstetrical pozitiv (pierderi recurente de sarcină) și au primit heparină cu greutate moleculară mică în timpul sarcinii și după naștere.

Panelul de trombofilie a inclus următoarele componente: mutația genei factor V Leiden, mutația genei factor II, mutația genei MTHFR, mutația genei PAI-1, mutația patologică a factorului XIII Val34Leu, antitrombina, proteină C, proteină S, anticoagulant lupic, anticorpi antifosfolipidici, anticorpi anticardiolipinici și nivelurile de homocisteină. Criteriile de excludere au inclus femei însărcinate care nu și-au efectuat controalele regulate, femei care nu erau gravide, paciente cu sarcini gemelare și femei însărcinate cu rezultate parțiale ale panelului de trombofilie.

După aplicarea criteriilor de includere și excludere, lotul de studiu a fost redus la 350 de femei, împărțite în patru grupuri: 60 de paciente cu trombofilie ereditară, 60 de paciente cu trombofilie dobândită, 80 de paciente cu trombofilie mixtă (ereditară și dobândită) și 150 de femei însărcinate sănătoase (grupul de control).

S-au folosit statistici descriptive pentru a calcula parametrii de tendință centrală și dispersie pentru variabilele numerice din investigație. Pentru date ordinale, nominale și dihotomice, au fost create tabele de frecvență, iar procente cheie au fost extrase. Testul Shapiro-Wilk a fost utilizat pentru a examina distribuția datelor. Testul Mann-Whitney a fost utilizat pentru a compara două eșantioane diferite, în timp ce testul Kruskal-Wallis a fost utilizat pentru mai mult de două eșantioane diferite. Atunci când s-a examinat evoluția

medicamentelor specifice, a fost utilizat testul Friedman, iar testul Wilcoxon Signed Rank a fost utilizat pentru a compara diferențele între două momente diferite în timp. Investigarea a culminat cu o analiză de regresie liniară, care a inclus calculul coeficienților de corelație Pearson și de determinare. Nivelul de semnificație a fost stabilit la  $\alpha = 0,05$ . Microsoft Excel a fost folosit pentru a crea baza de date. Analiza statistică a fost efectuată folosind două programe independente: JASPV17.3 și Microsoft Excel.

Pe lângă documentarea caracteristicilor de bază ale pacienților și ale nou-născuților lor, am investigat influența trombofiliei asupra dezvoltării nou-născutului și a managementului sarcinii. Mai multe caracteristici au fost măsurate pentru pacientele din studiu precum și pentru făt, inclusiv indicii de masă corporală în primul și al treilea trimestru, perioada gestațională, greutatea la naștere și scorul Apgar.

Prezenta lucrare se constituie ca primul studiu pe plan național, în care impactul trombofiliei este extins de la gravidă la parametrii nou-născutului.

Următoarele constatări despre efectele trombofiliei asupra mamelor și nou-născuților sunt extrase din acest studiu: cel mai frecvent tip de trombofilie este cel mixt (40%); nou-născutul este influențat de caracteristicile mamei - testul Kruskal-Wallis a relevat că greutatea nou-născutului în grupul de control este semnificativ mai mare ( $p < 0,05$ ) decât în grupurile de trombofilie; cu cât este mai mare greutatea mamei, cu atât este mai mare probabilitatea ca fătul să fie subponderal la naștere; prin creșterea dozei de heparină cu greutate moleculară mică, crește probabilitatea ca fătul să se nască cu o greutate mai mică ( $p < 0,05$ ).

Prin urmare, în aceeași notă de optimizare a managementului, factorul de risc legat de greutatea nou-născutului va trebui să fie luat în considerare în gestionarea procesului de naștere și va fi inclus în managementul nou-născutului cu greutate mică la naștere.

Au fost găsite diferențe statistice după examinarea specificităților parametrilor homeostatici între cele trei grupuri de trombofilie. Caracteristicile

nou-născutului sunt de asemenea influențate de integritatea sistemului homeostatic al femeii însărcinate; datele noastre indică faptul că greutatea nou-născutului va fi mai mică ( $p < 0,05$ ) în cazul femeilor diagnosticate cu trombofilie ereditară și mixtă, cu valori scăzute pentru timpul de protrombină (PT) și timpul de tromboplastină parțial activată (APTT); în plus, s-au găsit corelații semnificative între nivelul de fibrinogen matern și impactul asupra dezvoltării nou-născutului ( $p < 0,05$ ) în toate grupurile de trombofilie.

Contribuția principală a studiului nostru constă în faptul că, dacă o femeie gravidă diagnosticată cu trombofilie primește îngrijirea corespunzătoare, menține o greutate normală și nu prezintă niciun alt factor de risc suplimentar față de cei menționați mai sus, copilul său va avea trăsături comparabile cu cele ale copilului unei femei gravide sănătoase.

O femeie cu trombofilie are mai multe șanse să întâmpine dificultăți în timpul sarcinii, dificultăți care vor afecta și dezvoltarea nou-născutului. Acest studiu își propune să compare caracteristicile materne și ale nou-născuților între sarcina sănătoasă și cea cu trombofilie. Au fost analizate următoarele caracteristici: caracteristicile materne (indicele de masă corporală, parametrii de hemostază, tratamentul specific trombofiliei) și caracteristicile nou-născutului (perioada gestațională, greutatea la naștere, scorul Apgar). Acest studiu de urmărire pe cinci ani, între 2018 și 2022, se concentrează pe o cohortă de 500 de femei care au fost spitalizate pentru naștere în regiunea vestică a României. Caracteristicile materne influențează nou-născutul: cu cât este mai mare greutatea mamei cu trombofilie, cu atât sunt mai mari șansele ca fătul să aibă o greutate mai mică la naștere; crescând doza de heparină cu greutate moleculară mică, conectată cu necesitatea de a controla parametrii de hemostază, cu atât este mai probabil ca fătul să se nască cu o greutate mai mică la naștere. O femeie gravidă diagnosticată cu trombofilie, care primește îngrijirea corespunzătoare, menține o greutate normală și nu prezintă niciun alt factor de risc adițional, copilul său va avea trăsături comparabile cu cele ale copilului unei femei gravide sănătoase.

În cadrul tendințelor moderne de medicină personalizată, după efectuarea unei analize pertinente și exhaustive a biomarkerilor trombofilici la femeile însărcinate în partea de vest a României, s-au făcut recomandări adaptate acestui profil particular, recomandări care vor crește calitatea și eficacitatea actului medical în gestionarea femeilor însărcinate cu trombofilie în partea de vest a României.

Într-o lume în care tendința este de a evalua fiecare nou biomarker în patologiile existente, fără a urmări concomitent beneficii translaționale pe termen scurt și mediu, optimizarea panelului de biomarkeri existenți, în corelație cu factorii psihosomatici, antropometrici trebuie să fie o preocupare permanentă în procesul de optimizare și îmbunătățire a protocoalelor actuale de tratament.

Cercetările au fost efectuate cu sprijinul Școlii Doctorale și al departamentelor Facultății de Medicină, de la Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara, prin a căror colaborare, am reușit să obțin date, informații, expertize, proceduri și echipamente necesare pentru desfășurarea și finalizarea acestui studiu.